



**T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OTOİMMÜN TİROİDİT (HASHIMOTO TİROİDİTİ) TANILI KIZ
ÇOCUKLARINDA PARAOKSONAZ-1 ENZİM AKTİVİTESİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. YAĞMUR GÜVENDİK**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ALİ ATAŞ**

**BALIKESİR
2023**

BEYAN

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde ve ortaya çıkan sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıpları kabullendiğimi beyan ederim.

20/11/22

Dr. Yağmur GÜVENDİK

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimini tezin her aşamasında bana destek olan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında görev yapan, başta Doç. Dr. Ali ATAŞ olmak üzere tüm hocalarıma,

Asistanlık sürecimde desteklerini hissettiğim, tüm değerli asistan, intörn ve hemşire arkadaşlarıma ve tüm pediatri ekibine,

Birlikte çalışma ve tanışma fırsatı bulduğum için şanslı hissettiren tüm Behçet Uz Hastanesinde çalışan hocalarıma, asistan arkadaşlarıma ve tüm pediatri ekibine,

Birlikte çalışma şansının olduğu sevgili Ege Üniversitesi Çocuk Cerrahisi ve Çocuk Psikiyatrisi hocalarım ve asistan arkadaşlarıma,

Tez sürecini beraber geçirdiğim canım arkadaşım Tuğçe ŞEN'e,

Balıkesir'de olmadıkları halde hep yanımda hissettiğim çok sevgili arkadaşlarıma,

Benim için her türlü fedakârlığı yapan, umutsuzluğa düştüğüm her zaman yanımda olan ve desteğini esirgemeyen canım aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

BEYAN.....	1
TEŞEKKÜR.....	2
ÖZET	5
ABSTRACT	7
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	9
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	11
TABLolar DİZİNİ	12
1. GENEL BİLGİLER	13
1.1 Paraoksonaz Enzimi.....	13
1.1.1 Paraoksonaz enzimi ve gen ailesi	13
1.1.2 PON-1'in Biyokimyasal Yapısı	15
1.1.3 PON-1' in HDL ile ilişkisi.....	16
1.1.4 PON-1'in Üretilmesi ve Salgılanması	18
1.1.5 PON-1 R/Q 192 Polimorfizmi	19
1.2 Tiroid Bezi.....	20
1.2.1 Tiroid Bezi Anatomisi.....	20
1.2.2.Tiroid bezi histolojisi	22
1.2.3 Tiroid Bezi Fizyolojisi.....	23
1.2.3.1 Tiroid Hormonlarının Etkileri :.....	24
1.3 Hipotiroidi	27
1.3.1 Konjenital Hipotiroidi	28
1.3.2 Akkız(Edinsel) Hipotiroidi	29
1.4 Otoimmün Tiroidit (Hashimoto tiroiditi, kroniklenfositik tiroidit).....	30
1.4.1 Tanım	30
1.4.2 Etyopatogeneze	31
1.4.3 Predispozan faktörler	32
1.4.3.1 Genetik faktörler	32
1.4.3.2 Çevresel Faktörler.....	33
1.4.4 Klinik bulgular.....	34
1.4.5 Tanı	36
1.4.6 Tedavi.....	37

1.5 Otoimmün Tiroidit Ve Oksidatif Stres	39
2) MATERYEL VE METOD	41
2.1 Hasta grubu ve çalışma protokolü:	41
2.2 Paraoksonaz Ölçüm Yöntemi.....	42
2.3 Paraoksonaz testinin değerlendirilmesi:	43
3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM ve BULGULAR	44
4) TARTIŞMA.....	49
5. SONUÇLAR.....	54
6. KAYNAKÇA.....	55
7. ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	67

ÖZET

OTOİMMÜN TİROİDİT TANILI KIZ ÇOCUKLARINDA PARAOKSONAZ (PON-1) ENZİM AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: PON-1, HDL'ye bağlı, lipit metabolizması için oldukça önemli olan antioksidan bir karaciğer enzimidir. Lipit peroksidasyonunu ve oksidatif modifikasyonlarını önleyen PON-1; detoksifikasyon, antioksidan ve anti-bakteriyel aktivite olmak üzere üç farklı fizyolojik aktiviteye sahiptir. Bu yüzden birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir. PON-1 geninin Q/R 192 ve M/L 55' olmak üzere iki önemli polimorfizme sahiptir. Q/R 192, en sık rastlanan polimorfizmidir.

