

T. C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Biyokimya Anabilim Dalı
Başkanı
Doç. Dr. Güneri ERDEM

Hipertiroidi ve Hipotiroidili Hastalarda Serum Alkalen Fosfataz Düzeyi ile Karaciğer Fonksiyonlarının İlişkileri

FİŞLENDİ

(UZMANLIK TEZİ)

T. C. DİCLE ÜNİVERSİTESİ KÜTÜPHANESİ	
Demirbaş No.	4993/1975
Tasnif No.	142.015

Dr. M. Celâl DEVECİOĞLU

DİCLE ÜNİVERSİTESİ MERKEZ KÜTÜPHANESİ	
Demirbaş No.	0038605
Tasnif No.	612.015
	DEU
	1985

Diyarbakır - 1985

İhtisas tezi çalışmamda bilgi, görgü ve tecrübeleriyle bana yol gösteren değerli insan, hocam Sayın Doç.Dr.Güneri ERDEM'e,

Materyal temini için yardımlarını gördüğüm Nükleer Tıp Anabilim Dalı Yöneticisi Doç.Dr. Salih ÇELİK'e,

Tezin daktilosunu yapan Sekreter Sevgi EKMEKÇİLER'e ve tüm Biyokimya çalışanlarına teşekkürü bir borç bilirim.

Kasım - 1985

Dr.M.Celal DEVECİOĞLU

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
MATERYAL VE METOD	47
BULGULAR	54
SONUÇLAR	61
TARTIŞMA	66
ÖZET	73
KISALTMALAR	74
LİTERATÜR	76

G İ R İ Ő V E A M A Ć

Alkalen fosfatazlar, alkalen bir pH'da fosfatları hidroliz eden enzimler grubudur (E.C.3.1.3.1). Ćinko kapsayan bu enzimlerin kesin fonksiyonları henüz saptanamamıştır. Buna rağmen serum alkalen fosfataz yükselmeleri obstrüktif karaciğer hastalıkları, hızlanan kemik dönüşümlerinde klinikte ısrarla kullanılabilmektedir (84).

Değişik organlar, fonksiyonel ve elektroforetik olarak tanımlanmış izoenzimleri kapsarlar (44). Sağlıklı insanların serum alkalen fosfataz düzeyi karaciğer (LALP), kemik (BALP), ince barsak (IALP) enzimlerinin bir karışımıdır.

Literatürde çeşitli hastalıklar yanı sıra, tiroid hiper ve hipo fonksiyonlarında serum ALP düzeyinin incelendiğı ve izoenzimlerinin kökeninin saptanması yoluyla tiroid hormonlarının fonksiyonlarına daha açıklık getirmeye yönelik araştırmalar vardır.(4, 10,25,26,27,28,32,49,50,55,69,71,81,93,94,99,101,107, 108,113).

İzoenzimler, elektroforetik olarak (28,49) fizyokimyasal metodlarla (94) organın fonksiyonlarını inceliyerek indirekt yollarla saptanmıştır.(11,25,29,30, 39,49,50,66,73,86,90,91,93).

Biz de bu çalışmamızda bölgemizin önemli sorunu olan tiroid hiper ve hipo fonksiyonlarında serum

ALP düzeyini ve aynı zamanda karaciğer fonksiyonlarını inceliyerek,ALP yükselmelerinin kökeni hakkında indirekt yollarla bilgi edinmeyi planladık. Ve bu planı gerçekleştirmek üzere Fakültemiz Nükleer Tıp Anabilim Dalında RIA metodlarıyla tiroid fonksiyonları saptanmış hiper ve hipotiroidili vakaların serumları üzerinde çalıştık. Karaciğer fonksiyonları hakkında aynı kişilerin serumunda Gammaglutamyl Transpeptidaz (GGT), Kolinesteraz (ChE), Transaminazlar (ALT,AST),Laktatdehidrogenaz (LDL) ve Kreatin kinaz (CK) düzeylerini saptayarak bilgi edindik.

I-TİROİD, İŞLEVİ VE HASTALIKLARI

Metabolizmada etkili Tiroksin ve Triiyoditironin hormonları ile kalsiyum metabolizmasında etkili Tirokalsitonin isimli hormonları salgılayan önemli bir iç salgı bezidir.

ANATOMİSİ :

Tiroid bezi embriyonal hayatın 3.haftasında ağız boşluğu döşemesinin yaptığı küçük bir çöküntüden meydana gelir. Epitel hücrelerinin çoğalması neticesinde taslak ince bir boru şeklinde aşağıya doğru büyür. Ductus tireoglossus denilen bu taslağın alt ucunun yan taraflarında oluşan sağlı sollu çıkıntılar büyüyerek bezin yan loblarını, iki çıkıntı arasındaki parça ise istmusu meydana getirir. 6 ıncı haftada bez müstakil hale geçer. 12 nci haftadan sonra fonksiyona başlar.(83)

Tiroid çoğunlukla 2 yan lob ve önde yan lobları birbirine bağlayan istmus olmak üzere 3 parçadan teşekkül eder. Bazı vakalarda piramidal lob denilen 4 ncü parçada bulunur. Bez H veya U şeklindedir.Önde hiyoit altı kaslarla örtüldür.Dokusu yumuşaktır ve normalde deri altında ele gelmez. Yutma esnasında larinksle beraber hareket eder ve bir miktar yukarı çıkar. Ağırlığı 30-60 gr.dır.Ağırlığı yaşa, cins, alışkanlıklara ve coğrafi bölgelere göre değişir. Kadınlarda 1/3 nispetinde daha ağırdır. Puberte sırasında en büyük hacma varır. Arterleri a.tiroidea sup.(a.karotis eksternanın dalı) ve a.tiroidea inf.(a.subklaviyanın dalı) dır. A.tiroidea inf.yan lobların arka iç yüzünün alt kısmında n.laringeus inf. ile çapraz yapar ve bu konum operasyonlarda çok önemlidir. Tiroid ağırlığına göre en çok kan alan organdır. Total kan saatte bir defa tiroitten geçer.

Venleri v.jugularis interna ve sol v.innominataya dökülür. Lenf kanalları yüzeysel ve servikal lenf bezlerinde toplanır.Parasempatik lifler n.vagustan ve sempatik lifler üst servikal ganglionlardan gelir. Bez lastik kıvamında, kesiti homojen, parlak ve koyu kırmızıdır. Bazen dil altı, dil, mediasten, aorta, diyafragma ve ovaryumlarda ektopik tiroid bezlerine rastlanır, bunlara aberant tiroid bezleri denir.(83)

HİSTOLOJİSİ :

Tiroid muhtelif lobüller ve bunların içinde asini adı verilen folliküllerden yapılmıştır. Tiroid follikülü, tiroidin fonksiyon ünitesidir. Folliküller 20-200 mikron çapında olup, yuvarlak ve ovoittirler, kolloid ihtiva ederler.Folliküllerin duvarları tek katlı epitel tabakasından ve bunun altında yer almış bazal membrandan ibarettir.Folliküller birbirleriyle bağlantı yapmazlar ve ince bir interstisiyel bağ dokusu ile birbirinden ayrılmış bulunurlar. Follikül epitelleri, follikülün fonksiyonuna göre prizmatik, kübik ve yassı şeklindedirler. Silindirik epitel hücreleri, teşekkül eden hormonu içlerine alıp kana verirler, yani ekstretdurlar. Küboid epitel hücreleri ise kolloid yaparlar ve follikül boşluğuna verirler, yani sekretordurlar. Yassı hücreler ise inaktifdir. Genellikle epitel yüksekliği kolloid miktarı ile ters orantılı olarak bulunur. Folliküllerin lümeninde bulunan kolloid, şeffaf, kuvvetli ışık kırıcı, parlak, jel kıvamında homojen bir maddedir. Tiroglobulin, nükleoprotein, proteolitik enzim, katepsin ve peroksidaz ihtiva eder ve asit boyalarla boyanır. Follikül hücreleri hem TH yaparlar ve hem de bunu kolloid içinden alarak kana verirler yani 2 kutuplu çalışırlar.(36)

Tiroitte ayrıca C hücreleri denilen parafolliküler hücreler bulunur. Bu hücreler zengin mitokondriyal parlak hücrelerdir, interfolliküler lokalizasyonlu olup, küçük topluluklar halinde görülürler. Tirokalsitonin salgırlar.(36)

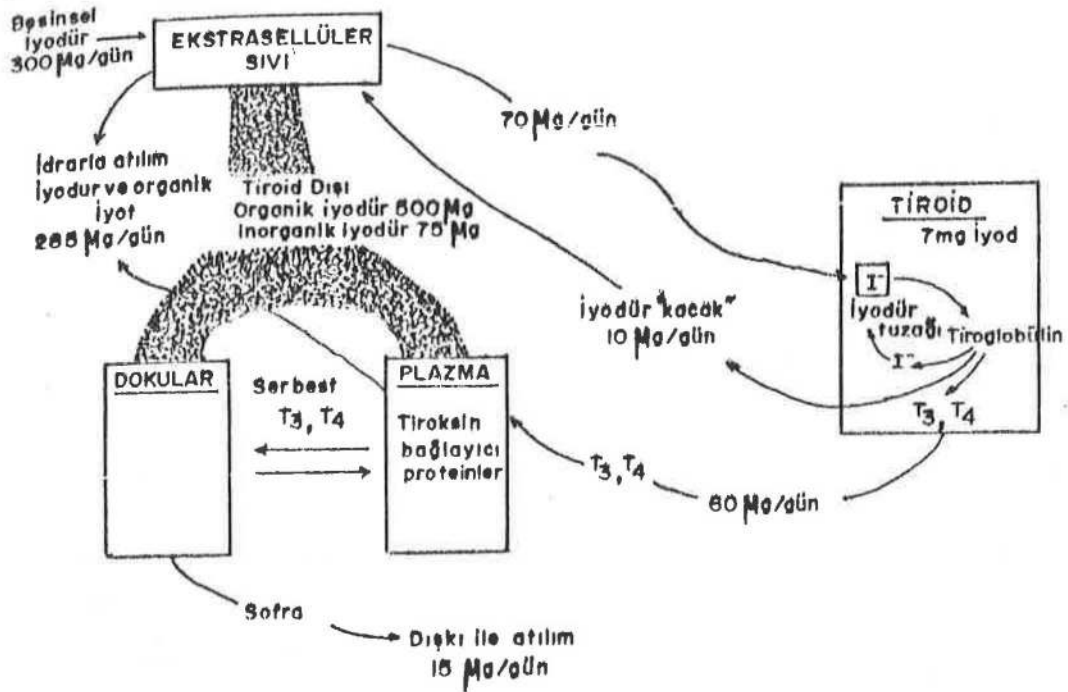
Tiroid bezi kılcal damarlardan zengindir ve adrenal korteksten sonra vücudun en damarlı organıdır.

İYOT METABOLİZMASI VE DOLANIMI : (7,53,67,102,115)

Normal günlük iyot ihtiyacı 150 mikrogr. dır. Bu ihtiyaç ergenlik çağı ve gebelikte artar. Normal miktarda tiroksinin sentezi için her yıl yaklaşık olarak 50 mg veya haftada 1 mg iyotun besinlerle alınması gerekir. İyodun başlıca alınma şekli oral yoldan olup, besin ve sulardan temin edilir. Daha az miktarda solunum veya ilaç şeklinde deri veya parenteral iyotlu preparatlardan alınır.

Organik ve inorganik şekilde sindirim kanalına giren iyotlu bileşikler, muhtemelen inorganik şekle çevrilerek jejunumdan tamamen emilirler. Plazmada, proteinlere gevşek şekilde bağlı olarak taşınır. Alınan iyot, ECF, eritrosit ve sindirim kanalı sıvılarından oluşan yaklaşık 20 litrelik iyot dağılım alanı adı verilen sıvı ortama yayılır. Bu alan normalde 60 mikrogr. dolaylarında iyot kapsar. Alınan iyotun % 90 dan fazlası idrarla, kalan kısmı feçesle dışarı atılır. Gebelerde laktasyon yoluyla da iyot kaybedilir. Küçük miktarlarda iyot, tükürük bezleri, mide ve ince barsak tarafından salgılanır. Az miktarlarda sütte görülür.

İyodürler ECF den tiroide aktif transportla geçerler. Normal tiroid havuzu ortalama 5000 mikrogr. organik ve inorganik iyot ihtiva eder. Buraya ortalama olarak günde 70 mikrogr. iyodür şeklinde iyot girer. Bunun 60 mikrogr. 1 TH şeklinde ve 10 mikrogr. 1 inorganik iyot şeklinde tiroit havuzunu terkeder. (Şekil:1)



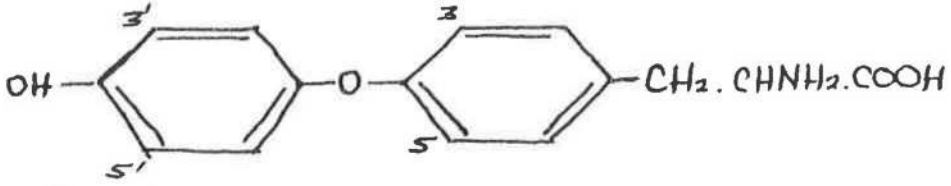
ŞEKİL: 1. İYOT VE TH METABOLİZMALARI ŞEMASI (IO2)

Tiroid iyodür klirensi normalde 15cc/dk dır.(IIO) İyotu kandan çekmek ve hücre içinde konsantre etme yeteneği tiroitten başka tükrük bezleri, mide mukozası, plaseenta, koroid pleksuslar, korpus siliare ve meme bezlerinde mevcuttur. Yalnız bu yapılar, iyotu plazmaya göre 14-18 defa konsantre ettikleri halde, iodin halinde depo edemezler, TH ları yapamadıkları gibi ayrıca TSH a duyarlı değildirler.(IO2).Meme bezi iyotu organik bileşikler haline çevirebilir, fakat bu DİT kademesinden ileri gitmez.(IIO) Böbrek iyodür klirensi ise 35cc/dk dır.

TİROID HORMONLARININ METABOLİZMASI : (53,67,85,IO2,IO9,IIO, II5,I20)

TH ları tirozinin p-hidroksifenileteri olan tirozinin 3,5,3' ve 5' olarak numaralandırılmış C atomlarında

iyot atomu taşıyan türevleridir.(I20)



.L- TYRONİN (4 hidroksifeniltirosin)

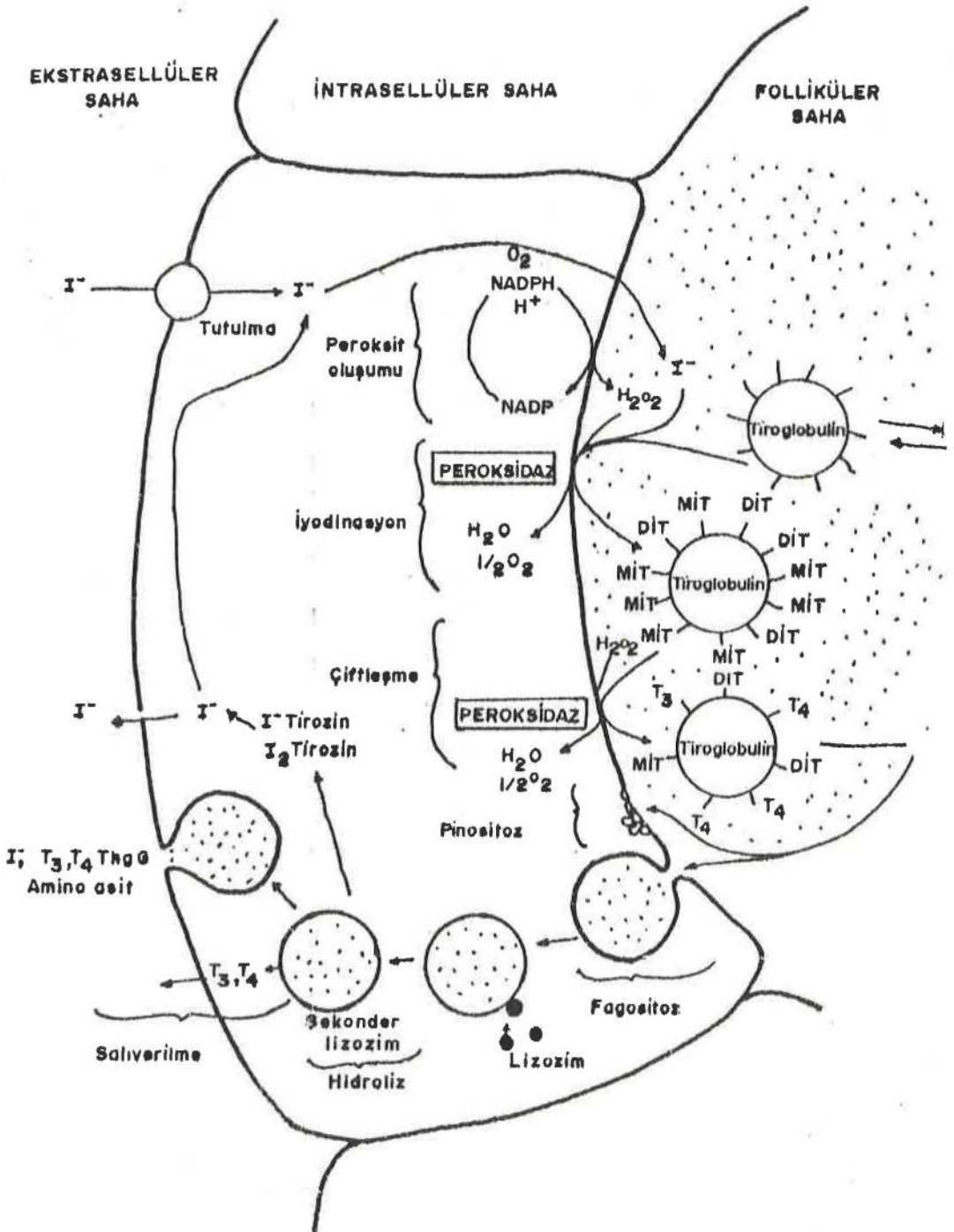
İnorganik iyot ECF den, follikül hücrelerine bir gradiyente karşı, enerjiye bağımlı aktif bir transportla alınır. Bu aktif olaya iyot pompası denir.(48).

Vücuttaki total 50 mg iyotun 10-15 mg ı tiroid içindedir.Tiroid iyotunun, plazma iyotuna oranı 10/1-100/1 arasında değişir. Normalde iyot pompası, tiroid iyodürünü plazmaya göre 25 misli yoğunlaştırır. Maksimal aktivitede bu yoğunlaştırma 350 katına kadar çıkabilir. Bu yüksek konsantrasyona rağmen, tiroitteki serbest iyot, tiroitteki total iyotun % 1 ni oluşturur.(53).

TSH, iyodür alınımını stimüle eder.Bu etkinin püromisinle blokajı, TSH ın iyot taşıyıcı bir protein sentezini etkilediğini düşündürmektedir. Ayrıca TSH, tiroid hiperplazisi yoluyla da, iyot alınımını indirekt stimüle eder.(53,I02).İyot alınımının siyanit ve dinitrofenolle inhibe edilmesi, olayın enerjiye bağımlı olduğunu gösterir. Bu aktif transportun enerjisi, bazal hücre membranında lokalize $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPaz}$ tarafından ATP den sağlanır.(53,I10).Oubain de iyot alınımını inhibe eder. Perklorat ve tiyosiyanat, iyotun alınıp tutulma mekanizmasında iyodürle yarışır-lar ve bu alınıp tutulmayı engeller.

İyodür, apikal hücrelerin follikül lümenine bakan yüzüne bağlı, hem kapsayan bir tiroperoksidaz tarafından okside edilir. Ve tiroglobulindeki tirozin artıklarına transfer edilir. İzotop deneyleri, iyodizasyonun hızlı ve lümende olduğunu göstermiştir.

Tiroperoksidaz, M.A. 1 60.000 olan bir tetramerdir ve oksitleyici olarak H_2O_2 ye gereksinim gösterir. H_2O_2 , Sit.C Redüktaza benzeyen bir NADPH a bağımlı bir enzim tarafından sağlanır.(53,102,109)ve iyot tiroglobulinin 115 tirozin kalıntılarından birine bağlanır.(Şekil:2)



ŞEKİL: 2. TİROİD FOLLİKÜLÜNDE İYOT METABOLİZMASI (53)

Tiroglobulin, herbiri 330.000 M.A. olan 2 polipeptit dimerinden oluşmuş bir 19 S li glikoproteindir. % 10 KH içerir. Her molekül iyotlanmaya hazır 115 tirozin kapsar.(53, 82,102,120). Küboid epitel hücreleri E.R.da yapılır. Sekresyona uğrayan proteinlerin çoğu gibi vezikülde paketlenir ve Golgi cihazında son KH lar eklenir ve eksositozla follikül lümenine atılır. TSH bu olayı hızlandırır.

Tiroglobulindeki tirozinlerin iyodizasyonu önce aromatik halkanın 3 pozisyonunda, sonra 5 pozisyonunda olur ve sırasıyla MİT (monoiyodotirozin) ve DİT (diyyodotirozin) oluşur.(Tablo:1). Normalde her ikisi de eşit konsantrasyondadır, fakat iyot eksikliğinde MİT daha çok oluşur.(38,53).2 molekül DİT in tiroglobulin molekülü içinde birleşmesinden T_4 (tetraiyodotironin, tiroksin), 1 mol MİT ve 1 mol DİT in birleşmesinden T_3 (triyyodotironin) oluşur.(Tablo:1)

Bileşikler	Yapı	Tiroid bezindeki total I un yüzdesi	Tioksine oranla biyolojik aktivite
3-MONOIODOTYROSINE (MIT)		17 - 28	0
3,5-DIIODOTYROSINE (DIT)		25 - 42	0
3,5,3'-TRIIODOTHYRONINE (T_3)		5 - 8	300 - 500
3,3',5'-TRIIODOTHYRONINE ("REVERSE" T_3) ("r T_3 ")		< 1	5
3,3'-DIIODOTHYRONINE		< 1	5 - 10
3,5,3',5'-TETRAIODOTHYRONINE THYROXINE (T_4)		35 - 40	100

Tablo-I:Tiroidin İyotlu Organik Bileşikleri(102)

Bu birleşme mekanizması oksidatif bir olay olup, ya serbest bir radikal oluşumuyla iyodotirozinlerin aktivasyonu veya iyodotirozinin piruvat analogunun bir hidroperoksidasyonunu gerektirir. Bu arada bir alanin kaybedilir. Bu süreç, başlangıçtaki iyodür oksidasyonuna benzer veya eşdeğer bir peroksidaz sistemine bağımlıdır. Bu 2 basamak, TSH veya bizzat iyot gibi ayarlayıcı faktörlerin olumlu etkisini veya fenilürasil gibi maddelerin inhibisyonunu açıklar.

Tiroglobulindeki tirozinlerin yaklaşık % 20 si iyotlanır (53). Normal tiroitteki organik iyotun % 17-28 i MIT, % 25-42 si DIT, % 5-8 i T_3 ve % 35-40 ı T_4 içindedir. (Tablo:1).

TSH gibi stimülasyonlar sonucu, tiroglobulin kapsayan kolloid endositoz yoluyla follikül hücrelerine alınır. Lizozomlarla birleşir ve proteolitik enzimlerin tiroglobulini yıkması sağlanır. KC de insülin yıkılışına benzer bir transhidrogenazın katalizlediği bir glutationla disülfid bağının yıkılması, tiroglobulinin hidrolizini kolaylaştırır. (53,120) İyodotiroglobulinden ayrılarak serbest hale geçen T_3 ve T_4 ler, mikrotubulus ve mikroflamentlerle bezden dışarıya atılırlar. Hidroliz sonucu MIT ve DIT ler serbest kalır ve bunlar dışarı atılırsa önemli miktar iyot kaybedilmiş olur. Tiroidal deiyodinaz (dehalogenaz) enzimleri, iyodürü alıp yeniden hormon yapımında kullanılmasını sağlarlar. Tiroitteki total iyotun 1/3 ü bu yolla tekrar sıklusa katılır. (Şekil:2)

TSH ve soğuga maruz kalma, tiroglobulin endositozunu, yıkımını ve aktif hormon salınımını stimüle eder. Ameliyatlarda veya tiroid bezinin irradiyasyonunda tiroglobulin kendisi dolaşıma karışabilir. Tiroglobulin yıkımı direkt olarak iyodür tarafından inhibe edilebilir. İnorganik iyotun alınımı ve onun tiroitte iyodotiroglobuline dönüşümü yaklaşık 48 saatlik bir periyotta tamamlanır. (53,102) TH ları, follikül içinde çoğunlukla birkaç ay depo edilmektedir, aslında depolanan total miktar, vücudun normal TH gereksinimini 3 aydan

fazla karşılamaya yeterlidir. TH sentezi dursa bile yetersizlik belirtileri aylarca görülmeyebilir.(7,67)

Tiroitten salınan TH larının % 90 ı T_4 ve % 10 u T_3 tür. (53,67,120). Patolojik durumlarda T_3 , MIT ve DİT daha fazla miktarlarda dolaşıma geçebilirler.Kanda ufak bir kısım hariç,kan proteinlerinin bazı fraksiyonları ile derhal birleşirler.TH larının 2/3 ü TBG (tiroksin bağlayıcı globulin),1/4 ü TBPA (tiroksin bağlayıcı pre albumin, transtiretrin) ve 1/10 u SA (serum albumin) ile birleşirler.TBG ve TBPA kapasiteleri aşıldığında SA ya bağlanırlar.(Tablo:2)

TBG nin serumdaki miktarı % 1-1,5 mg dır. Tiroksine(T_4) olan affinite, T_3 ün 10 mislidir.Elektroforetik olarak α_1 ve α_2 globulinleri arasında bir bölgede göç eder.Glikoproteindir,M.A. ı 50.000 dir.Bir molu, bir mol T_4 bağlar.TBG,stabil depo olarak kabul edilir.Difenilhidantoin, T_4 ün TBG ye bağlanışında rekabete girer. (3,53,67,95,109,110,120)

TBPA (transtiretrin), elektroforetik olarak albuminin hemen önünde bulunur.TH larına affinitesi ılımlıdır.Retinol bağlayıcı proteini taşır(102).Serbest hormon fraksiyonuna çabucak değiş tokuş olunabilir.Salisilat ve dinitrofenol, T_4 ün TBPA ya bağlanışında T_4 le rekabete girerler.PRİ azalır,serbest T_4 artar.(3,53,84,67,110,120)

Tablo:2 TH BAĞLAYAN PROTEİNLERİN ÖZELLİKLERİ (102)

	TBG	TRANSTİRETRİN	ALBUMİN
T_4 için Ka	$2 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$	$2 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$	$2 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$
T_3 için Ka	$1,8 \times 10^9 \text{ M}^{-1}$	$1,6 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$	$1 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$
Konsantrasyon	%1.2-1.6 mg	%25-33 mg	%3.5-4 gr
M.A.	63.000	55.000	69.000
Yapı	Monomer	Tetramer	Monomer
KH miktarı	% 30	% 1	0
T_4 ve T_3 için bağlanma bölgeleri	I	I*	I*
Yarılanma Süresi	5 gün	2 gün	15 gün

NOT: Transtiretrinde 3,albuminde 5-6 T_4 bağlanma bölgesi vardır.

TBG aktivitesi ve düzeyi, gebelikte, östrojen alanlarda, östrojen salgılayan tümörlerde ve bazı akut idiopatik porfirialarda artar. Nefrotik sendromda, androjenik steroidler, anabolizanlar, glikokortikoidler ve hidantoin alanlarda ise azalır. TBG de azalmaya neden olan faktörler, TBPA da artmaya neden olurlar. (Tablo:3) Hereditör TBG fazlalığında yüksek PBI ve bağlı T_4 kapasitesinde artış vardır, T.F.T.leri normaldir. Bağlı T_4 teki artış özelliği heterozigot dominanttır, cinsiyetle ilgisi yoktur ve artış nedeni bilinmemektedir. (3,53,95,102,109).

Tablo:3- TBG VE TBPA DÜZEYLERİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER (102)

	TBG	TBPA
Östrojenler, Oral kontraseptivler, Gebelik	↑	↓
Androjenler, Anabolik steroidler, Glikokortikoidler	↓	↑
Nefrotik sendrom	↓	↑
KC hastalığı	↓	↑

Böylece proteinlere bağlı hormonlar, tiroid bezi fonksiyonlarındaki geçici bir azalma sırasında hedef dokuya hormon sağlama açısından bir depo görevi görür. Ayrıca bu makromoleküller, dolaşımdaki T_3 ve T_4 lerin böbreklerde parçalanıp temizlenmesini önlerler. (53,102). Plazmanın bağlayıcı proteinlerinin TH larına karşı olan çok yüksek affiniteleri nedeni ile TH ları özellikle T_4 , hücre yüzeyinde çok yavaş bir tempo ile serbestleşmektedirler. Kandaki T_4 ün yarısı 7 günde, T_3 ün yarısı ise 2 günde hücrelerle temas amacı ile serbest kalmaktadır. Diğer bir deyişle T_3 , serum proteinlerine daha gevşek bağlı olduğundan T_4 ten 20 defa hızla kandan kaybolur. (53,67,102). Hücrelere giriş sırasında T_3 ve T_4 , tekrar intrasellüler proteinlere bağlanmaktadır. Hücre içi proteinlere bağlanma açısından T_4 , T_3 ten daha aktiftir. Bu sebeple hor-

hormonlar tekrar depo edilmekte, fakat b - ou defa bizatihi hücrede bir fonksiyonel bağıllık husule gelmekte, günler veya haftalarca süren bir süre zarfında yavaş yavaş kullanılmaktadır. (67). Ancak bu hormonların kanda dolandığı ilk birkaç günden sonra, T_4 ün ufak bir kısmı biraz daha T_3 te-ekkül edecek şekilde iyodunu yavaş yavaş bırakmaktadır. Böylece her gün dokulara $90 \mu g T_4$ ve $40 \mu g T_3$ sunulmaktadır.

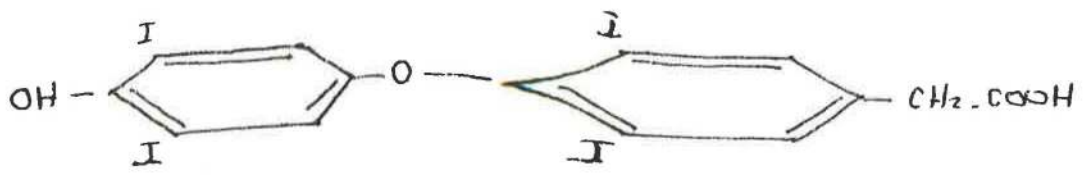
Serbest T_4 iyotunun serumdaki miktarı $5 \mu g$ dir. T_4 havuzu 10 litre olup, ortalama $500 \mu g$ iyot ihtiva eder, normalde günde 1 litresi değişir. Tiroid dışı T_3 havuzu ise 10 litredir ve günlük değişme miktarı 20 litredir. (7) Dolaşımdaki T_4 ün yaklaşık olarak % 0.05 i serbesttir. Serbest hormonlar metabolik yönden en aktif hormonlardır.

T_3 , T_4 ten biyolojik yönden en 3-5 defa aktiftir. Hücre nukleusundaki TH reseptörünün, T_3 e affinitesi çok büyüktür. TH larının en aktif şekli T_3 tür. (Şekil:3)

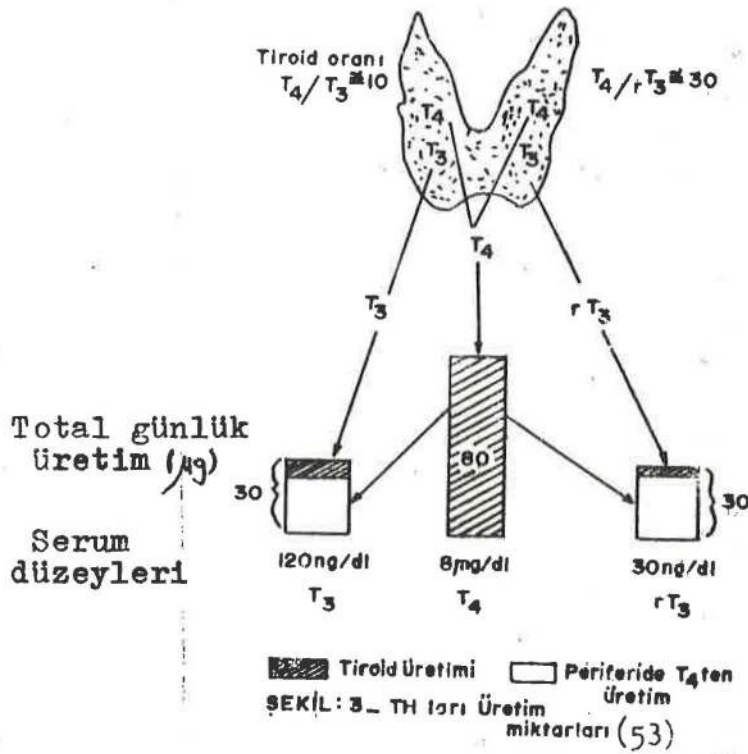
T_4 , hem aktif T_3 ve hem daha az aktif rT_3 ün kaynağıdır. Dolaşan T_4 ün yaklaşık % 80 i periferide T_3 ve rT_3 e (Reverse T_3 -3,5',3', T_3) dönüşür. T_3 ün 2/3 ü ve rT_3 ün hemen tümü periferide T_4 ten oluşur. (Şekil:3).

rT_3 , reseptör proteine zayıf bağlanır ve T_3 bağlanmasını yarışmalı olarak inhibe eder. T_4 ün T_3 e dönüşümü canlının yaşlanmasıyla azalır. rT_3 miktarı, doğuştan, yetişkinlerin uzun süreli total açlığında, propil tiyoyüasil ve glikokortikoid alınmalarından sonra yüksektir.

T_4 ve T_3 , periferik dokularda dezaminasyon ve dekarboksilasyonla tetraiyodotiroasetat (TETRAK) ve triiyodotiroasetat'lara metabolize olurlar.



TETRAK



Bu metabolitler, hormonal kaynaklarının 1/4 ü kadar aktiftirler. Bununla beraber etkilerinin başlaması onlardan hızlı olabilir. Periferik dokularda deiyonizasyonda olabilir. Serbest kalan iyodür idrarla atılır. TH ları KC de hızla gliküronik asitle ve daha az bir kısmı sülfatla konjüge olur ve bu inaktif bileşikler safra ile atılırlar. T_3 , T_4 ten çok daha hızlı etkisizleştirilir. (53). Konjüge T_4 ün bir kısmı geri emilebilir ve böbreklere taşınır, orda deiyonize olarak veya olduğu gibi idrarla atılır. (Şekil:1)

Tiroglobulinden başka, bazı albumine benzer ve hormonal bakımından inaktif 4S iyodoproteinler meydana çıkabilir. Ve PBİ düzeyinin artışına neden olabilirler. (53,82).

TH SALGILANIMININ AYARLANMASI :

Normal bir metabolizma hızını korumak amacı ile gerekli TH, daima hassas bir ölçüde salgılanmalıdır. Bunu sağlamak için vücudun metabolik gereksinimleri ile orantılı olarak spesifik bir feed-back mekanizması işlemektedir.

TSH : Adenohipofizdeki bazofil hücrelerden salgılanır. Tirotropin de denir, M.A.28.000 olan bir glikoproteindir. Kanda uzun süre kalmaz ve hemen tamamı tiroid tarafından çekilir. 200 den fazla amino asit içeren bir polipeptit hormondur. Salgısı soğukta ve bazı ruhsal uyarılarla artar. Sıcak, travma ve diğer streslerle azalır. Aşırı heyecan TSH salgısını azaltır. TSH salgısı üzerine olan soğukun etkileri ve emosyonel etkiler, hipofiz sapının kesilmesi halinde gözlenmemektedir. (17,35,67,85,87,110,115)

TSH, TH sentezinin tüm safhalarını etkiler. Sentezdeki birbirine bağlı olaylarda TSH ın spesifik etki yeri iyice bilinmemektedir. TSH, kısmen tiroidal cAMP yükselmesi ve kısmen hücre içi Ca^{++} dağılımının değişmesini etkiler. İyotun organifikasyonu, iyodotiroglobulin sentezi ve reabsorpsiyonuyla T_3 ve T_4 salınımının artması çabuk etki olarak gözükmemektedir. Bunlar, tiroit iyodunun TSH tarafından hızla tüketilmesini de açıklar. Tiroglobulin sentezini daha yavaş artırır. Geç etkilerinden olan tiroid bezini aşırı iyot alımında ise TSH ın bir iyot taşıyıcı protein sentezinden sorumlu olduğunu düşündürmektedir. (53)

TRF(TSH-RH) : Hipotalamustan salgılanır. Kan yoluyla adenohipofize gelir ve TSH salgısını uyarır. M.A. 400 tür. Tripeptittir (Piroglutamilhistidilprolinamid).

TSH salgısını yöneten hipotalamik merkezin uyarılması ve inhibisyonu, iç organlardan doğan birçok metabolik uyarılara ve sinir sisteminin çeşitli bölümleri ile ilgili

refleks etkilerine bağlı olabildiği gibi, bazen psiişik streslere bağlı olabilir.(I7).

Hipotalamik merkezin çok sıkı işbirliği yaptığı merkezlerden biri de hipotalamustaki termoreğulatr merkezdir. Dış ortam soğuduğu zaman, derideki termoreseptrlerden gelen sinirsel impulslar hipotalamusa ulaşarak bu merkezde değerlendirilir. Aynı zamanda bu merkeze gelen kanın soğumuş olması da anlam taşır. Termoreğulatr merkez, bir taraftan deri damarlarını daraltıcı etkilerle kanı deriden kısmen uzaklaştırarak ısı kaybını azaltırken, bir taraftan da TRF çıkararak ve TSH salgılatan mekanizmayı çalıştırır. TH larına bağlı bütün hücrelerde oksidatif olayların hızlanması ile ısı üretimi yükselir. Sıcak ortamda ise, bunun tersi olaylar olur, TH azaltılarak ısı üretimi kısıılır, deri damarları genişletilir, ter bezleri uygun sinirsel emirlerle uyarılarak ter salgılanır.(I7,35).

T₄, kendi sekresyonunun inhibitörüdür. Bu inhibisyon hipofizde TSH salgısını, hipofizin TRF uyarısına olan ilgisini azaltma yoluyla olduğu sanılmaktadır. Daha az olmak üzere T₄ n hipotalamik düzeyde TRF salgısını inhibe ettiğine dair deliller vardır. Hipofiz dolaşımdaki T₄ n çoğunu T₃ yapar. Böylece TSH kandaki T₃ ten daha çok T₄ düzeyine hassastırılır. Yüksek T₄ sprezynu yüzünden ötiroidi durumu mümkün olmaktadır. T₄ n, TSH salgısını kontrolunun birkaç dakika içinde olması, bu etkinin mRNA sentezine bağlı olmadığını düşündürmektedir. (53).

İyotun kendisi tiroid bezi fonksiyonlarında önemli bir otoreğulatrdr. İyodür azalması, tiroide iyodür alınmasını hızla yükseltir. Katekolaminler, TH oluşumunu direkt olarak uyarırlar.(53)

TIROID HORMONLARININ İSLEVLERİ : (I7,53,67,84,85,IIO,I20)

TH larının biyolojik testleri, vücudun BM değeri üzerine etkileri ya da kurbağa larvalarının metamorfozları üzerine

etkileri esasına dayanır.(120).

T₄ ün etkisi başlamadan önce, 2-3 günlük bir latent dönemi geçmektedir. Etki bir defa başlayınca, tedrici olarak artmakta ve 10-12 günde azami düzeye varmaktadır. Daha sonra yarılama süresi 15 gün kadar olacak şekilde azalmaktadır. Bir miktar aktivite ise 6 hafta- 2 ay sonraya kalacak kadar uzun süre devam edebilir. T₃ ün etkileri ise T₄ ten 4 misli daha hızlı olmaktadır. Latent dönem 6-12 saattir. Azami hücre aktivitesi 2-3 gün içinde vuku bulmaktadır.

TH ları, hücrelerde mitokondrileri ve mitokondrilerdeki oksidatif enzimleri çoğaltarak oksidatif metabolizmayı artırırlar. Mitokondrilerdeki etkisi, büyüklük ve sayı artması şeklindedir. İlk sonuç BM yükselmesidir. Metabolizması TH larından bağımsız olan dokular beyin, retina dalak, testisler ve akciğerlerdir. Çok yüksek miktarlarda T₄ ile mitokondriler ileri derecede şişmekte ve oksidatif fosforilasyon süreci bozulmaktadır.(67). Kısacası TH ları BM yı artırırlar. Ağır hipertiroidide BM, normalin % 40-60 üzerindedir. TH ın hiç yapılmadığı durumlarda BM, normalin yarısına inmektedir.(15,67)

TH ları kaloriyeniktirler. Bu etki ile dokularda metabolizma hızlanır, oksijen sarfiyatı artar ve fazla kalori elde edilir. Hipofiz ön lobunda ise oksijen sarfiyatın düşürür, bunun sebebi TSH salgısını inhibe etmek olsa gerektir. (110).

TH ları, barsaklardan KH emilimini ve diğer taraftan KH kullanımını artırırlar. Bu etkiler birçok enzim sistemlerinin artırılmasına dayanır. KH ların hızlı oksidasyonlarını sağlarlar. KC de glikojenolizi (özellikle gli-6-P az 1 artırarak) artırır. Böbrek tübülllerinde glikozun fazla reabsorbsiyonunu sağlarlar. Dokularda glikoz ütilizasyonunun artırır. Diyabet eğilimi olanlarda hipertiroidi ile diyabet aşıkarlaşır. Normalde hipertiroidi, diyabet yapmaz.

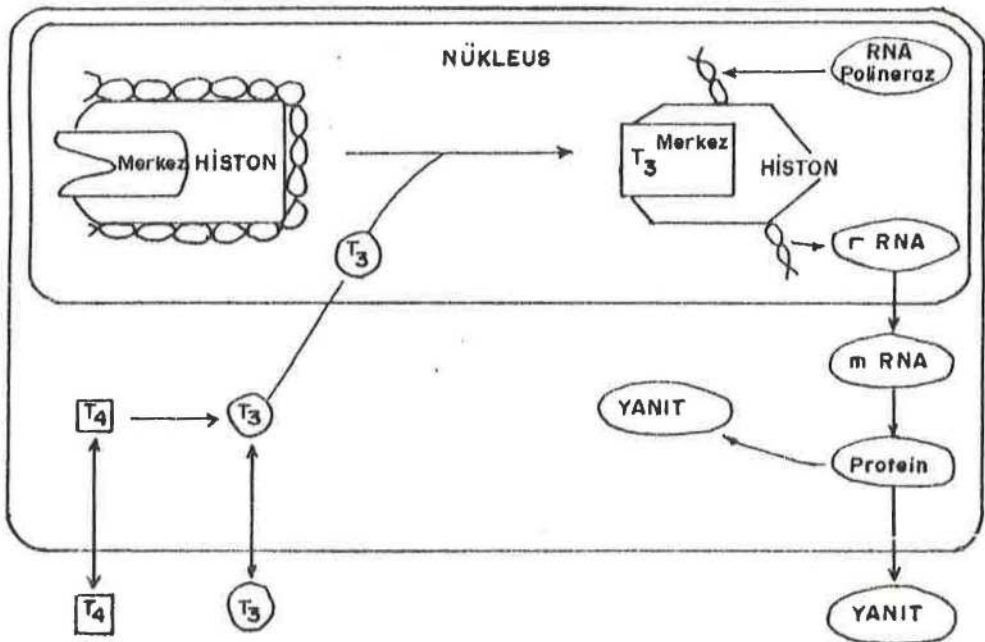
TH ları, yağların hızlı oksidasyonuna neden olurlar. Kanda ve KC de yağlar azalır. Yağ dokusundaki depo yağlar mobilize edilerek kullanıma sevk edilir. Kolesterolün safra ile itrahını artırır. FFA düzeylerini artırır. Hipotiroide hiperkolesterolemi, yağlanma ve arterioskleroz vardır.