Otoimmün tiroidit, farklı aşamalarda hücresel ve humoral olmak üzere immün yanıtın rol aldığı, lenfositik infiltrasyonu nedeni ile belirgin; “apoptozun” aracılık ettiği tiroid hücre hasarının görüldüğü bir otoimmün hastalıktır. Çocuk ve adölesanlarda edinsel hipotiroidinin en sık sebebidir. Endemik iyot eksikliği olmayan bölgelerde kazanılmış hipotiroidi ve guatr nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır.

Tirositlerde tiroid hormonu biyosentezi için H_2O_2 gereklidir. Tiroid hücre kültürünün yüksek konsantrasyonlarda H_2O_2 'ye maruz kalması üzerine tiroglobulin parçalanması gözlenir. Tirositlerin H_2O_2 'ye veya bozulmuş antioksidan sistemlere uzun süre maruz kalmasının, tiroglobulin ve tiroid peroksidazın antijenisitesini değiştirerek OT gelişimine katkıda bulunduğu öne sürülmektedir.

Bu çalışmada artan oksidatif strese karşı korunmak için enzimin tirositler tarafından kullanılmasının PON-1 aktivitesini azaltacağını öngördük.

Literatürde PON-1 aktivitesinin OT ile ilişkisi erişkinlerde incelenmiştir fakat çocuk hastalarda bu konu ile ilgili çalışma yapılmamıştır. Bu çalışmada, OT tanılı kız çocuklarda PON-1 aktivitesinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Bulgular: Çalışmamız Ağustos 2022 ve Mayıs 2023 arasında Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniğine başvurmuş olan 0-18 yaş arasındaki 60 otoimmün tiroidit tanılı kız olgu ve genel pediatri polikliniğine kontrol amacıyla başvurmuş olan sağlıklı 39 kız olgu olmak üzere toplam 99 olgudan oluşmaktaydı. Hasta grubunun yaş medyanı 13,68 (3,70:18,00) ve kontrol grubunun yaş medyanı 10,00 (0:17,00) olarak bulundu.

Hastalarımızdan kan örnekleri ötiroid fazda iken alınmış olup hastalarımız arasında levotiroksin tedavisi alan, levotiroksin tedavi ihtiyacı olmayan; diyabet, obezite, çölyak, talasemi minör, puberte prekoks, gibi ek hastalığı olan olgular da mevcut idi.

Hasta ve kontrol grupları arasında PON-1 aktivitesinin karşılaştırılmış olup hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,150$).

Hasta grubunda PON-1 aktivitesi ile yaş, boy (SDS), kilo (SDS), B12, Anti-TPO, Anti-TG, Tiroid volüm (SDS), Ferritin, TSH, T4, T3, Tiroglobulin, 25-OHD, Hb, HTC, MCV değişkenlerinin korelasyon katsayıları ve katsayıların istatistiksel anlamlılığı değerlendirilmiş olup PON-1 aktivitesi ile B12 arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü bir ilişki olduğu görülmektedir ($p=0,043$, $r=-0,262$). PON-1 aktivitesi ile kilo (SDS) arasında da istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü bir ilişki olduğu sonucuna ulaşılmıştır ($p=0,010$, $r=-0,332$). PON-1 aktivitesi ile boy (SDS), Anti-TPO, Anti-TG, Tiroid volüm (SDS), Ferritin, TSH, T4, T3, Tiroglobulin, 25-OHD, Hb, HTC, MCV değişkenleri arasında korelasyon saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler: Paraoksonaz, Otoimmün tiroidit, Oksidatif stres, PON-1

ABSTRACT

EVALUATION OF PARAOXONASE (PON-1) ENZYME ACTIVITY IN FEMALE PATIENTS DIAGNOSED WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS

Objective: PON-1 is a very important antioxidant enzyme for lipid metabolism, which prevents lipid peroxidation and oxidative modifications. It is a liver enzyme and bound by HDL.

PON-1 has three different physiological activities: detoxification, antioxidant and anti-bacterial activity. For this reason, it has been associated with many diseases. The PON-1 gene has two important polymorphisms. These are Q/R 192 and M/L 55. The most common polymorphism is the Q/R 192 polymorphism.

Autoimmune thyroiditis is an organ-specific autoimmune disease in which the cellular and humoral immune system plays a role, which progresses with lymphocytic infiltration and marked apoptosis in the thyroid gland, resulting in thyroid cell death. It ranks first among acquired diseases that cause hypothyroidism and enlargement of the thyroid gland in children and adolescents. Autoimmune thyroiditis is also the most common cause of acquired hypothyroidism and goiter in areas without endemic iodine deficiency.