Proteinlerin hem anabolizma ve hem de katabolizma oranı TH ları ile artmaktadır. Bu beklenen bir etkidir, zira hücrelerde enzim aktiviteleri artmıştır. Hücrelerin yapısal ve başka görevdeki proteinlerinin gelişmesi, dolayısıyla büyüme için TH ları elzemdir. TH ları, KH ve yağların oksidasyonlarını çabuklaştırırken proteinleri koruma etkisi yapmış olur. TH larının, STH a yardımcı ve büyümede olumlu etkileri vardır. Fizyolojik miktarları anabolik ve yüksek dozları kataboliktir. TH ları, ayrıca dokular üzerinde proteini mobilize edecek özel bir etkiye sahiptirler. Bu nedenle ECF de amino asitlerin serbestleşmesine neden olurlar. Ilımlı TH miktarları RNA ve protein sentezinde artış yapar. Bu, BM oranında artıştan önce oluşan bir etkidir. TH ları, protein sentezinin yapıldığı ribozomda mRNA içinde bulunan mesajın çevrilmesini artırarak protein sentezini artırmaktadırlar. Protein sentezinin artmasında, TH ile STH in stimülasyonu da yardımcı bir faktördür.(53). Yüksek TH konsantrasyonlarında protein sentezi depresse olur ve negatif azot dengesi gözlenir.(12).

TH ları, intraselüller enzim miktarlarını artırır. Bu artış, TH larının protein sentezinde genel bir artışa neden olan etkileri sonucu olabilir.(67). TH ları, enzimlerin sentezini kontrol eden DNA molekülünün aktivitesini artırarak enzim sentezini hızlandırmaktadır.(53)(Şekil:4). Nitekim hormonun kaloriyenik etkisi püromisin ve aktinomisin D ile durdurulmaktadır. Bu maddeler, mRNA in yapımını ve haberi aktarmasını önlerler.

Uzun süren hipertiroidinin, enzim aktiviteleri üzerine olan etkilerinin saptanması için yapılan çalışmalarda, T_4

düzeyine bağımlı ALT ve AST aktivitelerinde artış olduğu (20,21) ve aldolaz düzeyinin değişmediği tesbit edildi. (20,21,46). Sıçanlarda T_4 enjeksiyonlarını müteakip yapılan analizlerde, 6-fosfoglikonik dehidrogenaz, H $\dot{M}\dot{S}$ enzimleri, -gliserofosfat dehidrogenaz, malik enzim, f $\ddot{u}$ maraz, s $\ddot{u}$ ksinik dehidrogenaz, malik dehidrogenaz, AST,GMD,serin dehidraz, gl $\ddot{u}$ taminaz, ALT,gli-6-Paz, fosfoglikomutaz, fosfoheksosizomeraz, LDH, aldolaz, gliseraldehit-3-PD, sorbitol dehidrogenaz, düzeylerinde artışlar tesbit edildi. Fosforilaz, gli-6-PD, UDP-D, α -ketoglutarik transaminaz, p-hidroksifenil piruvat oksidaz ve histidaz düzeylerinde düşüşler saptandı. (46,102)



ŞEKİL: 4- HÜCRE İÇİNDE TH ETKİ MEKANİZMASI (53)

TH ları, sentezi artan enzimlerin koenzimleri olan vitaminlere ihtiyacı artırırılar. Hipertiroidide B grubu ve C vitaminleri normalden daha yüksek miktarlarda gereklidir. Ayrıca KC de karotinoitin vit.A ya dönüşmesinde TH ın yardımcı rolü vardır.

TH ları, diüretik etki gösterirler. Glomerüler filtrasyonu artırırılar. Miksödemlilerde, TH ları Na^+ ve su atılmasını artırırılar. Normalde yüksek doz TH, ekstrasellüler K^+ kaybını artırır. İdrarla Ca^{++} ve fosfat itrahlarını artırırılar. Kanda iyonize Mg^{++} miktarını yükseltirler. AP ı artırırılar, kemiklerde osteoporoz yaparlar. Kıkırdaktan kemik yapımını hızlandırırılar. Deri, saç, tırnak ve dişlerin gelişmelerini artırırılar. Noksanlığı küçük yaşlarda başlarsa, boy çok kısa kalır ve zeka gelişmez, deride mukopolisakkarit yapısında bir madde birikir. TH, büyüme için mutlak gereklidir. Hipotiroidide büyüme ileri derecede geridir. (3I 5I,67) TH kemik büyümesini etkiler, epifizlerin hızla kapanmasını sağlar. Kemiklerdeki osteoklastik aktiviteyi artırır, hiperkalsemi eğilimi vardır.

TH ları, kemik iliğini stimüle ederek eritrosit ve trombosit yapımını etkilerler, bazofili yaparlar. TH eksikliğinde anemi görülür. TH ları, bazı ilaçlara toleransı azaltırılar.

TH ları, endokrin bezlerde metabolizmayı artırırken, onların salgı faaliyetlerini kolaylaştırırılar. Ayrıca dokuların hormonlara gereksinimlerini artırırılar. İnsülin ve PTH ihtiyaçları artar. Glikokortikoidlerin KC de konjugasyonla inaktivasyonlarını sağlarlar. Normal seksüel fonksiyon için normal TH düzeyi gereklidir. TH yokluğu, erkekte libidonun tam kaybına, kadında ise adet düzensizliklerine (polimenore) neden olur. TH fazlalığı, erkekte impotansa, kadında libido kaybına ve oligomenoreye neden olur. Tiroit yetmezliği, ACTH ı azaltarak sürrenal yetmezliğine, FSH ve

IH 1 azaltarak genital disfonksiyonlara neden olur. Katekolaminler, TH yokluğunda metabolik etki göstermezler. T₄ verilen sıçanlarda ketakolaminlerin toksik etkileri artar. (IIIO). TH ları, bir ölçüde katekolaminlerin etkilerini artırırılar. Katekolaminler, etkilerini β - adrenarjik reseptörler aracılığı ile yaparlar ki, bunlarda adenil siklazı aktive ederler. TH ları, bazı dokularda muhtemelen sentezlerini artırarak, β -reseptör oranını yükseltirler. Ayrıca bu reseptörlerin -guanin nükleotid ayarlayıcı proteinle birleşmesini önleyerek, reseptörlerin adenil siklazla birleşmesini sağlarlar.(53,I02)

TH ları, KVS de vazodilatasyon, kan akımında artış, kalp debisi ve kalp hızında artış ve kalp atım gücünde artış yapar.Ancak TH ları ileri derecede artarsa kalp kası gücü, aşırı protein katabolizması nedeni ile azalmaya başlar. TH ları, kan hacminde hafif artış yapar. Kalp debisinin artmasına bağlı olarak TA de yükselme eğilimi vardır. Periferik damarlardaki vazodilatasyon ise TA yı düşürmeye meylettirir. Böylece ortalama TA değişmez. Oksijen eksikliği ve metabolitlerin artması, periferik vazodilatasyon nedenleridir.(I7,67). Kalp üzerinde sempatik tonus artmış olduğundan taşikardi sıktır. TH ları, sitokrom oksidaz enzimi ile kalpte reseptör sistemini etkilerler.

TH ları, solunumun, hızının ve derinliğinin artmasına neden olurlar.

TH ları, kaslarda kreatinin CK haline geçmesini önlerler. Bu sebeple hipertiroidide kaslar zayıflar ve idrarda kreatinin itrahi artar, kas tremoru olur ve gergin tutulan elde titreklik görülür. Hipertiroidinin omurilikteki kas tonusunu sağlayan spinal mekanizmayı etkilemesi halinde titreklik testi pozitiftir.

TH ları, GİS de besinlerin emilimini artırır, sindirim öz sularının salgısını ve mide-barsak kanalının hareketlerini artırır. Hipertiroidide diyare eğilimi ve hipotiroi-

dide kabızlık vardır.

TH ları, MSS de sinapsları etkilerler, sinapslar da iletiyi kolaylaştırır ve ileti zamanını kısaltırlar. Hiper-tiroidide MSS de artan sinaptik aktiviteye bağlı olarak ö-fori hali görülür, zihinsel yorgunluklar olur ve sinirli-lik olur. Nöroz ve psikonöroz eğilimi vardır. Telaşlılık, anksiyete ve paranoyak belirtiler vardır. Kaslarda yor-gunluk vardır ve uyku zorlaşır. TH noksanlığında akli me-lekeler ve miyelin gelişmesi geri kalır, reaksiyon azalma-sı, hafıza zaafı, zekada yavaşlama ve uykuya meyil vardır. Hipotiroidide aşırı uyku hali (somnolans) karakteristiktir. TH ları, beyindeki işlemleri hızlandırır. Beyindeki refleks-ler aracılığı ile yapılan çeşitli reflekslerin reaksiyon za-manı kısalır. TH ları, periferik reflekslerin reaksiyon za-manını kısaltırlar. OSS aktivitesini artırırılar. Periferik sinirlerde ilettime etkisi yoktur.

TH ları, MSS ve KVS üzerine etkilerini katekolamin-ler aracılığı ile yaparlar. Bu sistemlerin katekolaminlere duyarlılığını artırırılar. TH larının varlığı, normal geliş-me, mental gelişme ve cinsel olgunlaşma için gereklidir.

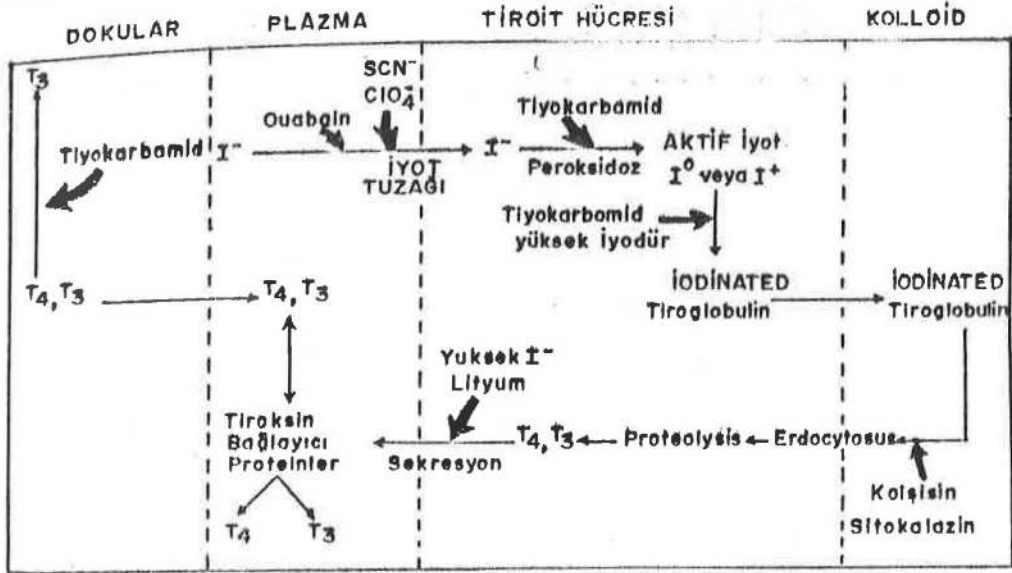
ANTI-TİROİT MADDELER : (I7,53,67,I02)

Tiroit salgısını azaltan, engelleyen ve inhibe eden maddelerdir. Plasentadan kolayca geçerler ve sütle çıkarlar. (Şekil:5)

a) Tiyosiyanat ve Perklorat Bileşikleri : İyot pompa-sını engellerler.

b) Tiyourasil Bileşikleri : İyodür ve Tirozinlerden TH yapımını önlerler.

c) Yüksek konsantrasyonda İyodür Tuzları : Anti TSH etkilidirler.



ŞEKİL: 5 - ANTİTİROİD MADDELERİN ETKİ ŞEMASI (IO2)

TİROİT ANTİKORLARI : (84)

- 1-Kompleman fiksasyon yapan mikrozomal antikor
- 2- Tiroglobuline karşı olan antikor

Hashimoto tiroiditi ve primer hipotiroidide olguların bir çoğunda yüksek titrede antikor saptanabilir.

TİROİT FONKSİYON TESTLERİ (T.F.T.) :

1- BM Ölçülmesi : Ruhi ve bedeni tam bir istirahat halinde ve aç bir kişinin metabolizmasının oluşturduğu ısı-
nın, 1 metrekareye isabet eden miktarıdır.(62). BM, cinsiyet, boy, yaş ve kiloya göre değişir. Yetişkinde 24 saatlik BM normalde 1400-1800 KCal dir.

Normalde BM : %-10 ile %15 arasındır.

2-Plazma T_3 ve T_4 Düzeylerinin Ölçümü : RİA ile yapılır. Normal değerler (Tablo:4)

Tablo:4 - SERUM TH DÜZEYLERİ (IO2)

	T_4	T_3	rT_3
Serum Konsantrasyon (μgr)			
Total	4-11	0,7-1,8	0,25-0,80
Serbest	0,002	0,0003	0,0001
Total Üretim Oranı ($\mu\text{gr/gün}$)	70-90	35	35
Tiroit tarafından yapılan kısım	% 100	% 20-25	% 2

3-PBİ :

Normalde % 4-8 μg dır. Civalı diüretik ve T_3 alınımları ile nefrotik sendromda düşüktür. (IO9)

4-BEİ :

İnorganik iyodür dışındaki iyot ölçümüdür.

Normalde % 3-7 μg dır.

5-FTI :

Serbest tiroksin indeksi

FTI:T_4 düzeyi x RU dır.

Hipertiroidide yüksek, hipotiroidide düşüktür.(84)

6-RESİN T_3 testi (RU) :

Serbest T_4 miktarını indirekt ölçen önemli bir testtir. Radyoaktif T_3 ün, serum T_4 bağlayan globulin ile resinden hangisinin daha fazla bağlandığının belirlenmesi esasına dayanır. RU, serumdaki T_4 miktarı ile doğru orantılı, TBG miktarıyla ters orantılıdır. Tirotoksikoz ve Konjenital

TBG eksikliğinde RU yüksek, miksödem, gebelik, östrojen tedavisi ve oral kontraseptiv alanlarda RU düşüktür.

7- Plazma TSH Düzeyi Ölçümü : RİA ile yapılır.
Normalde 0-10 ü/ml dir.

8- TRH Stimülasyon Testi :

Hipotiroidinin hipotalamik veya hipofizer nedenli olduğunu ayırmaya yarar. Hastalık hipotalamusta ise TRH, TSH sentezini başlatmak üzere zaman gerekeceğinden 60 dak. TSH değeri, 20 dak.dan fazladır. TSH cevabında artma olmaz ise, lezyon hipofizdedir.

Normal Değerler : 20 dak.da TSH 15 ü/ml olmalı, 60 dak.da TSH, zerkten önceki değere inmeli. 20 dak.da TSH, zerkten önceki değerden enaz 9 ü/ml fazla olmalıdır.

9-I¹³¹ UPTAKE : (84)

Vücuda giren radyoaktif iyot, vücut iyot havuzuna dahil olur. Bir doz radyoaktif iyot verilmesinden 24 saat sonra, verilen dozun 1/3 ü tiroid bezinde tutulur, 2/3 ü idrarla atılır. Takiben % 0.05 kadarı işaretli T₄ ve PBI halinde kanda bulunur. En fazla kullanılan metod, tiroid bezi üzerinden yapılan direkt ölçümdür. Hipertiroidide 24 saatlik test ve I¹³¹ kullanılır. Hipotiroidide ise 4 saatlik test ve I¹³² veya Tc^{99m} kullanılır. Normalde 24 saatte verilen miktarın % 15-50 si tiroitte tutulur. Tutulma, hipertiroidide > % 60, hipotiroidide < % 10 dur.

I¹³¹ U, iyot pompasının normal olup olmadığını ve ne derece hızla çalıştığını gösterir.

10-Tiroid Süpresyon Testi :

Ekzojen TH larının tiroid fonksiyonlarını süprasyona uğratması normal, süpresyon olmaması anormaldir. (109)

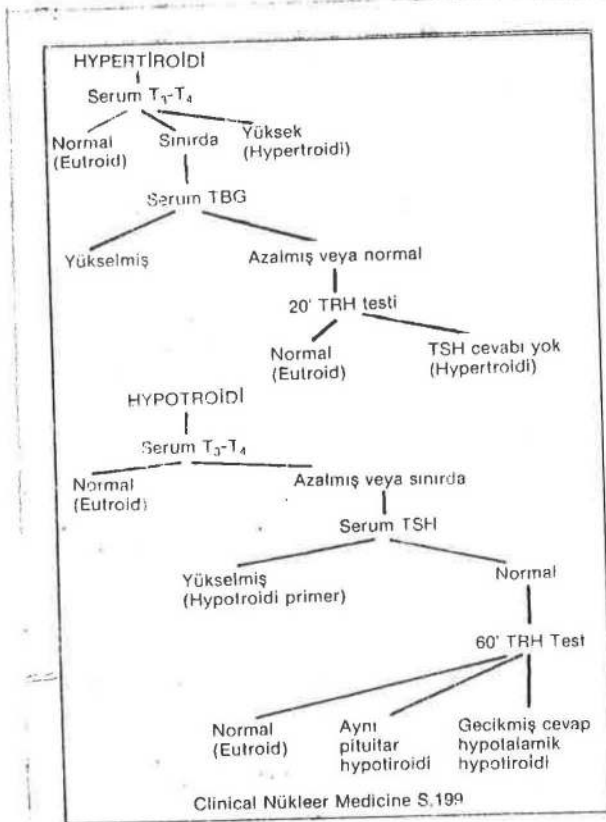
11-Tiroit Sintigrafisi (Scanning) :

Radyoaktivitenin, tiroit bölgesinde her noktada ne kadar olduğuna bakılır.

12-Aşilogram :

Normalde aşıl refleksinin süresi 260-380 msn dir. Hipertiroidide kasılma hızlıdır ve uzun sürer (> 380 msn). Hipotiroidide kasılma yavaştır ve kısa sürer (< 260 msn).

Hipertiroidi ve Hipotiroidi nedenlerinin ayırıcı tanıları yapılmaması gerekli tetkikler: (Şekil:6)



Şekil-6:Hipertiroidi ve Hipotiroidi nedenlerinin ayırıcı tanıları yapılmaması gerekli tetkikler.

TETKİKLERDE ÖNEMLİ HUSUSLAR : (84)

a) Gıdasal iyodür (iyotlu tuz, balık) alınmasından 3 gün sonra boyun yakalama testi yapılmalıdır.

b) KI lü ilaçların alınmasında PBI için 2 hafta, boyun yakalama testi için 8 hafta beklenmelidir.

c) İVP, anjiyogram, kolesistogram, salpingogram ve bronkogram tetkiklerinden sonra 8 hafta, miyelogramda ise bir yıl veya daha uzun süre beklenilmelidir.

d) Perklorat, tiyosiyanat ve nitrat gibi maddelerin alınmasında boyun yakalama için 2 hafta beklenilmelidir.

e) Tiyöüre grubu ilaçların alınmasında, boyun yakalama için 6 ay beklenilmelidir.

f) TH ları ve PAS alınmasında boyun yakalama için 8 hafta beklenilmelidir.

TIROİD VE GEBELİK :

Gebelikte, serum T_3 düzeyinde daha az belirgin ve T_4 düzeyinde daha belirgin artışlar vardır.(22,23,33,).Tiroit bezinde klinik olarak farkedilebilir bir büyüme vardır.(22,23,92,98). Gebelikte TSH düzeyi normaldir.(22,23,98). İdrar TH ölçümleri normaldir. Gebeliğin erken döneminde renal iyodür klirensi artmıştır. Fötal tiroid, gebeliğin yaklaşık 13-15 nci haftalarında iyot yakalama ve TH sentez etme kapasitesi kazanır.(37,41). Fötal TSH düzeyi bu tarihten doğuma kadar hafifçe yüksek düzeyde kalır.(41). TH larının plasentayı önemli miktarda aşmadığını gösterir önemli kanıtlar vardır.(41,42,61,89). Gebelik sırasında kullanılan fluorur (33), lahana, brasika tohumları, tiyosiyanat, rezorsinol ve sülfanilüre bileşikleri (104)kretinizme neden olurlar. İyot eksikliği, maternal tiroidektomi, kobalt, lityum ve fenilbutazon (98), aşırı iyot yüklenmesi (14,47), guatrojenler (57,60,75), perklorat (89),

PAS (57,75) ve vit.A eksikliği(104) guatr 'lı kretinizm yaparlar. Birçok yazara göre gebelik, tirotoksikozu kesinlikle yok etmektedir.(92,98). 13. haftadan sonra 15. haftaya dek fetal tiroit bezi tarafından aşırı ölçüde tutulması nedeniyle gebelikte radyoaktif iyot kullanılması kontrendikedir.(37). LATS ve diğer maternal tiroid stimüle edici İg ler plasentayı aşarak neonatal gravesse neden olurlar.

Normal bir gebelikte yüksek T_4 , düşük RU, normal FTI ve daha az artmış T_3 değerleri vardır.

TİROİT HASTALIKLARI KLASİFİKASYONU : (7)

1- Hiperfonksiyonlu hastalıkları :

- a) Ekzoftalmik guatr (Basedow-Graves hast.)
- b) Toksik nodüler guatr (Plummer hast.)

2- Hipofonksiyonlu hastalıklar:

- a) Miksödem
- b) Kretinizm

3- Normofonksiyonlu hastalıklar:

- a) Tiroiditler
- b) Guatr: İyot noksanlığı, enzim defekti, antitiroit maddeler
- c) Tiroid tümörleri.

HİPERTİROİDİ : (1,2,7,53,84,109)

Klinik : BM da artma, sıcağa tahammülsüzlük, fazla terleme, kilo kaybı, çarpıntı nöbetleri, huzursuzluk, uykusuzluk, sık sık diyare, kas kuvvetsizliği, sinirlilik, ellerde titreme v.s.

Nedenleri :

- a) Graves has.
- b) Toksik multinodüler guatr veya tek bir işlev gören nodül
- c) TH larının kullanılması

d) Diğerleri :

- 1- Trofoblastik tümörlerden TSH salgılanımı
- 2- İyot eksikliği guatr'ı bulunan bir hastaya

iyot verilmesi

- 3- Struma ovarii (Tiroid dokusu kapsayan ovariyal

teratom

- 4- Hipofizin TSH salgılayan tümörü

TSH salgılayan hipofiz tümörleri haricindekilerde ortak belirti, bunlarda görülen sekresyonun TSH a bağımlı olmayışıdır. T_3 süpresyon testinde süpresyon görülmemesi, tanı için değerlidir.

Laboratuvar Bulguları :

BM: %40, %60

Plazma T_4 yüksek, RU yüksek, FTİ yüksek, BEİ yüksektir.

Plazma TSH düzeyi düşüktür.

I^{131} U yüksektir.

Sintigram: Diffüz büyüme ve fazla iyot konsantrasyonu

Aşilogram: Süre uzundur.

Diğer bulgular: Hafif lökopeni, nispi lenfositoz, hafif anemi, monositoz, hafif hiperkalsemi, hipolipemi ve hipokolesterolemi.

Tedavi :

- a) İstirahat (efordan kaçınma)
- b) A,B,C ve E vitaminleri ve proteinden zengin diyet
- c) Medikal tedavi: Tiyoürasil bileşikleri, iyodür sol ve RAİ
- d) Tiroidektomi

RAİ (Radyoaktif iyot) : Genellikle 30-40 yaş yukarısı uygulanır. Gebelere, emziren annelere ve gençlere verilmez. RAİ, kolloid içinde toplanır, beta dalgaları yayarak tiroit hücrelerini tahrip eder.

Tiroidektomi : Toksik nodüler guatr, toksik multinodüler guatr, çok büyük guatr'lı hipertiroidi, kompresyon belirtisi gösterenler, malinite şüphesi bulunanlar ve medikal tedavinin uygulanmadığı vakalarda uygulanır. Önce tiyüre ile ötiroidi hale getirilir. Preoperatif 1-2 hafta satüre KI sol kullanılır, bu tedavi bezin ve damarların küçülmesini sağlar.

EKZOFTALMİK GUATR :

Fazla miktarda TH salgılanım neticesi meydana gelen, hipertiroidi, ekzoftalmi, diffüz guatr ve pretibial miksödem gibi belirtiler gösteren bir hastalıktır. Etiyolojide itham edilen maddeler, LATS (long acting tiroit stimülatör), SATS (short acting tiroit stimülatör) ve EPS (ekzoftalmus producing substans, adenohipofizden salgılanır) dir.

LATS : Ig olup, M.A.150.000 dir.7S globulin yapısındadır. Kükürt bağlarıyla birbirine bağlanmış 2 zincirden yapılmıştır. Muhtemelen tiroid orijinli veya tiroit dışı antijen vasfını kazanmış bir maddeye karşı meydana gelmiş bir antikordur. Lenfosit veya RES de yapıldığı düşünülmektedir. Tiroid üzerinde uzun bir uyarıcı etkiye sahiptir. Bu etki TSH un bir saatlik kısa süreli etkisine kıyasla, 12 saat gibi çok daha uzun sürelidir. Plasentayı aşabilir. Aktivitesi anti globulin antikorları tarafından nötralize edilir. Kortikosteroidlerle kandaki seviyesi düşer. TSH ı inhibe eden hormonlarla inhibe edilemez.(1, 7,53,77,78,84).

Ekzoftalmik guatr, 20-40 yaşları seçer, kadınlarda daha sıktır. Genel olarak sessiz başlar ve yavaş ilerler. LATS a bağlı olan hastalık belirtileri diffüz guatr, ekzoftalmi ve pretibial ödemdir. Diğer belirtiler TH artmasına bağlı belirtilerdir. Guatr genellikle diffüz olarak büyür,

kıvamlı yumuşaktır ve palpasyonla trıl alınır. Ekzoftalmi, retroorbital dokuların hücreler arası mesafelerinde ödemli şişme ve bol miktarda mukopolisakkarit birikmesine bağlıdır, bilateral ve sürekli. Bazı göz işaretleri tarif edilmiştir. Gözlerin seyrek kırılmasına (Stellwag), konverjans bozukluğuna (Moebius) ve üst göz kapağının göz hareketini takip edememesine (Von Grafe) belirtileri denir. Pretibial miksödem, ayak sırtı, dış malleol veya tibia önünde bulunur. Deri koyu, şiş, kuru ve soğuktur. Antijen ve LATS birleşmesine karşın bir lokal reaksiyon olduğu kabul edilmiştir.

TOKSİK NODÜLER GUATR :

Genellikle 40 yaş üstü ve kadınlarda görülür. Sinsi başlar ve fazla klinik belirti göstermez. Guatr nodül ihtiva eder. Ekzoftalmi ve pretibial ödem yoktur. KVS sistem belirtileri ön planda bulunur. Tek veya çok sayıda bulunan toksik nodüller, TH larını otonom biçimde salgılayabilirler. TSH, negatif feedback ile süprese olur ve tiroid bezinin geri kalan kısımları inaktiftir. Gecikmiş tipte GTT eğrisi vardır.

TİROİT FİRTINASI (KRİZİ) :

Genellikle iyi hazırlanmamış vakaların ameliyatlarında görülür. Operasyon sırasında kana aşırı miktarda TH geçmesine bağlıdır. Yüksek doz steroit verilir (muhtemelen hasara uğramış dokulardaki lizozom yıkımını azaltarak hücrenin kendi kendisini sindirmesi önlenilmiş olur).

HİPOTİROİDİZM : (I,2,53,84,109).

Kanda TH azlığı veya yokluğu neticesi meydana gelir. Hadise tiroitte ise primer, hipofiz veya hipotalamusta ise

sekonder hipotiroidi denir. Yetişkinlerde görülen hipotiroidiye miksödem, çocuklarda görülene kretinizm denir. Püberteye yakın yaşlarda görülene ise juvenil miksödem denir.

1- MİKSÖDEM :

a) Primer M.:

Etyoloji : Tiroit bezinde yaradılış kusuru, radyoaktif maddeler, X ışınları, kanser metastazları, tiroiditler, infiltratif hastalıklar, tiroidektomi, enzim defektleri, antitiroit maddeler ve guatrojen maddeler.

b) Sekonder M.:

Hipotalamusta TRF ve hipofizde TSH eksikliği yapan hastalıklarda görülür.

Klinik :

Miksödem genellikle seyrek, orta yaşları ve kadınları seçer. Sinsi başlar. Yorgunluk, adale krampları, şişmanlama, uyuklama, hipotermi, soğuğa tahammülsüzlük, ses kalınlaşması, kabızlık, menstrüel bozukluklar ve anemi görülür. Yüz yuvarlak, soluk ve balmumu renginde, göz kapakları şiş, yüz ifadeleri apatik, dudaklar kalın ve yayvan, dil geniş olarak görülür. Hastalar şişman görünüşlü, boyun kısa ve ense kalındır. Ses kalın ve kaba, deri kuru, soğuk soluk ve kabadır. Ter ve yağ ifrazatı azdır. Koltuk altları ve avuç normal ıslaklıklarını kaybederler. Saçlar seyrek, kaba ve kurudur. Tırnak kalınlaşır, çabuk kırılır ve uzaması gecikir. Arterioskleroz eğilimi vardır.

Henüz açıklanmayan nedenlerle başlıca hiyalüronik asit olan büyük miktarlarda mukopolisakkaritler interstisiyel mesafelerde toplanmakta ve bu, total interstisiyel sıvı miktarlarında artış nedeni olmaktadır. Sıvı, mukopolisakkarit içine adsorbe edilmiştir. Bu suretle dokularda jel şeklindeki ara madde miktarı artmıştır. Aşırı biriken bu sıvı jel tabiatında olduğundan, nispeten az hareketlidir ve göde bırakmayan ödem şeklindedir (67).

Laboratuvar Bulguları :

BM: % -15, % -30

T₄, PBI, BEİ, RU, FTİ, I¹³¹ U değerleri düşüktür.

Sintigram : Tiroit yok, küçük veya iyot tutulması az

Aşilogram : Süresi uzundur.

Diğerleri : Normositer normokrom anemi, hiperlipemi, hiperkolesterolemi

Proteinogram : Alb↓, α₂ ve γ↑, α₁ ve β N.E.SF de artma, serum karoten, ürik asit ve CK düzeylerinde artmalar.

Yassılaşmış GTT eğrisi vardır.

İdrarda 17-oksojenik ve 17-oksi steroit düzeyleri düşüktür.

Tedavi :

Tiroid ekstreleri verilir. Küçük dozlarla başlanır ve doz tedrican arttırılır.

Not: Fenilbutazon, kobalt ve rezorsinol, iyotun tiroit organik bağlantısını engelleyerek hipotiroidi yaparlar.

2- KRETİNİZM :

Fetüste TH eksikliği veya yokluğu neticesi meydana gelen, aşırı derecede zeka geriliği ve cücelik yapabilen bir hastalıktır. Endemik kretinizm, endemik guatr bölgelerinde görülür, Sporadik kretinizmde tiroid bezi teşekkül etmez veya rudimenter kalır. Bir kısım vakalarda TH sentezi ile ilgili enzim defektleri vardır. Hipofiz yetmezliği, Hashimoto hastalığı ve fazla antitiroit madde kullanımı da kretinizm yapabilir. Anne TH ları plasentadan fetüse geçtiği için, 6 aydan küçük çocuklarda tanınması oldukça güçtür. Kretinizm cüceliğinde kol ve bacaklar kısa, gövde ve baş biraz daha büyüktür. Mongolizm (trizomi) ve hipofizer cücelikle (zeka normal) karışır.

PENDRED SENDROMU :

Kretinizm ile birlikte guatr, sağırılık ve dilsizliğin birarada olması.

SHEEHAN SENDROMU :

Sadece kadınlarda görülür. Özellikle doğum sırasında husule gelen kanama ve kollaps komplikasyonu olarak hipofiz nekrozu nedendir. Aşikar miksödem vardır.

GUATR : (7,53,67,84,109)

Tümör, iltihap ve fonksiyon bozukluğu göstermeyen tiroid büyümesidir.

1- ENDEMİK GUATR :

İyot noksanlığı esastır. Asya'da Himalaya, Avrupa'da And ve Alp Dağları, Afrika'da Kongo, Amerika'da Göller bölgesi ve Türkiye'de Bolu bölgesinde görülür. Bu bölgelerdeki su ve topraklardaki iyot yetersizliğinden günlük iyot ihtiyacı karşılanamaz ve bu yüzden yeterli TH yapılamaz. Hipofiz fazla TSH salgılayarak tiroidin hiperplazi ve hipertrofisine neden olur. Mamafih bunda bazı genetik, yapısal ve familyal faktörlerin rol oynadığı bildirilmiştir.

2- SPORADİK GUATR :

Enzim defektine bağlıdır.

3- TH SENTEZİNİ BOZAN MADDELERİN FAZLA ALINMASI :

Lahana, karalahana, karnabahar, şalgam, turp, havuç (bu sebzeler guatrin denen bazı şimik maddeler ihtiva ederler) gibi sebzeler, sularla fazla fluor alınması (göller bölgesi) guatr yaparlar. Fazla miktarda iyot, tiyosiyanat, perklorat, butazolidin ve kobalt guatr yapan maddelerdir.

Endemik guatr kadınlarda daha sıktır. Genellikle çocukluk yaşlarında başlar, puberte, gebelik ve menapozda büyüme hızlanır. Bazen diffüz, bazen tek veya birden fazla nodül ihtiva eder. Kompresyon bulguları yoktur.

PBI endemik guatrda normalin alt hudutlarında, diğerlerinde normal veya yüksektir. Tiroit uptaki, endemik guatr da yüksektir. Sıcak nodül genellikle süpresyon yapar. Soğuk nodüllerde kanser insidansı çok yüksektir.

Tedavi :

Endemik guatr da iyotlu tuz (100.000 kısım NaCl'ye 1 kısım NaI) veya Lügol sol. (5-10 damla/gün) verilir. Diğerlerinde tiroid ekstresi verilir. Tedaviye cevap veremeyenlerde operasyon yapılır.

Rize, Kastamonu ve Isparta'da basit guatr sıktır.(I)

TIROIDİTLER : (7,84,109)

Tiroidin iltihaplı hastalıklarıdır.

1-Akut T. :

a) Nonspesifik A.T. :

Streptokok, stafilokok vs.

b) Spesifik A.T. : Tbc., Sy., Aktinomikoza bağlı.

2- Kronik T. :

A-HASHİMOTO HASTALIĞI :

Lenfositik tiroiditte denir. Otoimmündür ve kronik seyirlidir. Tiroid bezi bazal membranındaki defektlerden, antijen aktivitesi gösteren tiroglobulinin dışarıya sızdığı ve buna karşı dokuların antikor meydana getirdiği iddia edilmiştir. Kanda anormal iyodoproteinler bulunur. Bezde normal TH yapılamaz. Kadınlarda daha sıktır. 30-50 yaşları seçer.

Tiroidin kıvamı serttir ve kompresyon yapar. Testler erken dönemde hipertiroidi, ortada ötiroidi ve son dönemde hipotiroidi bulgularını verirler. PBI artar, PBI-BEI farkı büyür. Perklorat testi pozitif netice verir. Otoantikör titrasyonu ve gamma globulinlerde bir artma müşahade edilir. Bazen de Wasserman testi pozitif olabilir. Timol bulanıklık müspettir. Bez, sert ve soluktur, lenfositlerle infiltredir. Tedavide tiroid ekstresi ve küçük doz steroid verilir.

B- DE QUERVAİN SENDROMU :

Granülomatöz tiroidit de denir. Subakut seyreden virütik bir tiroidit şeklidir. Hastalık, kabakulak, plörodina, influenxa, ECHO ve adenovirus gibi genellikle ÜSYE yapan virütik hastalıklardan sonra görülür. Follikül epitellerinin fazla harabiyetinden, kana anormal iyotlu proteinler geçer. Kadınlarda daha sıktır ve 40-50 yaşları seçer. Boyunda ani veya tedrici bir ağrı ile kendini belli eder. Yutma ile ağrı artar, kulak ve çeneye doğru yayılır. Erken döneminde PBI artar, PBI-BEI farkı artar. Tiroid uptaki biraz azalır. Muayenede bez sıcak, ağrılı ve etrafındaki dokuya yapışıktır.

C- RİEDEL TİROİDİTİ :

Çok seyrek tir. 40-50 yaş kadınlarda sıktır. Hashimoto has.nın terminal dönemi olarak kabul edilir. Bağ dokusu çok artar. Palpasyonla bez taş gibi serttir. Kompresyon yapar ve hemen daima tek taraflıdır. Tedavide ACTH kullanılır.

TİROİD TÜMÖRLERİ : (I,7,IO9).

- 1- Tiroid Adenomları
- 2- Tiroid Kanserleri

Tiroid tümörleri inaktiftirler ve radyoaktif iyodu tutmazlar. Tedavi cerrahidir.

E N Z İ M L E R

ALKALEN FOSFATAZ (ALP)

Alkalen Fosfatazlar, fosfatları alkalen bir pH da hidroliz eden bir grup enzimlerdir.(E.C.3.1.3.1). Zn.kapsayan enzimler grubundan olan alkalen fosfatazların kesin fonksiyonları henüz saptanmamıştır.(28). Buna rağmen serum ALP yükselmeleri obstrüktif karaciğer hastalıkları, hızlanan kemik dönüşümlerinde klinikte önemle kullanılabilir.(84). ALP, yapılarında sialik asit ihtiva eden ve membranda yer alan bir grup enzimdir.(40,43). Sialik asitten dolayı negatif yük taşırlar ve bu özellikleri sayesinde iyon değiştirme kromatografisi ile ayrıştırılabilirler. Kemik, karaciğer, böbrek, barsak duvarı, süt veren meme bezleri, lökositler ve plasenta'da bulunur.(84). Kemikte osteoblastların içinde bulunur, osteoklastlarda azdır ve muhtemelen normal kemik oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır. Aktif transporta yardımcı olduğu sanılmaktadır. ALP ile ribonukleik asit arasında fonksiyonel bir ilgi gösterilmiştir. Enzim hem DNA ve hem de RNA'yı hidroliz edebilmektedir.(112).

Değişik organlar fonksiyonel ve elektroforetik olarak tanımlanmış ALP izoenzimleri kapsarlar.(44). Sağlıklı insanların serum ALP düzeyi karaciğer (LALP), kemik (BALP), ince barsak (IALP) enzimlerin değişik karışımından ibarettir. Hepatobiliyer hastalıklar, karaciğer hücre necrozu nedeniyle α_2 globulinlere göçen yük-

selmiş serum LALP düzeyi ile karakterizedir. İntra veya Extra hepatik biliyer obstruksiyonlarda yüksek serum LALP düzeyi saptanır. Bazıları lipidlerle birleşik olarak α_1 e gider. BALP izoenzimleri ısıya dayanıksızken plasental ALP ısıya dayanıklıdır.(93).

Alkalen fosfatazın erişkinlerdeki normal düzeyleri büyük ölçüde karaciğerden ileri gelmektedir. Yüksek osteoblastik aktivite bulunan çocuklarda ise buna ek bir katkıda bulunulur. Ve bu durum bu yaşta görülen total aktivitedeki daha yüksek düzeylerden sorumludur. Gerek erişkin ve gerek çocuklarda barsaktan ileri gelen katkı değişkendir. Gebelikte, ısıya dirençli bir alkalen fosfataz üretilmesi nedeni ile "normal" değerlerde bir yükselme görülür. Gebelik bitiminden bir ay sonra bile serum alkalen fosfataz düzeyi yüksek bulunabilir. Plasenta menşeyli ALP phenylalanin'le inhibe edilebilir. 50 yaşından sonra iskelet değişiklikleri aşikar olmaya başlamış şahıslardaki ALP düzeyinde bir yükselme bulunur. Yaşa bağlı olduğu gibi kadın erkek arası farklılık da görülür. (65,84,112).

Plasma, ALP düzeylerinde görülen patolojik yükselmelerin kaynağı hemen daima, kolestatik bir elemente sahip bir karaciğer hastalığı veya osteoblastik aktivitede artışla beraber olan bir kemik hastalığıdır. Karaciğer hastalığında yükselen düzeyler, plasma enziminin itra-hında bir engellemeye bağlı olmayıp, burada söz konusu olan neden safra kanallıklarını örten hücrelerin enzim üretimini arttırmış olmaları ve bu artmış üretimin kana regurjite olmasıdır.(84). Karaciğerde çok küçük bir infiltrasyonda dahi tıkanan küçük biliyer dallar enzim sentezini indükleyebilmektedir.(65).

Serum ALP Düzeyinde Artış Yapan Nedenler (84)

a) Fizyolojik olarak

- 1- Çocuklarda puberte çağına kadar
- 2- Gebelik-gebeliğin son üç ayında saptanan değerler normalin üst sınırında olabilir veya orta derecede bir artış gösterebilir.

b) Karaciğer hastalıkları

- 1- Kolestaz
- 2- Hepatit
- 3- Karaciğer sirozu (bazen)
- 4- Yer işgal eden lezyonlar: Tümörler, granulomato infiltrasyonlar.

c) Kemik hastalıkları

- 1- Osteomalasi ve Raşitizm
- 2- Kemik hastalığı ile beraber bulunan primer hiperparatiroidizm.
- 3- Kemiğin Paget hastalığı (çok yüksek olabilir)
- 4- Kemikte ikincil kanser
- 5- Bazı osteojenik sarkom olguları

d) Ayrıca Kalp (yetmezlik ve infarktus), Akciğer (infarktus), Pancreas (Akut Pancreatit), Mide (büyük peptik ülser), Böbrek (infarktus), Dalak (infarktus) hastalıklarında da serum ALP artışı görülebilir.

Serum ALP Düzeyinde Azalma Yapan Nedenler (84)

a) Kemik gelişiminde durma :

- Akondroplazi
- Kretenizm
- C vitamini eksikliği

b) Hipofosfatazi : Kemik mineralizasyonundaki bir defektle müterafik doğuştan bir metabolizma bozukluğudur.

İdrarda fosfoenolamin bulunur. Ayrıca pernisiyoz anemi ve oxalat'lı kan örneklerinde de ALP düzeyi düşük bulunur.

GAMMA GLUTAMYL TRANSFERAZ (GGT)

Gamma glutamyl transpeptidaz (E.C.2.3.2.2.)'da denilen bu enzim temel olarak Karaciğer, küçük Safra Kanalları, Hepatositler, Böbrek tubulusları, Pancreas, Dalak, Barsak epitel hücreleri, Akciğer, Kalp, Beyin hücrelerinde bulunur.(5). GGT mikrozomal bir enzim olmakla beraber sitoplazmada erir bir fraksiyonu da bulunabilir.(106).

Tam spesifik olmamakla beraber bu enzim karaciğer hastalıkları için hassas bir indikator gibidir. (84,34). Gebelik ve fizyolojik kemik gelişimi ile GGT arasında hiçbir ilişki yoktur. Karaciğerin ALP düzeyini arttıran hastalıklar, serum GGT düzeyini de yükseltirse de bu enzim özellikle siroz, metastatik kanser ve hepatik infiltrasyon saptanması gibi durumlarda artış, daha belirgindir. Tümör metastazlarında, tümörün oluşturduğu safra stazı ve parenkim harabiyeti serum GGT yükselişinin nedenidir.

Serum GGT düzeyi alkol nedenli karaciğer harabiyetlerinde yükseliyor ve alkolizmin erken tanısında kullanılıyor.(29,84,97). Ayrıca böbrek hastalıkları, pankreatitisler, diabetes mellitus, koroner arter hastalıkları, prostatik karsinomalar, fenitoin ve barbiturat alanlarda da yüksek bulunur.(18). Bu nedenle anti-konvulsif tedavi görenlerde bu enzim düzeyi yüksektir. Kemik hastalıklarında alkalen fosfatazın aksine plazma GGT düzeyi yükselmez. Tümör metastazlarında tümörün oluşturduğu safra stazı ve parenkim harabiyeti nedeniyle GGT düzeyi artar.

KOLİNESTERAZ (ChE)

Nöron ve kas arasında nörotransmitter asetilkolin'i asetik asit ve kolin'e hidroliz ederek, sinirleri yeni bir impulsa hazırlayan Asetilkolin esteraz (E.C.3.1.1.7)'ın sinir dokusu ve eritrosit membranında bulunduğu saptanmıştır. Serumda bunun dışında Asetil acil hidrolaz (E.C.3.1.1.8) veya psödokolinesteraz da denen bir enzim daha vardır ki, bunun da Asetilkolin esterazın bir koruyucusu olduğu kabul edilmektedir.(19,72). Bu koruyucu etkisini, özellikle asetilkolinesteraz inhibitörlerini inhibe ederek göstermektedir. Vücutta Karaciğerde yapıldığı kabul edilmektedir.(54,76). Barsak motilitesi üzerine etkisi (63) ve diğer dokularda transmisyon olayında bir kısım rolü olabileceği (70) gösterildi. Sağlıklı kişilerde enzim düzeyi oldukça sabittir. Bir kas gevşeticisi olan suksameton- yum kolinesteraz tarafından parçalanır ve bu enzim bu ilacın etki süresini tayin eder. Kolinesteraz, bir karaciğer fonksiyon testi olarak kullanılmıştır. Organik fosfatlar gibi, antikolinesterazlarla olan zehirlenmelerde, bu enzime ait düzeyler alçalır.

Plasma Kolinesteraz Düzeyinde Alçalma Yapan Nedenler (84):

- 1- Hepatik parankimal hastalıklar
 - a) Hepatit
 - b) Siroz
- 2- Antikolinesterazlar (organik fosfor bileşikleri)
- 3- Kalıtsal anormal kolinesteraz
- 4- Myokard infarktusu

Plasma Kolinesteraz Düzeyinde Artış Yapan Nedenler (84) :

- 1- Karaciğer harabiyetinin nekaheti
- 2- Nefrotik sendrom

Ender olarak enziminin hiç bulunmaması olabildiği gibi çoğunlukla plasma kolinesteraz düzeyi düşüktür. Ve mevcut enzim de normal enzimden nitel yönden farklıdır. Anormal kolinesteraz, dibukain veya florür ile oluşturulan inhibisyonun derecesine göre sınıflandırılır.

TRANSAMİNAZLAR (9,84)

Transaminazlar bir amino grubunun, bir alfa-aminoasitten bir alfa-oksoaside aktarılmasını kataliz eden enzimlerdir. Bu enzimler normal olarak kanda düşük konsantrasyonlarda bulunurlar. Dokularda ve bilhassa kalp adalesi ve karaciğerde daha fazla miktarda bulunurlar. Bu organlarda (myokard infarktüsü, karaciğer nekrozu) bir doku haraplığı husule geldiği zaman bu enzimler bu dokulardan, kan dolaşımına geçerler ve bu suretle kandaki konsantrasyonları artar.

ALANİN TRANSAMİNAZ (ALT)

Serum Glutamat Piruvat Transaminaz (SGPT) da denilen Alanin Transaminaz (E.C.2.6.1.2), karaciğer ve daha az derecede olmak üzere iskelet kası, böbrek ve kalpte yüksek konsantrasyonlarda bulunur.(84,120).

ALT Düzeyinde Artış Yapan Nedenler.(84):

- a) Belirgin derecede yüksek düzeyler
 - 1- Viral Hepatit
 - 2- Toksik Karaciğer Nekrozu
 - 3- Şok ve hipoksi ile beraber olan dolaşım yetersizliği
- b) Orta derecede yüksek düzeyler
 - 1- Siroz

- 2- Kolestatik sarılık
- 3- Kalp yetmezliğine ikincil olan karaciğer konjesyonu
- 4- Enfeksiyöz mononukleoz (Karaciğeri afet-zede etmiş)
- 5- Geniş travma ve kas hastalığı (AST'dan çok daha az olarak).

ASPARTAT TRANSAMİNAZ (AST)

Serum Glutamat oksaloasetat Transaminaz (SGOT)' da denilen Aspartat Transaminaz (E.C.2.6.1.1), vücutta çok geniş bir biçimde dağılmış olup kalp, karaciğer, iskelet adaleleri, böbrek ve eritrositlerde çok yüksek konsantrasyonlarda bulunur ve bu dokulardan herhangi birisinin harabiyeti bu enzimin düzeyinde artışlara neden olabilir.(84).

AST, hem mitokondri ve hem de sitoplazmada bulunurken, ALT sadece sitoplazmada bulunur. Hafif bir selüler harabiyette ALT düzeyleri, AST düzeylerinden daha yüksekken, daha ağır selüler harabiyet ve necrozun bulunduğu olgularda tabloya AST'da bir artış hakimdir. ALT yarı ömrü AST'dan daha uzun olduğundan düzeylerdeki yükseklik çoğunlukla daha uzun süre devam eder. AST, necrozlu durumları izleyen kısa bir zamanda serumdaki miktarı şiddetle artar. Buna göre AST incelenmesi ön sırada özellikle kalp kası infarktüsü saptanmasında işe yarar

AST Düzeyinde Artış Nedenleri (84):

- a) Fizyolojik olarak-Yenidoğanda (Erişkin normal değerlerinin takriben 1,5 misli)
- b) Bariz şekilde artmış düzeyler
 - 1- Myokard infarktüsü

2- Viral Hepatit
3- Toksik karaciğer nekrozu
4- Şok ve hipoksi ile beraber olan dolaşım yetersizliği

c) Orta derecede yükselmiş düzeyler
1- Siroz (normalin 2 misline kadar)
2- Kolestatik sarılık (normalin 10 misline kadar)
3- Karaciğerin malign infiltrasyonu
4- İskelet adalesi hastalıkları
5- Travma ve cerrahi girişimden sonra (Özellikle kalp cerrahisi)
6- Şiddetli hemolitik anemi
7- Enfeksiyöz mononukleoz (Karaciğerin afet-zede olması)

d) Hemolizli serumlarda artefakt olarak yüksek düzeyler görülür.

LAKTAT DEHİDROJENAZ (LDL)

Laktat Dehidrojenaz, laktat ve piruvatın reversibl olarak birbirlerine dönüşümünü kataliz eder. Bu enzim organizmada kalp, iskelet kası, karaciğer, böbrek, beyin ve eritrositlerde çok yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Normalde elektroforez de 5 izoenzimi tayin edilebilir. Bunlardan 5.si baskın olarak karaciğerde ve iskelet kasında, 1 ve 2.si kalp kasında, 3.sü ise sık olarak akciğerde bulunur.(84).

LDL Düzeyindeki Artışın Nedenleri:

a) Belirgin artış
1- Myokard infarktüsü

2- Hematolojik hastalıklar : Pernsiyoz anemi ve lösemilerde çok yüksek düzeyler bulunabilir.(Norma-
lin 20 misline kadar) Daha hafif artışlar talasemi ve myelofibroz gibi anormal eritropoez görülen diğer ha-
diselerde bulunur.

3- Şok ve hipoksi ile beraber olan dolaşım yetmezliği

b) Orta derecedeki artışlar

- 1- Viral hepatit
- 2- Vücudun herhangi bir yerindeki malignite
- 3- İskelet kas hastalıkları
- 4- Akciğer embolisi
- 5- İnfeksiyöz mononukleoz
- 6- Akut hemoliz

KREATİN KİNAZ (CK veya CPK)

Kreatin fosfokinaz (CPK) da denilen kreatinkinaz (E.C.2.7.3.2) kalp kası, beyin ve iskelet kasında bulunur.(84).

Serum CK düzeyinde Artış Yapan Nedenler:

a) Fizyolojik olarak

- 1- Yeni doğanda-hafifçe yükselmiş
- 2- Doğum-birkaç gün süre ile

b) Belirgin artış,

- 1- Myokard infarktüsü
- 2- Muskuler distrofiler

c) Orta derecede artış

- 1- Kas örsentisi
- 2- Cerrahiden sonra (yaklaşık 1 hafta süre

ile)

- 3- Yoğun fizik eksersiz
- 4- Hipotiroidizm (Tiroksin bu enzim katabolizmasını bariz şekilde etkilemektedir)
- 5- Alkolizm (muhtemelen myozit'e bağlı olarak)
- 6- Akut psikotik nöbetler
- 7- Bazı serebrovaskuler aksidan ve kafa travması.

MATERYAL VE METOD

MATERYAL

A- SERUM SAĞLANIMI

1- Sağlıklı 50 (12 erkek, 38 kadın) insan, serumu (kontrol grubu)

2- Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nukleer Tıp Anabilim Dalına hipertiroidi ön tanısıyla müracaat eden ve tiroid hormon düzeyleri yüksek olan 45 (11 erkek, 34 kadın) hasta serumu.

3- Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nukleer Tıp Anabilim Dalına hipotiroidi ön tanısıyla müracaat eden ve tiroid hormon düzeyi düşük olan 12 (4 erkek, 8 kadın) hasta serumu.

B- KULLANILAN ARAÇ VE GEREÇLER

- 1- Beckman Astra - 8 Routine Analyser
- 2- Spektrofotometre (Unicam SP 600 Series 2)
- 3- Su banyosu (Nüve SB 600)
- 4- Santrifüj (Janetski T.5)
- 5- pH metre (Orion research mod 701 digital)
- 6- Nitrofenol tamponu (pH 7,8)

a) 0,45 gr monopotasyum fosfat (KH_2PO_4) ve 6,65 gr anhidr di-sodyumfosfat (Na_2HPO_4) 200-300 ml civarında distile su içinde eritilir.

b) 0,3 gr m-nitrofenol 200 ml distile suda hafifçe ısıtılarak eritilir.

c) 1 ve 2 nolu solusyonlar birbirine karıştırılır ve 0,1 NNaOH ile pH 7,8 e ayarlanır. Distile su ile 1 litreye tamamlanır.

7- Asetil kolin klorür sol. % 15 (Buz dolabında saklanır)

8- Sodyum klorür % 0,9

9- N.Asetik asit

10- Beckman Astra Systems ALT enzim reagent Kit
reorder no: 660670

11- Beckman Astra Systems AST enzim reagent Kit
reorder no: 660680

12- Beckman Astra Systems AP enzim reagent Kit
reorder no: 660630

13- Beckman Astra Systems GGT enzim reagent Kit
reorder no: 660730

14- Beckman Astra Systems LD-L enzim reagent Kit
reorder no: 660640

15- Beckman Astra Systems CK enzim reagent Kit
reorder no: 660690

16- Beckman Astra Systems Enzim Rinse Solution
Kit reorder no: 660670

METOD

A- SERUM CHOLINESTERASE TAYİNİ

RAPPORT-FISCHL-PINTO METODU (45)

Çalışmamızda serum kolinesteraz aktivitesini bu metodla saptadık.

PRENSİP :

Substrat olarak kullanılan, Asetilkolinin Kolinesterase enzimi etkisiyle Asetik asit ve koline ayrılması ve oluşan asetik asitin m-nitrofenol tampon solus-

yonunda meydana getirdiği renk değişikliğinin spektrofotometrede tespiti ile enzim aktivitesinin saptanması esasına dayanır.

Deneyin yapılışı:

- 1- Numune (N) ve Kör (Blank) olarak kullanılan 2 deney tüpünün herbirine 0,1 ml % 0,9 NaCl konur.
 - 2- Her tüpe 0,1 ml serum katılır.
 - 3- Kör tüpünü (B) su banyosunda 60°C de 3 dakika tutarak inaktive edilir.
 - 4- Her tüpe (N ve B) 2,5 ml m-nitrofenol tampon solusyonu ve 0,1 ml Asetilkolin klorur solusyonu konur.
 - 5- Tüpler 25°C 30' dakika inkube edilir.
 - 6- N ve B tüplerinin optik densiteleri (O.D.) suya karşı 420 nm de spektrofotometrede okunur.
 - 7- Numunenin Optik Dansitesi, Körün optik dansitesinden çıkarılır. Sonuç kalibrasyon eğrisinden ünite olarak değerlendirilir.
- Normal Değerler 40-80 Ü.

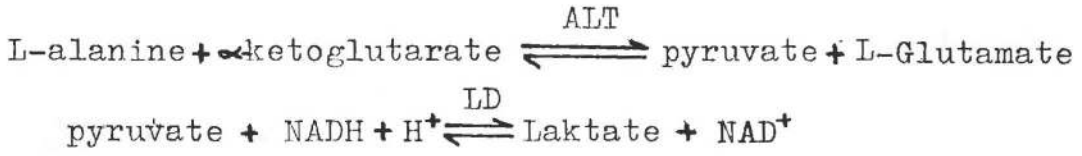
B- ALANİN TRANSAMİNAZ (ALT) TAYİNİ :

HENRY ve ARK. MODİFİYE METODU (59)

Çalışmamızda serum ALT aktivitesini Autoanalyserde bu metodla saptadık.

PRENSİP :

Serumdaki ALT enzimi substrat olarak kullanılan L alanin ve α -ketoglutaratı pyruvate ve L glutamata çevirir. Oluşan pyruvatın ortamdaki laktate dehydrogenose (LD) etkisi ve NADH^+ nın oksidasyonu neticesi Laktat ve NAD^+ ye dönüşümü esasına dayanır.



Transaminasyon neticesi oluşan zamana bağlı absorbans değişikliği 340 nm de okunarak litrede international Ünite (İ.U/L) olarak değerlendirilir.

Normali 37°C de 10-60 İ.U/L dir.

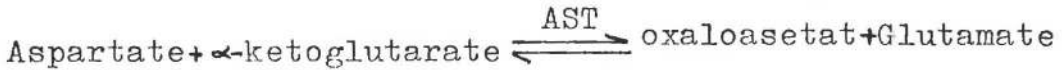
C- ASPARTAT TRANSAMİNAZ (AST) TAYİNİ:

HENRY VE ARKADASLARININ RODGERSON TARAFINDAN
MODİFİYE EDİLMİŞ METODU.(96)

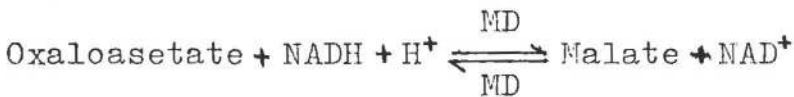
Çalışmamızda serum AST aktivitesini autoanalizerde bu metodla saptadık.

PRENSİP:

Serumdaki AST enzimi substrat olarak kullanılan Aspartate ve alfa-ketoglutaratı, oxaloasetat ve glutamata çevirir.



Oxaloasetate NADH oksidasyon reaksiyonuyla malate dehydrogenase (M.D.) eşliğinde Malate ve NAD⁺ 'ye dönüşümü esasına dayanır.



Transaminasyon,reaksiyonu neticesi meydana gelen absorbans azalması 340 nm de okunarak İ.U/L olarak değerlendirilir. Burada AST aktivitesi nedeniyle oluşan absorbans değişikliği, zamanın herbirimi için tüketilen substratın mikromoluyla doğrudan doğruya orantılıdır.

Normali 37°C 10-42 İ.U/L dir.

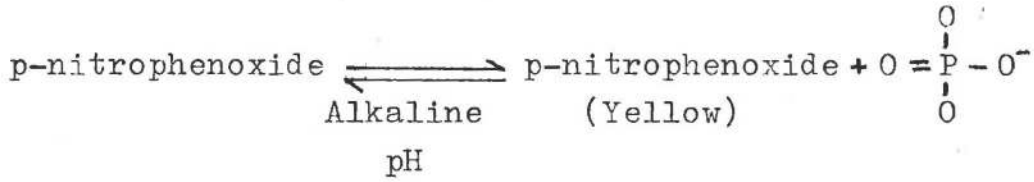
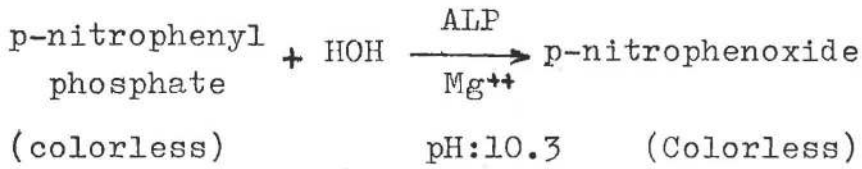
D- SERUM ALKALEN PHOSPHATASE (ALP) TAYİNİ:

BESSEY-LOWRY ve BROCK'un DEĞİSTİRİLMİŞ METODU
(16,111)

Çalışmamızda serum ALP aktivitesi, autoanalyser-
de bu metodla saptandı.

PRENSİP :

Serumdaki ALP enzimi substrat olarak kullanılan
p-nitrophenylphosphate'ı pH 10,30 da p-nitrophenoxide
çevirmesi, bunun da alkolik ortamda sarı bir renk ver-
mesi esasına dayanır.



Renk değişikliği spektrofotometrik olarak 405 nm de
okunarak İ.U/L olarak değerlendirilir.

Normali 37°C 26-88 İ.U/L dir.

E- SERUM GAMMAGLUTAMYL TRANSFERASE (GGT) TAYİNİ:

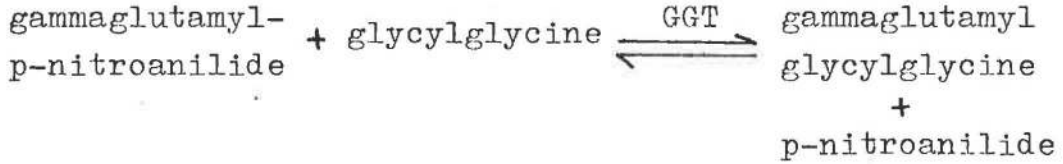
ORLOWSKY, DİMOV ve KULHANEK'in ÇALIŞMALARINA
DAYALI SZASZ GELİSTİRİLMİŞ METODU (58).

Çalışmalarımızda serum GGT aktivitesini autoana-
lyserde bu metodla saptadık.

PRENSİP:

Serumdaki GGT enzimi substrat olarak kullanılan

gammaglutamyl-p-nitroanilide'deki glutamyl grubunun glycylglycine'e aktarılması ve oluşan p-nitroanilide'nin absorbansının 405 nm de tespiti esasına dayanır.



GGT aktivitesi herbir zaman birimi içinde tükenen substratın mikromoluyile doğrudan doğruya ilgilidir.

Normal Değerler 37°C 7-64 İ.U/L dir.

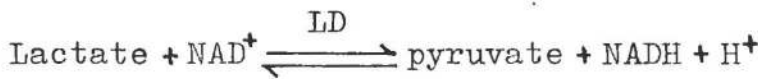
F- SERUM LAKTAT DEHYDROGENASE (LD-L) TAYİNİ:

WACKER ve ARKADASLARININ MODİFİYE METODU (8)

Çalışmalarımızda, serum LD-L Aktivitesi bu metodla autoanalyserde saptandı.

PRENSİP :

Serumdaki laktik dehidrogenase enziminin substrat olarak kullanılan laktatı pyruvate ve koenzim NAD⁺ in NADH ye dönüşümünü katalizlemesi esasına dayanır.



meydana gelen absorbans azalması 340 nm de okunarak sonuç İ.U/L olarak değerlendirilir.

Normal Değerler 37°C de 91-180 İ.U/L dir.

G- SERUM CREATİN PHOSPHOKINASE (CK) TAYİNİ :

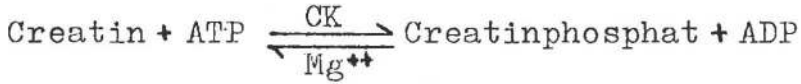
OLİVER'in ROSAIKI, MORIN ve SZASZ TARAFINDAN DEĞİŞTİRİLMİŞ METODU (79,105)

Serum CK aktivitesini autoanalyserde bu metodla

saptadık.

PRENSİP :

Serum kreatin fosfokinazının ATP yardımıyla kreatinin fosforilasyonu kataliz esasına dayanır.



Kullanılan asıl substratlar kreatin fosfat ve ADP, birleşik enzim sistemleri ise Hekzokinaz (HK) ve glukoz, glukoz 6 fosfatdehidrogenaz ve nikotin adenin dinukleotid'tir.

Normal Değerler : 22-268 i.u/L

H- BİYOİSTATİSTİK METODLAR (103).

İki bağımsız örneğin ortalamasını karşılaştıran STUDENT'S - t testi kullanılır

İ- SERUM T3 ve T4 DÜZEYLERİ TAYİNİ:

Tezimizde serum T3 ve T4 düzeyi tayini D.Ü.Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında COAT-A-COUNT T3 RIA ve COAT-A-COUNT TOTAL T4 kitleri ile ve Radioimmunassay yöntemi ile saptandı.

Normal Değerler : T3- % 0.8-2 μ g (%52-160 ng)
T4- % 4.5-12.5 μ g

B U L G U L A R

A-KONTROL GRUBU BULGULARI:

1- Kontrol grubu olarak seçilen 12 erkek ve 38 kadın toplam 50 sağlıklı vakada patolojik bir bulguya rastlanmadı. (Tablo:5,7).

TABLO:5- KONTROL GRUBU ORTALAMALARI

ALP IU/L	GGT IU/L	ChE U	ALT IU/L	AST IU/L	LDL IU/L	CK IU/L
59.7 ± 3.4	25.2 ± 1.9	56.1 ± 2.6	20.2 ± 1.7	30.2 ± 2.7	131 ± 5	63.8 ± 5.8

2- Cinsiyete göre ortalama değer dağılımları arasında CK değeri erkek vakalarda, normal hudutlar dahilinde fakat kadın vakalara göre yüksek bulundu. (Tablo:6).

TABLO:6- KONTROL GRUBUNUN CİNSİYETE GÖRE ORTALAMALARI

	ALP IU/L	GGT IU/L	ChE IU/L	ALT IU/L	AST IU/L	LDL IU/L	CK IU/L
12 ERKEK	52.9	31.1	58.8	19.5	29	130.9	81.5
38 KADIN	61.9	23.4	55.4	20.5	30.5	131.1	58.2

TABLO:7 - KONTROL GRUBU BULGULARI

Sıra No	Adı Soyadı	Cinsi yet	T3 % μ g	T4 % μ g	ALP IU/L	GGT IU/L	ChE U	ALT IU/L	AST IU/L	LDL IU/L	CK IU/L
1	E.Y.	K	0.92	9.82	54	15	75	16	25	101	102
2	B.O.	K	1.12	8.19	41	32	40	30	65	180	63
3	N.K.	K	0.73	5.33	36	17	55	10	12	59	25
4	N.Ü.	K	2.62	9.99	103	24	85	20	40	86	38
5	S.B.	K	1.16	9.88	67	11	95	18	23	160	64
6	E.Ö.	K	1.53	9.46	52	21	80	27	35	95	82
7	M.Y.	K	2.07	9	91	12	40	14	16	120	31
8	B.C.	E	1.56	9.64	53	41	40	40	52	174	68
9	C.P.	K	1.66	6.94	60	26	35	30	40	91	52
10	S.B.	E	0.89	6.68	30	14	40	10	15	120	41
11	Z.P.	K	1.27	8.84	59	27	65	23	32	134	69
12	N.A.	K	0.60	8.20	26	31	25	15	25	127	36
13	D.Ö.	K	1.77	6.89	39	50	35	31	52	170	27
14	V.A.	K	1.74	7.28	73	12	50	22	35	161	62
15	M.A.	E	1.18	6.40	61	63	63	36	63	173	35
16	T.E.	K	0.76	5.58	32	25	39	20	30	101	63
17	G.K.	K	1.03	8.10	60	20	45	13	14	120	68
18	T.M.	E	1.17	7.80	63	30	70	10	27	108	71
19	S.D.	K	1.56	8.93	88	19	62	12	14	115	40
20	H.B.	K	1.08	7.52	46	45	42	23	32	150	138
21	F.P.	K	1.25	8.92	49	29	60	14	32	129	64
22	A.B.	E	1.46	9.82	53	55	58	19	41	139	45
23	Z.D.	K	1.60	7.44	56	30	62	21	26	145	26
24	H.Ç.	K	0.94	5.92	57	11	40	21	34	161	68
25	N.D.	K	1.54	9.46	78	25	29	10	10	85	46
26	Ş.S.	E	1.79	9.56	43	15	60	19	15	175	150
27	Ş.B.	K	1.59	7.79	98	12	100	11	10	91	39
28	N.G.	K	1.37	7.94	81	19	85	13	15	98	30
29	B.S.	E	1.12	7.82	70	25	66	18	28	56	210
30	F.G.	K	1.70	8	68	31	58	15	32	120	180
31	A.Ş.	K	1.23	9.54	51	18	43	19	24	118	78
32	N.Ç.	K	1.13	8.24	45	16	50	21	19	199	65
33	Ş.P.	K	1.53	9.56	68	29	45	24	36	134	31
34	H.G.	E	1.73	9.96	89	19	50	24	33	108	89
35	M.D.	E	1.47	7.18	48	25	60	18	21	124	28
36	O.K.	K	1.97	9.72	42	15	80	22	30	91	49
37	A.E.	E	1.38	6.42	63	36	75	10	13	211	72
38	H.K.	K	1.62	8.15	28	70	30	90	120	229	45
39	F.A.	K	1.13	8.48	38	31	35	21	45	160	71

TABLO:7 - KONTROL GRUBU BULGULARI (Devam)

Sıra No	Adı Soyadı	Cinsiyet	T3 % μ g	T4 % μ g	ALP IU/L	GGT IU/L	ChE U	ALT IU/L	AST IU/L	LDL IU/L	CK IU/L
40	T.Y.	K	1.76	9.15	36	13	60	17	20	135	66
41	F.K.	K	2.02	8.08	98	46	80	30	70	150	73
42	F.Y.	E	1.70	6.95	32	21	40	10	10	103	44
43	E.S.	K	2.14	7.34	91	12	35	30	42	145	23
44	A.D.	K	0.64	6.38	31	10	40	11	10	132	26
45	S.F.	K	2.01	9.95	108	25	80	13	36	170	34
46	A.K.	E	1.64	8.69	30	75	21	30	30	80	125
47	F.A.	K	1.49	6.45	41	25	60	16	29	120	169
48	F.P.	K	1.54	7.32	27	9	38	12	10	172	53
49	H.A.	K	1.86	6.58	133	12	60	13	12	103	34
50	S.T.	K	2.34	9.71	102	15	70	11	10	125	47
			O.D.		59.7	25.2	56.1	20.2	30.2	131	63.8

B-HİPERTİROİDİ GRUBU BULGULARI :

1- Hipertiroidili grubumuzun cinsiyete göre ayrımı yapıldığında kadınların erkeklerin üç misli olduğu saptandı.(Tablo:9).

TABLO:9- HİPERTİROİDİLİ GRUBUMUZUN KADIN-ERKEK DAĞILIMI

	TOPLAM VAKA	KADIN		ERKEK	
		VAKA SAYISI	% DAĞILIMI	VAKA SAYISI	% DAĞILIMI
HİPERTİROİDİ	45	34	% 75	11	% 25

2- 34 kadın 11 erkek toplam 45 vakada yapılan tetkiklerde: Serum ALP,GGT,ChE,ALT,AST düzeylerinde artış, serum CK ve LDL düzeyleri ise normal bulundu.(Tablo:8,10).

TABLO:10- HİPERTİROİDİLİ GRUP ORTALAMALARI

ALP IU/L	GGT IU/L	ChE U	ALT IU/L	AST IU/L	LDL IU/L	CK IU/L
140.4 ± 15.6	53.8 ± 7	61.7 ± 1.5	32.2 ± 3.3	41.4 ± 3	134.6 ± 12	68.9 ± 7

3- Kadın ve erkek ortalama değerlerin karşılaştırılmasında ALP ve GGT düzeyleri erkek vakalarda kadınlara göre yüksek bulundu. ChE, ALT,AST,LDL,CK düzeylerinde ise önemli bir farklılık bulunmadı.(Tablo:11).

TABLO:11 -HİPERTİROİDİLİ GRUBUN CİNSİYETE GÖRE ORTALAMALARI

	ALP IU/L	GGT IU/L	ChE U	ALT IU/L	AST IU/L	LDL IU/L	CK IU/L
11 ERKEK	182	85.6	64	41.3	46.9	106.3	65.5
34 KADIN	127	43.5	61	29.3	39.6	143.8	70

4- BİYOİSTATİSTİK DEĞERLENDİRME:

Hipertiroidi olgularında serum ALP ve GGT düzeylerindeki artış çok önemli, ALT düzeyindeki artış önemli AST ve ChE düzeyindeki artış ise az önemli bulundu.(Tablo:12).

TABLO:12 - HİPERTİROİDİLİ GRUP İLE KONTROL GRUBUNUN KARŞILAŞTIRILMASI

	Hipertiroidi X_1	Kontrol X_2	$ t $	p	Karar
ALP	140.48	59.7	5.04	$p < 0.001$	Çok önemli
GGT	53.82	25.28	3.90	$p < 0.001$	Çok önemli
ChE	61.71	56.1	2.60	$p < 0.05$	önemli
ALT	32.28	20.28	3.18	$p < 0.01$	önemli
AST	41.42	30.2	2.68	$p < 0.05$	önemli
LDL	134.66	131.06	0.27	$p > 0.05$	önemsiz
CK	68.97	63.86	0.55	$p > 0.05$	önemsiz

TABLO:8- HİPERTİROİDİLİ GRUP BULGULARI

Sıra No	Adı Soyadı	Cinsiyet	T3 % µg	T4 % µg	ALP IU/L	GGT IU/L	ChE IU/L	ALT IU/L	AST IU/L	LDL IU/L	CK IU/L
1	S.A.	K	5.80	21.0	106	55	46	8	24	65	26
2	A.A.	E	4.89	17.3	126	21	44	8	24	97	39
3	Ş.K.	K	2.04	15.0	125	15	40	18	39	130	95
4	A.M.	K	1.59	17.8	253	9	70	10	20	97	56
5	G.O.	K	2.43	22.6	82	20	38	13	41	73	47
6	H.D.	E	7.92	32.5	194	73	35	14	35	45	28
7	Ş.Y.	K	2.20	14.9	124	19	46	12	31	134	91
8	N.A.	K	3.31	17.2	180	48	56	12	31	54	41
9	M.K.	E	9.13	12.0	117	26	58	16	26	60	62
10	S.G.	K	2.12	15.4	45	10	47	17	14	48	88
11	S.K.	E	2.49	29.6	584	340	90	21	70	175	14
12	T.E.	E	3.33	21.1	48	13	55	19	42	84	20
13	G.K.	K	2.41	18.1	140	44	49	17	30	115	19
14	S.K.	K	8.68	32.2	452	26	70	70	118	76	44
15	F.A.	K	1.29	17.2	86	19	71	17	34	63	21
16	Ö.K.	K	1.36	16.3	184	5	69	7	14	123	162
17	N.S.	E	1.74	19.7	92	53	73	60	50	75	100
18	G.E.	K	5.23	20.2	242	94	78	64	71	74	159
19	Ş.B.	E	6.72	39.3	103	55	40	44	52	79	161
20	F.S.	K	2.40	19.6	121	50	60	33	60	175	219
21	K.Y.	K	3.97	23.9	66	5	62	22	36	162	180
22	Ö.D.	K	274	13.8	235	10	76	40	45	205	75
23	N.K.	K	227	13.0	80	30	63	45	40	75	40
24	M.Y.	E	612	13.6	145	50	85	50	50	120	90
25	M.F.	E	400	15.5	120	40	79	75	55	185	55
26	Z.A.	K	759	29	80	55	80	55	65	180	52
27	H.İ.	K	257	16	70	25	80	20	23	155	65
28	S.K.	K	482	19.1	95	60	82	40	45	125	26
29	E.K.	K	276	6.3	54	9	45	11	25	166	60
30	A.A.	K	174	3.6	131	60	50	30	38	499	60
31	Ş.A.	K	197	8.2	79	10	51	22	31	274	101
32	E.A.	K	173	20	27	19	68	16	22	104	98
33	K.A.	K	173	22	68	55	10	15	32	161	95
34	Ş.T.	K	350	24	186	24	50	27	35	85	54
35	K.K.	E	235	20	225	210	70	85	60	149	115
36	Z.B.	K	293	23	157	12	69	19	32	108	20
37	F.S.	K	181	8	81	11	49	29	14	139	25
38	S.D.	K	613	7.6	258	14	62	32	39	86	23

NOT: 22-38 nolu numunelerdeki T3 değeri % ng dir.

TABLO:8- HİPERTİROİDİLİ GRUP BULGULARI (Devam)

Sıra No	Adı Soyadı	Cinsiyet	T3 % ng	T4 % µg	ALP IU/L	GGT IU/L	ChE IU/L	ALT IU/L	AST IU/L	LDL IU/L	CK IU/L
39	L.A.	K	181	13.0	66	10	51	40	59	59	76
40	S.Ç.	E	746	24.6	249	61	75	63	52	101	34
41	K.P.	K	326	14.4	194	11	53	57	38	78	72
42	A.T.	K	166	11.0	67	9	60	45	31	156	76
43	M.Y.	K	165	7.9	43	10	59	12	31	341	41
44	E.Ç.	K	239	17.1	65	25	60	28	35	120	45
45	E.K.	K	445	22.2	90	115	65	95	105	385	30
O.D.					140.4	53.8	61.7	32.2	41.4	134.6	68.9

C- HİPOTİROİDİLİ GRUBU BULGULARI:

1- 8 kadın 4 erkek toplam 12 vakada yapılan tetkiklerde serum ALP, ChE, GGT, AST, LDL düzeylerinde bir farklılık tespit edilmedi. CK ve ALT düzeylerinde bir artış bulundu.(Tablo:13,14).

TABLO:14 -HİPOTİROİDİLİ GRUP BULGULARININ ORTALAMASI

ALP IU/L	GGT IU/L	ChE U	ALT IU/L	AST IU/L	LDL IU/L	CK IU/L
49.5±7.2	21.6±2.6	50.5±2.4	27.9±7.1	37.4±10	127.6±11	121±25

2- Kadın ve erkek vakaların ortalama değerlerinin karşılaştırılmasındaki farklılık önemli bulunmadı.(Tablo: 15).

3- Biyoistatistik Değerlendirme :

Hipotiroidi olgularındaki serum ALT ve CK düzeylerindeki artış önemli, serum ALP,ChE,AST,GGT,LDL düzeylerindeki değişiklik önemli bulunmadı.(Tablo:16).

TABLO:13- HİPOTİROİDİ GRUP BULGULARI

Sıra No	Adı Soyadı	Cinsiyet	T3 % μ g	T4 % μ g	ALP IU/L	GGT IU/L	ChE IU/L	ALT IU/L	AST IU/L	LDL IU/L	CK IU/L
1	H.T.	K	1.55	3.39	27	11	40	9	28	127	83
2	Z.Y.	K	0.53	3.87	26	23	58	11	23	199	33
3	Z.Ö.	K	0.78	3.46	92	10	65	9	16	104	42
4	V.K.	E	168	2.56	28	21	45	22	37	99	129
5	H.A.	K	132	1.43	74	31	32	16	30	201	269
6	F.U.	E	142	1.26	22	29	60	13	24	96	183
7	H.O.	E	133	0.57	72	25	25	83	32	101	22
8	A.M.	K	84	0.73	74	40	60	14	25	107	217
9	S.T.	K	133	0.57	56	20	57	18	24	163	179
10	F.Ç.	K	29	1.60	60	20	50	70	145	110	185
11	M.Y.	E	26	0.8	35	10	40	25	30	125	40
12	S.T.	K	15	1.2	28	20	75	45	35	100	70
O.D					49.5	21.6	50.5	27.9	37.4	127.6	121

NOT: 4-12 nolu numunelerdeki T3 değeri % ng dir.

TABLO: 15 -HİPOTİROİDİLİ GRUP BULGULARININ KADIN-ERKEK ORTALAMALARI

	ALP IU/L	GGT IU/L	ChE U	ALT IU/L	AST IU/L	LDL IU/L	CK IU/L
4 ERKEK	39.2	21.2	42.5	35.7	30.7	105.2	93.5
8 KADIN	54.6	21.8	54.5	24	40.7	138.8	134.7

TABLO:16 -HİPOTİROİDİLİ GRUP ORTALAMALARININ KONTROL GRUBU ORTALAMALARI İLE KARŞILAŞTIRILMASI

	Hİpotiroidi	Kontrol	t	p	Karar
	X ₁	X ₂			
ALP	49.5	59.7	1.31	p > 0.05	önemsiz
GGT	21.66	25.28	0.27	p > 0.05	önemsiz
ChE	50.58	56.1	1.57	p > 0.05	önemsiz
ALT	27.9	20.28	2.82	p < 0.01	önemli
AST	37.41	30.2	0.40	p > 0.05	önemsiz
LDL	127.6	131.06	0.27	p > 0.05	önemsiz
CK	121	63.86	2.30	p < 0.05	önemli

S O N U Ç L A R

I- Kontrol grubu olarak alınan vakalarımızın serum ALP,ChE,GGT,ALT,AST,LDL ve CK ortalamaları normal sınırlar içinde bulundu.(Tablo:5). Erkek vakalarımızın CK düzeylerindeki normal sınırlar içinde olan yüksek değerler dışında kadın-erkek farklılığı saptanmadı.(Tablo:6).

II-HİPERTİROİDİ GRUBUMUZUN SONUÇLARI :

A- ALKALİN FOSFATAZ :

1- Hipertiroidili grup ile kontrol grubu serum ALP düzeyleri arasında çok önemli farklılık saptandı.($140.5 \pm 15.7/59.8 \pm 3.4$) ($p < 0.001$) (Tablo:12). Ve literatürle büyük paralellik gösterdi.(4,10,25,26,27,28,32,49,50,55,69,71,81,93,94,99,101,107,108,113).

2- Üstteki maddede serum ALP düzeyleri, hipertiroidili ve kontrol grup ortalamaları arasında münakaşa edilmiştir. Kontrol grubumuz dikkate alınmaksızın ALP tayin metodumuzun ortalamalarına münakaşa edildiğinde, 45 hipertiroidili vakamızın 28 tanesinde ALP düzeylerinin metod normallerinin üstünde olduğu görüldü.(% 62).

Metodumuzun normal ALP değerleri: (26-88 İU/L)
28 hipertiroidili vakamızın ALP ortalaması:(186.8 İU/L).

3- Hipertiroidili grubumuzun erkeklerinin ALP ortalaması kadınlarinkinden yüksek bulundu. (182.09/127.02 İÜ/L).(Tablo:11).

B-KOLİNESTERAZ (ChE):

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında az önemli bir farklılık saptandı.(61.7±1.5/56.1±2.6 Ü). (p<0.05) (Tablo:12).

Kadın erkek farklılığı saptanmadı.

C- GAMMA GLUTAMYL TRANSPEPTİDAZ (GGT):

1- Hipertiroidili grupla kontrol grubu arasında çok önemli farklılık bulundu.(53.8±7/25.28±1.9 İÜ/L) (p<0.001) (Tablo:12). Ve bu sonuç literatürle büyük uygunluk gösterdi (11,28,29,93).

2- Normalin çok üstünde ALP düzeyi saptanan 28 hipertiroidili vakanın, serum GGT düzeyi incelendiğinde ortalamanın genel hipertiroidili grubumuzun ortalamasından yüksek olduğu görüldü.(57.1 İÜ/L).

3- Erkek hipertiroidili vakalarımız ortalaması kadınların ortalamasından yüksekti.(85.6-43.5 İÜ/L). (Tablo:11).

D- TRANSAMİNAZLAR (ALT,AST) :

Hipertiroidili grubumuzun transaminaz ortalamaları normalin üst sınırına yakın bulundu. Kontrol grubu ile istatistiksel olarak önemli farklılık saptandı. (Tablo:12).

ALT (SGPT):(32.3±3.4/20.3±1.7 İÜ/L) (p<0.01)

AST (SGOT):(41.4±3.0/30.02±2.8 İÜ/L) (p<0.05)

Kadın erkek farklılığı saptanmadı.(Tablo:11).

E- LAKTATDEHİDROGENAZ (LDL) -KREATİN KİNAZ (CK) :

Her iki grup arasında ve kadın erkek farklılığı saptanmadı.(Tablo:11,12).

III- HİPOTİROİDİLİ GRUBUMUZUN SONUÇLARI :

Hipotiroidili grubumuzun ALP,ChE,GGT,AST,LDL ortalamaları ile kontrol grubu ortalamaları arasında istatistiksel önemi olan bir farklılık saptanmadı.(Tablo:16).

Ancak hipotiroidili grubumuzun ALT ve CK ortalamaları normal sınırlar içinde olmasına karşın, kontrol grubu ile farklılık gösterdi.(Tablo:16).

CK ($121 \pm 25/63.9 \pm 5.8$ İÜ/L) ($p < 0.05$)

ALT ($27.9 \pm 7.2/20.3 \pm 1.7$ İÜ/L) ($p < 0.01$)

Hipotiroidili grubun kadın erkek ortalamaları arasında önemli bir farklılık saptanmamıştır.(Tablo:15).

TABLO:17-HİPER VE HİPOTİROİDİLİ GRUPLARIMIZLA KONTROL GRUBU SONUÇLARINI
GÖSTERİR ÖZET TABLO

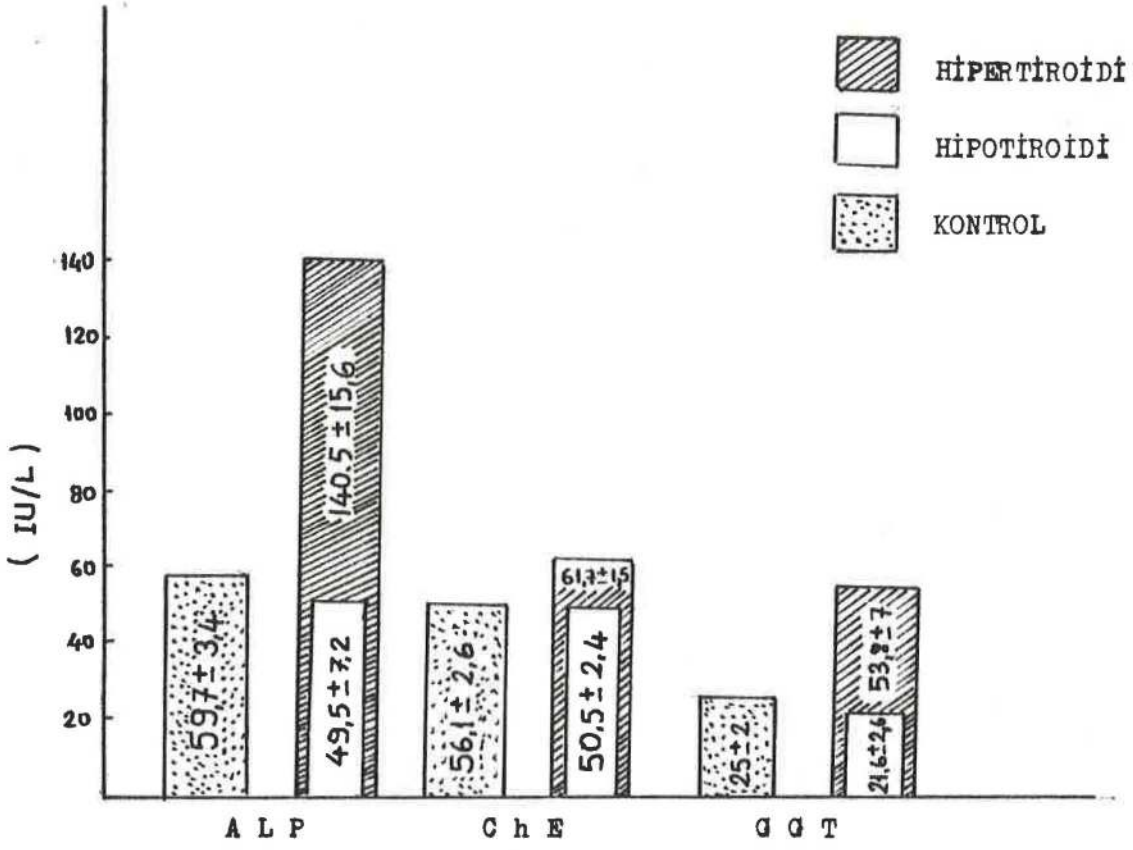
	Hipertiroidi		Hipotiroidi		Kontrol	
	X	± SH	X	± SH	X	± SH
ALP	140.48	15.66	49.5	7.21	59.76	3.40
GGT	53.82	7.05	21.66	2.63	25.28	1.94
ChE	61.71	1.55	50.58	2.40	56.1	2.60
ALT	32.28	3.35	27.9	7.18	20.28	1.75
AST	41.42	3.12	37.41	9.93	30.2	2.78
LDL	134.66	12.08	127.66	11.32	131.06	5.04
CK	68.97	7.05	121	25	63.86	5.83

X : Aritmetik ortalama

SH : Standart hata

TABLO:18- KADIN ERKEK ORTALAMALARINI GÖSTERİR ÖZET TABLO

	Hipertiroidi		Hipotiroidi		Kontrol	
	E	K	E	K	E	K
ALP	182.09	127.02	39.25	54.6	52.9	61.92
GGT	85.63	43.52	21.25	21.87	31.16	23.42
ChE	64.27	60.97	42.50	54.06	58.08	55.47
ALT	41.36	29.35	35.75	24.00	19.50	20.50
AST	46.09	39.60	30.75	40.75	29.00	30.57
LDL	106.36	143.82	105.25	138.87	130.91	131.10
CK	65.54	70.08	93.50	134.75	81.50	58.28



Şekil :7 - BÜTÜN GRUPLARDA SERUM ALP,ChE VE GGT DÜZEYLERİ

T A R T I Ş M A

Hipertiroidili 45 vakamızın serum ALP düzeylerini incelediğimizde, kontrol grubuna göre önemli ölçüde yüksek bulundu. ($140.5 \pm 15.6 / 59.7 \pm 3.4$ İÜ/L). (Tablo:12). Sonuçlara başka bir açıdan bakıp, ALP tayin metodumuzun normal sınırları ölçü alındığında 45 vakamızın 28 inde ALP düzeyleri yüksek bulundu. (186.8 İÜ/L).

Douglas ve arkadaşları 72 vakalık serilerinin % 59 unda serum ALP düzeyini yüksek buldular. (93). Genelde % 75 inin hem kemik kökenli (BALP) hem karaciğer kökenli (LALP) enzimler kapsadığı, kadınların % 43 ünde buna paralel sonuçlar, erkeklerin ise % 41 inde LALP normalken, BALP yüksek bulundu. Cooper ve arkadaşları ise inceledikleri 36 hipertiroidili'nin 15 tanesinde yüksek ALP düzeyi saptamışlardır. (28). Literatürde daha bir çok araştırmacı tirotoksikozlu hastalarda yüksek ALP düzeyi bulmuşlardır (4,10,25, 26,27,28,32,49,50,55,69,71,81,90,94,99,101,107,108, 113). Bunlardan bazıları kemik ve karaciğer kökenli izoenzimleri aynı oranda yüksek buldular (28,49). Bazıları ise karaciğer kökenli (10,32,69,113), diğer bazıları kemik kökenli izoenzimleri yüksek bulmuşlardır (4,26,27,99,101). Tiroiditisli olgularda da serum ALP düzeyi yüksek bulunmuştur. (30,39,66,73,86,90, 117).

ALP düzeyi yüksek hipertiroidili gruplarla ALP düzeyi normal olan hipertiroidili gruplar arasında hastalığın süresi, T3-T4 değerleri, yaş olarak bir fark saptanmamıştır. Tedaviden sonra T4 değerleri normale düşerken bazı vakalarda serum ALP düzeyleri yükseldi. Bazılarında tiroid fonksiyonlarının normalleşmesine karşın ALP düzeyi bir yıl kadar yüksek düzeyini korudu. Graves'li-lerin tiroid doku ekstraktlarında ise ALP aktivitesi çok düşük izoenzimleri ise serumunkinden çok farklı bulundu (28).

Biz çalışmalarımızda, hipertiroidili vakalarda serum alkalin fosfataz düzeyinin karaciğer kökenli olup olmadığını saptamak üzere, karaciğer fonksiyonlarını gösteren serum GGT, ChE, ALT (SGPT), AST (SGOT), LDL ve CK düzeylerini inceledik.

Gammaglutamyl transpeptidaz (GGT) testi kuşkusuz bu testler içinde karaciğer için en spesifik olanıdır. Hipertiroidili grubumuzun serum GGT düzeyini kontrol grubumuza göre istatistiksel önemi olacak derecede yüksek bulduk. ($53.8 \pm 7/25.28 \pm 1.9$ İÜ/L) (Tablo:12). Ayrıca serum ALP düzeyleri normalin üstünde olan 28 hipertiroidili vakamızın serum GGT ortalaması alındığında daha yüksek ortalamalar elde edilmiştir. (57.1 İÜ/L). Hipotiroidili grupta kontrol grubuna göre istatistiksel önemi olmayan düşük serum GGT düzeyi saptandı. ($21.66 \pm 2.63/25.28 \pm 1.94$ İÜ/L) (Tablo:16).

Azizi, (1982) tedaviye başlanmamış 16 hipertiroidilinin 10 unda (% 62) yüksek serum ALP düzeyine paralel yüksek GGT düzeyi saptamış ve 6 aylık radyoaktif İ tedavisinden sonra 6 vaka ötiroidi haline geçerken serum GGT düzeyi düşmüş, ALP ise 2 vakada yükselirken

birinde hiç değişmemiştir.6 hipotiroidilinin (Levotiroksin Na) ile tedavi sonrası serum GGT düzeylerinin normale yükseldiği görüldü (11).Ki bu hipotiroidili grubun serum GGT düzeyi normalin alt hudutlarına yakındı. Yine Douglas ve arkadaşları (1980) 72 hipertiroidili vaka grubunda serum ALP yükselmesini % 59,GGT yükselmesini ise % 40 oranında bulmuşlardır.(93). Diğer bir araştırmada 25 hipertiroidili'de yüksek olan serum GGT düzeyi tedavi sonrası normale inerken, ALP ve 5'nükleotidaz düzeyini korurken ALP de yükselmeler görüldü. 11 hipotiroidili vakada ise düşük olan serum GGT ve ALP düzeylerinin tedavi ile normalleştiği görüldü (29). Burada ve Azizi çalışmalarında olduğu gibi ALP düzeyinin GGT sonuçlarına paralel gitmeyip düşmemesi hatta bazen yükselmesi ötiroidi başlangıcında osteoblastik aktivitenin artmasına bağlanmaktadır (28).Bunlara karşılık eski bir çalışmada 10 hipertiroidili bir seride GGT yükselmesi saptanmadı (74). Serum GGT düzeyleri üzerine tiroid hormonlarının etkili olduğu hipertiroidisimde, nonspesifik struktürel-fonksiyonel karaciğer anomalleri saptandı.(68). Tiroiditislerde de GGT yükselmesi saptandı (30,86). Diğer karaciğer fonksiyon testleri sonuçları incelendiğinde pek önemli değişiklikler saptanmadı. Hipertiroidililerde transaminaz ortalamaları normalin üst sınırına yakın bulundu. Ve istatistiksel önemi çok olmayan yükselmeler saptandı. (Tablo:12,17).

ALT (SGPT) : $(32.3 \pm 3.4 / 20.3 \pm 1.7)$ İÜ/L

AST (SGOT) : $(41.4 \pm 3 / 30.2 \pm 2.8)$ İÜ/L

Hipertiroidililerin diğer karaciğer fonksiyon testlerinde önemli farklılık saptanmadı.ChE $(61.71 \pm 1.55 / 56.1 \pm 2.6)$ İÜ/L) LDL $(134.6 \pm 12 / 131.1 \pm 5)$ İÜ/L)

CK ($68.97 \pm 7.05/63.98 \pm 5.83$ İÜ/L). Ancak hipotiroidi-
lerin CK değerlerinde önemli farklılık saptandı ($121 \pm$
 $2.5/63.9 \pm 5.8$ İÜ/L) (Tablo:12-17). Sonuçlar literatüre
paralellik göstermektedir. Hipertiroidililerde GGT dı-
şında normal sonuçlar elde edilmiştir (30,39,66,73,86,
93). Subakut tiroiditislerde ise serum GGT yüksekliği
dışında serum AST yükselmesi (90) anormal karaciğer
fonksiyon testleri saptanmıştır (91).

ALP ve kolinesteraz düzeylerini tetkik için eks-
perimental olarak hipertireozlu duruma getirilmiş kö-
pekler üzerinde çalışılmıştır (119). "Kanin" cinsi kö-
peklere per oral gittikçe arttırılan dozlarda L-tirok-
sin verilmiş önce yavaş, sonra daha hızlı belirli dü-
zeyde bir ALP artışı sağlanmış, buna karşılık AST (SGOT)
% 500, ALT (SGPT) % 1000 düzeylerinde süratli bir artış
göstermiş, ChE artışında bir hayli belirgin olmuştur. Ti-
roksin kesilmesi ile tüm enzim aktiviteleri süratle baş-
langıç değerlerine düşmüştür. ChE artması albumin artı-
şına bağlanmıştır. Bulgular insana tamamen zıttır. İn-
sanda transaminaz artışı karaciğer harabiyetini göste-
rir ki, bu halde de albumin ve ChE nin azalması gerekir.
Bu da köpeklerle insanlar arasında tiroid hormonlarının
fonksiyonlarında veya cinse bağlı önemli ayrılıklar ol-
duğunu göstermektedir.

Karaciğer fonksiyonlarının incelenmeleri yanısıra
hipertiroidili kişilerin karaciğerlerinin histolojik in-
celeyen araştırmalar da yapılmıştır. Çok önceleri bu ki-
şilerin karaciğerlerinde struktürel değişiklikler olduğu
bildirilmişti (13,24,114). Zıt görüşlerde bildirildi (80,
88). 1967 deki 2 çalışmadan birinde 15 hipertiroidili ve
8 tireotoksikozsuz tiroid hastası (kontrol) yapılan his-

tolojik çalışmalarda şiddetli olmayan karaciğer harabiyeti ve nekrozlu bazı hepatositler, diğerinde ise yine hepatik hücrelerin nekrozuna bağlı ılımlı nonspesifik bozukluklar saptanırken, her ikisinde de değişik biyokimyasal sonuçlar (KC.fonksiyon testleri) saptandı(32). 7 tirotoksikozlu hasta ile 2 miksödemli hastanın KC biyopsileri üzerinde yapılan ultrastruktürel incelemeler, hepatositik organallerin nonspesifik anormalliklerini ortaya çıkardı. Hipertiroidili'lerin mitokondrisi genişlemiş, düz endoplazma retikulumu hipertrofik ve glikojen azalmıştır. Bu etkilerin hepatik testlere pek yansımadığı görüldü (69). Ve bu değişiklerin TH larının direkt etkisi veya hipotiroidi sonucu gelişen, metabolik hızlanma ve değişiklerin sekonder bir sonucumu konusunda bir karara varamadılar. Diğer bir araştırma grubu hipertirioidili hastaların karaciğerinde struktürel ve fonksiyonel anormallikler saptarken hipotiroidizmde serum enzim düzeyinde herhangi bir azalma olmamasına dikkati çektiler (68).

Tiroiditisli vakalarda tiroidin yanısıra aynı virüsle karaciğerinde enfekte olabileceği düşünlmüşsede böyle bir virüs elde edilememiştir. Serolojik testler olumsuz sonuç vermiştir (90). Tiroidi ve karaciğeri birlikte tutan bir otoimmun fenomen olabileceği akla gelmiş, subakut tiroiditislerde otoantikorlar bildirilmiştir.14 hipertirioidili'de antitiroid antikör araştırılmış, bunların yalnız 4 nde müspet olduğu görülmüştür. Ancak bu 4 kişinin serum ALP düzeyleri incelendiğinde 3 ünün normal yalnız birinin yüksek olması bu hipotezinde değerini düşürmüştür.

Hipertiroidili grubumuzda bulduğumuz oldukça yüksek orandaki (% 62) ALP düzeyi yanısıra yüksek GGT düzeyi saptanması karaciğerin etkilendiğini göstermektedir. Ancak diğer karaciğer fonksiyonlarında belirgin artışlar olmayışı, literatürdeki ultrastruktürel değişikliklerin fonksiyonları etkileyecek düzeyde olmadığına saptanması düşündürücüdür.

GGT yükselmesi tiroid hormonlarının hiper fonksiyonlarında metabolizmayı hızlandırmaları, bu arada doğal olarak, özellikle oksidasyon enzimleri gibi, bazı enzimlerin yapımını arttırmaları ile açıklanabilir. Yine de tüm hipertiroidi vakalarında bu yükselmenin görülmemesi ilginçtir.

Bizim vakaları takip olanağı bulamamamız nedeniyle ALP ve GGT düzeylerinin tedavi ile ilişkisini izleyemedik. Literatürde tedavi sonrası ALP düzeyi düşmesinin GGT ye paralel gitmemesi, hatta bazı vakalarda yükselmeler görülmesi ötiroidi halinde ostoblastik aktivitenin artması ile açıklanmak istenmiştir. Buna birazda hala alkalin fosfatazların gerçek fonksiyonlarının iyice bilinmemesi neden olmaktadır.

Biz serum GGT düzeyi yüksek hipertiroidi vakaların tümünde tedavi ile serum GGT düzeyinin normale inmiş olması ve hipotiroidili'lerdeki düşük değerlerin yine tedavi ile normal düzeylere çıkmış olması nedeniyle, serum GGT düzeyi değerleri saptamanın serum ALP değerlerinden daha önemli olduğu kanısına vardık. Karaciğer dışı kökenli ALP lerin işe karışmaları ile dalgalanmalar gösteren serum ALP düzeyinin, serum GGT düzeyi yüksek hipertiroidili'lerde de yüksek bulunuşu bulgusu, GGT enziminin oldukça spesifik karaciğer enzimi olduğu bilğimizle birlikte değerlendirildiğinde

bizi tiroid hormonlarının hipertiroidi hallerinde, yapısal bozukluk saptanacak derecede olmasa dahi karaciğeri mutlaka etkiledikleri kanısına vardırırdı. Tiroid hormonlarının hiper fonksiyonlarında metabolizmayı hızlandırmaları kesin bilindiğine göre, insanda türlü metabolik olaylarda karaciğerin oynadığı etkin rol nedeniyle bu hormonların özellikle bu dokuyu etkilemesini doğal karşılamak gerekir.

Bu çalışma ile bölgemizin sorunu olan tiroid hastalarında görülen hipertiroidi hallerinde biz de, büyük bir oranda serum ALP düzeyinde yükselme, buna oldukça paralel yüksek oranda serum GGT artması saptayarak tiroid hormonlarının karaciğeri bir ölçüde etkilediği sonucuna vardık. GGT yükselmesi yanısıra serum ALP yükselmelerini doyurucu bir şekilde açıklayabilmek için, alkali fosfatazların özellikleri yanısıra eksperimental deneylerle hiper ve hipotiroidi hali olmuş insanlar veya en azından metabolizması insana en yakın hayvanlarda durumun daha ayrıntılı incelenmesi gerektiği kanısındayız.

Ö Z E T

Bu çalışmamızı 45 hipertiroidili ve 12 hipotiroidili vaka üzerinde yaptık. Hipertiroidili vakalarımızın serumlarında kontrol grubumuza göre yüksek ALP düzeyi saptadık. Ayrıca 45 hipertiroidili vakamızın 28 inde ALP düzeyini normal sınırların çok üstünde bulduk.

ALP düzeyinin yükselmesi ile karaciğerin ilgisini araştırmak üzere karaciğer fonksiyonlarını incelediğimizde, bu organ için oldukça spesifik serum GGT düzeyini de vakalarımızın çoğunda yüksek oranlarda bulduk. Buna karşın diğer fonksiyon testlerinde belirgin bir farklılık saptayamadık.

Klinik biyokimya açısından, serum GGT ve ALP düzeylerinin birlikte yükselmesi bizi hipertiroidililerde yaygın görülen ALP yükselmesinin genellikle karaciğer kökenli olduğuna inanan araştırmacıların görüşüne katılma sonucuna vardırdı.

K I S A L T M A L A R

ALP : Alkalen Fosfataz
ALT : Alanin Transaminaz
AST : Aspartat transaminaz
BEI : Butanolle Ekstrakte edilen İyot
BM : Pazal Metabolizma
ChE : Kolinesteraz
CK : Kreatin Kinaz
CPK : Kreatin Kinaz
DIT : Diiyodotirozin
ECF : Ekstraseluler sıvı
EPS : Ekzoftalmus produsing substans
ER : Endoplazmik retikulum
FFA : Serbest Yağ Asidi
FTI : Serbest tiroksin indeksi
GIS : Gastro intestinal sistem
GGT : Gammaglutamyl Transferaz (Transpeptidaz)
IU : Internasyonal Unite
KC : Karaciğer
KH : Karbonhidrat
KVS : Kardio vaskuler sistem
LATS: Long acting tiroid stimulator
LDL : Laktat dehidrogenaz
MA : Molekül ağırlığı
MIT : Mono iyodotirozin
MSS : Merkezi sinir sistemi
OD : Ortalama değerler
PBI : Proteine bağlı iyot
RAI : Radyoaktif iyot
RES : Retikulo endotelial sistem

RIA : Radio immun assay
RU : Resin T3 testi
SATS: Short acting tiroid stimulator
SH : Standart hata
STH : Somatotropin gelişme hormonu
TBG : Tiroksin bağlayıcı globulin
TBPA: Tiroksin bağlayıcı prealbumin
TFT : Tiroid fonksiyon testleri
TH : Tiroid hormonu
TRF : Tirotropin relesing faktör
TSH-RH :Tireotropin relesing hormon
TSH : Tirotropin Tiroid stimulan hormon
T3 : Tri iyodotronin
T4 : Tetra iyodotronin, Tiroksin
X : Ortalama Değer.

L İ T E R A T Ü R

- 1- ABAOĞLU, C., ALEKSANYAN, V.: Semptomdan Teşhise, 6. Baskı, Filiz Kitabevi, İstanbul, 315, 1972.
- 2- ABAOĞLU, C., ALEKSANYAN, V.: Teşhisten Tedaviye, 6. Baskı, Filiz Kitabevi, İstanbul, 647-664, 1972.
- 3- ACLAND, J.D.: The interpretation of the serum protein-bound iodine a review. J.Clin.Path. 24:187-218, 1971.
- 4- ADAMS, D.H., JOWSEY, J., KELLY, P.S., RIGGS, B.L., KINNEY, V.R., JONES, J.D.: Effects of hyperthyroidism on bone and mineral metabolism in man. Q.J.Med. 36:1-15, 1967.
- 5- ALBERT, Z., ORLOWSKA, J., ORLOWSKI, M., et al: Histochemical and Biochemical investigations of GGT in tissues of man and laboratory rodents. Acta. Histochem. 18:78-89, 1964.
- 6- ALBOTT, G.: a) Hepatites et Cirrhoses, Masson et Cie, Paris, 1931 b) Evolution Generale des Hepatitis Cirrhogenes Alcooliques Manifestations et Possibilites Therapeutiques de Leurs Etapes Successives: La pre-Cirrhose Residuelle, la Cirrhose au Debut, la Cirrhose Decompansee, Sem Hop Paris 30:2559, 1954.
- 7- ALP, H., DEVRİM, S., ERDOĞAN, G., GÖRPE, A., SENCER, A.: Endokrin ve Metabolik Hastalıklar, Sermet Mat. İstanbul, 86-116, 1976.

- 8- AMADOR, E., DORFMAN, L.E., and Wacker, W.E.C.,: "Serum lactic dehydrogenase activity, An analytical Assessment of current assays" Clin.Chem.9:391,1963.
- 9- ARAS, K., ERSEN, G.; Klinik Biyokimya, Ankara Univ. Basimevi, Ankara 330,1975.
- 10- ASKHAR, F.S., MILLER, R., SMAAK, W.M., GILSON, A.S.: Liver disease in hyperthyroidism. South Med.J. 64:462-465,1971.
- 11- AZİZİ, F.; Gammaglutamyl Transpeptidase Levels in Thyroid Disease. Ann Intern Med. 142:79-81,1982.
- 12- BARTELES, E.C.: Serum protein studies in hyperthyroidism, New England, J. Med. 218-289,1938.
- 13- BEAVER, D.C., PEREMPERTON, J.; The pathologic Anatomy of the liver in Exophthalmic Goitres Ann Intern Med. 7:687,1933.
- 14- BEGG, T.B., and Hall, R.O.,: Iodide goiter and hypothyroidism. Quart J. Med. 32:351,1963.
- 15- BERBEROF, V.S.J., SCHELL, F.E., and DUMONT, J.E.: The energy metabolism of the thyroid gland. Ann Clin. Res. 4:189,1972.
- 16- BESSEY, O.A., LOWRY, O.H., and BROCK, M.S.: "A method for the rapid Determination of Alkaline phosphatase with five cubic millimeters of serum" J. Biol. Chem. 164:321,1946.
- 17- BİLGE, M.: Fizyolojide Hormonlar Bilgisi, Güven Kitabevi, 2. Baskı, Ankara, 87-122,1979.
- 18- BOONE, D.J., TIETZ, N.W., WEINSTOCK, A: Significance of gammaglutamyl transferase (GGT) activity measurements in alcohol-induced hepatic injury Ann. Clin. Lab. Sci. 7:25-28,1977.

- 19- BOVET, D., BOVET-NITTI, F., GUARINO, S., LONGO, V.G., MAROTTA, M.: Proprieta farmakodinamiche di alcuni derivati della succinilcolina dotati di azione curarica Rendiconti istituto superiore di Sanita Roma 12, 106: quoted in Biological Abstracts, 24:3276-3283, 1949.
- 20- BRAY, G.A., GOODMAN, H.M.: Studies on the early effect of thyroid hormones. Endoc. 76:323-328, 1965.
- 21- BRUNS, F.: Bestimmung und Eigenschaften der serum aldolase Biochem. 325:156-162, 1954.
- 22- BURROW, G.N.: The Thyroid gland in pregnancy Philadelphia, W.B., Saunders Co. 1972.
- 23- BURROW, G.N.: The Thyroid in pregnancy. Med. Clin. N. Amer. 59:1089, 1975.
- 24- CAMERON, G.R., KARUNARATNE, W.A.E.: Liver Changes in exophthalmic goiter, J. Path. Bact. 41:267, 1975.
- 25- CASSAR, J., JOSEPH, S.: Alkaline phosphatase levels in thyroid disease. Clin. Chim. Acta. 23:33-37, 1969.
- 26- CLERKIN, E.P., HAAS, H.G., MINTZ, D.H., MELONI, C.R., CANARY, J.J.: Osteomalacia in thyrotoxicosis. Metabolism 13:161-170, 1964.
- 27- COOK, P.B., NASSIM, J.R., COLLINS, J.: The effects of thyrotoxicosis upon the metabolism of calcium, phosphorus, and nitrogen Q. J. Med. 28:505-529, 1959.
- 28- COOPER, D.S., KAPLAN, M.M., RIDGWAY, E.L., MALOOF, F., DANIELS, G.H.: Alkaline phosphatase isoenzyme patterns in hyperthyroidism. Ann. Intern. Med. 90:164-168, 1979.

- 29- COUZIGOU, P., LATAPIE, L.J., FLEURY, B., CLÍMAS, M.T.,
MOIGNE, L.E.F., CROCKETT, E., SAUNERON, M.F., MOLARD,
R.B., AMOURETTI, M., BERAUD, C.: Evolution de l'ac-
tivite serique gammaglutamyl transpeptidase (GGT)
au cours des hyperthyroidies et des hypothyroi-
dies traitees: Gastroenterol.Clin.Biol.8:458-463,
1984.
- 30- DALOVISIO, J.R., BLONDE, L., CORTEZ, L.M., PANKEY, G.A.:
Subacute thyroiditis with incrosed serum alkaline
phosphatase. Ann Intern Med. 88:505-507, 1978.
- 31- DAUGHADAY, W.H., HERINGTON, A.C., and PHILIPS, L.S.:
The regulation of growth by endocrines. Ann. Rev.
Physiol 37:211, 1975.
- 32- DOONER, H.P., PARADA, J., ALIAGA, C., HOYL, C.: The liver
in thyrotoxicosis. Arch. Intern Med. 120: 25-32, 1967.
- 33- DOWLING, J.T., APPLETON, W.G., and NICOLOFF, J.T.:
Thyroxine turnover during human pregnancy. J. Clin.
Endoc. Metab. 27:1749, 1967.
- 34- DRAGOSICS, B., FERENCI, P., PSENDORFER, F. et al: Gamma-
glutamyl transpeptidase (GGTP): Its relationship
to other enzymes for diagnosis of liver disease,
in Popper H, Schaffner F (eds): Progress in liver
diseases, New York, Grune stratton inc. 5:436-439,
1976.
- 35- EDELMAN, I.S.: Thyroid thermogenesis. New Engl. J.
Med. 290-1303, 1974.
- 36- ERKOÇAK, A.: Özel Histoloji, Ajans-Türk Mat., Ankara
73-78, 1965.

- 37- EVANS, T.C., KRETZCHMAN, B.M., HODGES, R.D.: Radio iodine uptake studies of the human fetal thyroid J. Nucl. Med. 8:157, 1967.
- 38- FAWCETTE, D.M., KIRKWOOD S.: Thyrosin iodinase. J. Biol. Chem. 209:795, 1953.
- 39- FENNEL, J.S.: Alkaline phosphatase and thyroiditis (letter). Ann Intern Med. 88:505-507, 1978.
- 40- FERNLEY, H.: Mammalian Alkaline phosphatase and enzymes. Academic press Inc, New York 417-440, 1971.
- 41- FISHER, D.A.: Thyroid function in the fetus and newborn. Med. Clin. N. Am. 59:1099, 1975.
- 42- FISHER, D.A., LEHMAN, H., and LACKEY, C.: Placental transport of thyroxine. J. Clin Endoc. Metab. 24:393, 1974.
- 43- FISHMAN, W.H., GHESH, N.K.: Isoenzymes of human alkaline phosphatase. Adv. Clin Chem. 10:255-370, 1967.
- 44- FISHMAN, W.H.: Perspectives on alkaline phosphatase isoenzymes. Am J. Med. 56:617-650, 1974.
- 45- FRANKEL, S., REITMAN, S., SONNEWIRTH, ALEX, L.: Gradwohl's Clinical laboratory methods and diagnosis. Edit by the C.V. Mosby Company. 7. Baski. S. Louis Vol. 1, 140-141, 1970.
- 46- FREEDLAND, R.A.: Effect of thyroid hormones on metabolism. Effect of thyroxine and iodinated casein on liver enzyme activity. Endoc. 77:19-27, 1965.
- 47- GALINA, M.D., ANNET, M.L., and EINHOUR, A.: Iodides during pregnancy. New Engl. J. Med. 267:1124, 1962.

- 48- GEORGE, C., BORST, M.D., CHARLES EIL, M.D., KENETI, D.
and BURKMAN, M.D.: Euthyroid and hyperthyroidism.
Ann Intern Med. 98:366-378, 1983.
- 49- GERLACH, U., PAUL, L., LATZEL, H.: Isoenzymes of alkaline phosphatase in hyperthyroidism. Enzymol. Biol Clin. 11:251-256, 1970.
- 50- GILLICH, K.H., KRUSKEMPER, H.L., SCHMIDT, et al: Die Aktivität der alkalischen Phosphatase im Serum als Kriterium der Skelettbeteiligung bei Hyperthyreose Dtsch Gesellschaft Endocrinol (Symp) 14:292-295, 1968.
- 51- GREENBERG, A.H., NASSAR, S. and BLIZZARD, B.M.: Effect of thyroid hormone on growth differentiation and development. IN GREEP, R.Q., ASTWOOD, E.B., Handbook of Physiol. Sec. 7 Vol 3 Baltimore, The Williams Wilkins Company p.377, 1974.
- 52- GRENE, J.M.: Subacute thyroiditis, Am J. Med. 51:97-108, 1971.
- 53- GRODSKY, G.M.: Chemistry-Functions of the hormones. I. Thyroid-Parathyroid. MARTIN, D.W. Jr., MAYES, P.A., RODWELL, V.W.: Harper's Review of Biochem. 19. Baskin, Middle East Editions, 486-493, 1983.
- 54- GURTNER, T., KREUTZBERG, G., DOENICKE, A.: Comparative Studies on cholinesterase activity in serum and liver cell. Acta Anasth. 7:69, 1963.
- 55- HAMILTON, D.V.: Thyroid disease and alkaline phosphatase Ann Intern Med. 90:440, 1973.
- 56- HARLAND, W.A., FRANTZ, W.K.: Clinicopathologic study of 261 surgical cases of so called "thyroiditis" J. Clin Endoc. Metab. 16:1433-1437, 1956.

- 57- HAYEK, A., and BROOKS, M.: Neonatal hypothyroidism Following intrauterine hypothyroidism. J. Pediat. 87:446, 1975.
- 58- HEALT, C.G.: Astra enzyme chemistry system. Beckman Instruments Inc. USA. Beckman Instructions 015: 189-196, 1983.
- 59- HENRY, J.B.: Clinical diagnosis and management by laboratory Methods, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1979.
- 60- HEPNER, W.R.: Thiourea derivatives and the fetus a review and report of a case. Am. J. Obstet. Gynecol. 21:543, 1963.
- 61- HOPKINS, P.S. and THORBURN, G.D.: Placental permeability to maternal thyroxine in the sheep J. Endoc. 49:549, 1951.
- 62- İMREN, A.: Klinik Tedavide Laboratuvar, Menteş Matbaası, İstanbul, 481-489, 1975.
- 63- JAMIESON, D.: The function of true and pseudocholinesterase in the mammalian illium Biochemical Pharmacology. 693-703, 1963.
- 64- KAPLAN, M.M.: Alkaline phosphatase Gastroenterology 62:452-468, 1972.
- 65- KAPLAN, M.M., RIGHETTI, K.: Induction of rat liver Alkaline phosphatase: The mechanism of the serum elevation in bile duct obstruction. J. Clin Invest 49:508-516, 1970.
- 66- KASPA, R.T., NAPARSTEK, Y.: Thyroiditis and alkaline phosphatase. Ann. Intern Med. 89:578, 1978.

- 67- KAZANCIGİL, A.: Fizyoloji Ders Kitabı, Cilt 2 Çeviri I. Baskı, Güven Kitabevi, Ankara, 329-351, 1978.
- 68- KIMBERG, D.V.: Liver in Werner SC, Ingbar SH (eds): The Thyroid. Hagerstown, Md, Harper and Row Publisher Inc. 569-579, 1971.
- 69- KLION, F.M., SEGAL, R., SCHAFFER, F.: The effect of altered thyroid function on the ultrastructure of the human liver. Am. J. Med. 50:317-323, 1975.
- 70- KOELLE, G.B.: Cytological distributions and physiological functions of cholinesterase and anticholinesterase agents. (Edit G.B. Koelle) Berlin 187-298, 1963.
- 71- LAAKE, H.: Osteoporosis in association with thyrotoxicosis. Acta. Med. Scand 151:229-235, 1955.
- 72- LEHMANN, H., SILK, E.: Succinylmonocholine. Brit. Med. J. 1:767-768, 1953.
- 73- LEWIS, D.A.: Alkaline phosphatase and thyroiditis (letter) Ann Intern Med. 89:143-144, 1978.
- 74- LUM, G., GAMBINA, R.: Serum gammaglutamyl transpeptidase activity as an indicator of disease of liver, pancreas or bone. Clin Chem. 18:358-362, 1972.
- 75- MAN, E.B., SHAFER, B.H., and COOKE, B.E.: Studies of Children born to women with thyroid disease Am J. Obstet Gynecol. 75:728, 1958.
- 76- MC ARDLIE: The serum cholin esterase in jaundice and disease of the liver Quart J. Med. 33:107, 1940.
- 77- MC KENZIE, J.M.: Humoral factors in the pathogenesis of Graves disease Physiol. Rev. 48:252, 1968.

- 78- MC KENZIE, J.M.: Long-acting thyroid stimulator of Graves disease. IN GREEP, R.O., and ASTWOOD, E.B.: Handbook of Physiol. Sec. 7, Vol 3, Baltimor, The Williams Wilkins Company, P.285, 1974.
- 79- MORIN, K.G.: Creatine Kinase, Reexamination of optimum reaction conditions" Clin. Chem. 23:1569, 1977.
- 80- MOVITT, E.R., GERSTL, B., DAVIS, A.E., Needle liver biopsy in thyrotoxicosis, Arch Intern Med. 91:729, 1955.
- 81- NIELSEN, H.: The bone system in hyperthyroidism: A clinical and experimental study. Acta Med Scand (Suppl 266) 142:783-796, 1952.
- 82- NOBUO, U.: Synthesis and chemistry of iodoproteins. IN GREEP, R.O., and ASTWOOD, E.B.: Handbook of Physiol. Sec. 7, Vol. 4, Part 2, Baltimor, The Williams Wilkins Company, p.55, 1974.
- 83- ODAR, İ.V.: Anatomi Ders Kitabı, Cilt 2, 7. Baskı, Yeni Desen Tic. Ltd. Şti. Mat. 222-226, 1970.
- 84- ÖZGÜNEN, T.: Tanı ve Tedavide Klinik Biyokimya, Çeviri 1. Baskı, Güven Kitabevi, Ankara, 128-142, 270, 283, 1978.
- 85- PASTERNAK, C.A.: İnsan Biyokimyasına Giriş, Çeviri, 1. Baskı, Hacettepe Üniv. Yayınları, 247-271, 1980.
- 86- PEREZ-JIMENEZ, F., JIMENEZ-PERPEREZ, J.A., RIVERA, J., MUNOZ, R.: Thyroiditis and alkaline phosphatase. Ann Intern Med. 91:500-501, 1980.
- 87- PIERRE, J.G.: Chemistry of thyroid-stimulating hormone IN GREEP, R.O. and ASTWOOD, E.B.: Handbook of Physiol. Sec 7, Vol 4, Part 2, Baltimor, The Williams Wilkins Company p.55, 1974.

- 88- PIPER, J., POULSEN, S.: Liver biopsy in thyroxicosis, Acta Med Scand 127:439, 1947.
- 89- POSTEL, S.: Placental transfer of perchlorate and triiodothyronine in the guinea pig. Endoc. 60:53, 1957.
- 90- POTASMAN, I., ROSENFELD, T., BASSAN, H.: Alkaline phosphatase activity in subacute thyroiditis and hyperthyroidism. 1 sr. J. Med. Sci. 19:571-874, 1983.
- 91- POTASMAN, I., ROSENFELD, T.: Thyroid disease and alkaline phosphatase. Ann. Intern Med. 90:440-441, 1979.
- 92- PROUT, T. E.: Thyroid disease in pregnancy Am. J. Obstet. Gynecol 122:669, 1975.
- 93- RHONE, P. D., BERLINGER, G. F., WHITE, M. F.: Tissue Sources of Elevated serum alkaline phosphatase activity in hyperthyroid patients Am. Soc. Clin. Path. 74:381-386, 1980.
- 94- RICHTER, J., OHLEN, J.: Hyperthreose und die Isoenzyme der alkalischen Phosphatase Dtsch Med Wochenschr. 96:196-202, 1971.
- 95- ROBIN, J., and NELSON, J. H.: Thyroxine-binding by serum protein in pregnancy and in the newborn. J. Clin. Invest. 37:153-159, 1958.
- 96- RODGERSON, D. O.: "Progress in the Development of a method for Aspartate Aminotransferase activity measurement by the subcommittee on enzymes" Proceedings of the second international symposium on clinical enzymology. N. W. Tietz, A. Weinstock, and D. O. RodgerSON, eds. Washington D. C. American Association for Clin Chem. 1976.

- 97- ROLLASON, J.G., PINCHERLE, G., ROBINSON, D.: Serum gammaglutamyl transpeptidase in relation to alcohol consumption. Clin. Chim. Acta. 39:75-80, 1972.
- 98- SELENOF, H.A., BIRNBAUM, M.O. and HOLLANDER, C.S.: Thyroid function and dysfunction during pregnancy Clin. Obstet. Gynecol 16:66, 1973.
- 99- SIFERSBAEK-NIELSEN, K., SKOUSTED, L., HANSEN, J.M., KRISTENSEN, M., CHRISTENSEN, L.K.: Hydroxyproline excretion in the urine and calcium metabolism during long-term treatment of thyrotoxicosis with propyl-thiouracil. Acta. Med Scand 189:485-488, 1971.
- 100- SIDELL, R.F., KAMINSKIS, A.: Temporal intra personal physiological variability of cholinesterase activity in human plasma and erythrocytes Clin. Chem 21:1961-1963, 1975.
- 101- SMITH, D.A., FRASER, S.A., WILSON, G.M.: Hyperthyroidism and calcium metabolism. Clin Endoc. Metab. 2:333-354, 1973.
- 102- SMITH, L.E.: Principles of Biochemistry mammalian Biochemistry, 7. Baski, Mc Graw Hill 416-440, 1983.
- 103- SNEDECOR, G.W. and COCHRAN, W.G.: Statistical methods, Sixth ed. The Iowa State University press Ames Iowa, USA. 100-105, 1978.
- 104- STANBURG, J.B.: Cretinism and the fetal-maternal relationship. Adv. Exp. Med. Biol. 30:487, 1972.
- 105- SZASZ, G., GRUPER, W. and BERNT, F.: "Creatine kinase in serum" 1. Determination of optimum reaction conditions. Clin Chem. 22:650, 1976.

- 106- SZEWCZUK,A.: A Solubl form of GGT in human tissues.Clin Chim Acta.14:608-614,1966.
- 107- TALUKDAR,C.K.,RAY,D.,KULPATI,D.D.,et al: Liver in thyrotoxicosis.J.Indian Med Assoc.65:37-40, 1975.
- 108- THOMPSON,P.,STRUM,D.,BOEHM,T.,et al: Abnormalities of liver function tests in thyrotoxicosis Milit. Med. 143:548-551,1978.
- 109- TİTİZ,İ.,OKTAY,S.,AKTAN,H.: İç Hastalıkları Semp- tomoloji ve Tedavi Cilt 2 3.Baskı,Güven Kitabevi, Ankara,1391-1422,1974.
- 110- TORUNOĞLU,M.: İntegre Fizyoloji ve Fizyopatoloji Ders Kitabı, 1.Baskı Atatürk Üniv. Basımevi,Erzurum, 606-621,1972.
- 111- WAN BELLE,H.: "Alkaline phosphatase II.Conditions Affecting Determination of total activity in serum" Clin.Chem 22:977,1976.
- 112- WARNES,T.W.: Progres report Alkaline phosphatase Gut:13,926-937,1972.
- 113- WEBER,S.: Liver function changes in hyperthyroidism Prexis 1:2-8,1968.
- 114- WELLER,C.V.:Hepatic pathology in Exophthalmic goiter.J.Path.Doct.41:267,1935.
- 115- WILLIAMS,R.H.:Textbook of Endoc W.B.Saunders Com- pany Philadelphia, London, Toronto,106-176,1968.
- 116- WOLF,P.L.;Clinical significance of on increased or decreosed serum alkaline phosphatase Arch.Pat- hol Lab.Med.102:497-501,1978.

- 117- VOGT, J.H.: Subacute thyroiditis with elevated serum alkaline phosphatase level. Acta Endocrinol (Kbh) 34:256-260, 1960.
- 118- VOLPE, R., JOHNSTONE, M.W.; Subacute thyroiditis: a disease commonly mistaken for pharyngitis. Can, Med. Assoc. J. 77:297-307, 1957.
- 119- VON, A., AFIFI, W., KRAFT und ARİF, H.: Alkalische phosphatase und cholinesterase bei experimenteller Hyperthyreose des Hundes. B.M.T.W. 4:77-78, 1976.
- 120- YENSON, M.: İnsan Biyokimyası, İst. Üniv. Yayınları, 4. Baskı, 721, 726, 1981.