H₂O₂ is required for thyroid hormone biosynthesis in thyrocytes. Thyroglobulin degradation is observed due to exposure of the thyroid cell culture to high concentrations of H₂O₂. It has been suggested that prolonged exposure of thyrocytes to H₂O₂ or impaired antioxidant systems contributes to the development of Autoimmune Thyroiditis by changing the antigenicity of thyroglobulin and thyroid peroxidase.

In the literature, the relationship of PON-1 activity with OT has been studied in adults, but no studies have been conducted on this topic in pediatric patients. In this study, it was aimed to evaluate PON-1 activity in girls diagnosed with OT.

Results: Our study consisted of a total of 99 cases, including 60 female patients with a diagnosis of autoimmune thyroiditis between the ages of 0-18 who applied to the Balıkesir University Faculty of Medicine Pediatric Endocrinology Polyclinic and 39 healthy female patients who applied to the general pediatrics outpatient clinic for control purposes between August 2022 and May 2023. The median age of the patient group was 13,68 (3,70:18,00) and the median age of the control group was 10.00 (0:17.00).

Blood samples were taken from our patients while they were in the euthyroid phase. There were cases with additional diseases such as diabetes, obesity, celiac, thalassemia minor, prepubertal precoc.

Age, height (SDS), weight (SDS), Anti-TPO, Anti-TG, Thyroid volume (SDS), B12, Ferritin, TSH, T4, T3, Thyroglobulin, 25-OHD, Hb, HTC, MCV with PON-1 activity in the patient group variables correlation coefficients and statistical significance of the coefficients were evaluated.

There is a statistically significant negative correlation between PON-1 activity and B12 ($p=0.043$, $r=-0.262$). There is a statistically significant negative correlation between PON-1 activity and weight (SDS) ($p=0.010$, $r=-0.332$).

There was no statistically significant relationship between PON-1 activity and height (SDS), Anti-TPO, Anti-TG, Thyroid volume (SDS), Ferritin, TSH, T4, T3, Thyroglobulin, 25-OHD, Hb, HTC, MCV variables.

PON-1 activity was compared between the patient and control groups, and no statistically significant difference was found between the patient and control groups ($p=0.150$).

Key words: Paraoxonase, Autoimmune thyroiditis, Oxidative stress, PON-1

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

PON: Paraoksonaz

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

HDL-K: HDL Kolesterol

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

LDL-K: LDL Kolesterol

OT: Otoimmün Tiroidit

HT: Hashimoto tiroidini

M: Metionin

L: Lösin

Q: Glutamin

R: Arjinin

TSH: Tiroid stimulan hormon

TRH: Tirotropin Salgılatıcı Hormon

T3: Triiyodotironin

T4: Tiroksin

MIT: Monoiodo-L-tirozin

DIT: Diyyodo-L-tirozin

RAI: Radyoaktif İyot

GH: Graves Hastalığı

KH: Konjenital Hipotiroidi

TG: Tiroglobulin

TPO: Tiroid Peroksidaz

TBG: Tiroksin bağlayıcı globülin

EDTA: Etilendiamin Tetraasidik Asid

c-AMP: Siklik adenzim monofosfat

OSI: Oksidatif Stres İndeksi

TOS: Serum Total Oksidan

TAS: Serum Total Antioksidan

ARL: Arilesteraz

H₂O₂: Hidrojen Peroksit

APO-A: Apolipoprotein A

APO-B: Apolipoprotein B

NO: Nitrik Oksit

L-T₄: Levotiroksin

NIS: Sodyum-İyot simporter

NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat

SOD: Süperoksit Dismutaz

CAT: Katalaz

GPx: Glutasyon Peroksidaz

MMA: Metil Malonik Asit

KDa: Kilodalton

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: PON-1 enziminin 3 boyutlu yapısı.

Şekil 2: PON-1 enziminin HDL üzerine bağlanma modeli

Şekil 3: PON-1 enziminin hücrelerden HDL'ye transferi

Şekil 4: PON-1 enzimi gen polimorfizmleri

Şekil 5: Tiroid bezinin anatomisi

Şekil 6: Tiroid bezinin arter ve sinirleri

Şekil 7: Normal tiroid bezi dokusunda foliküllerin mikroskopik görünümü

Şekil 8: Hasta Grubunda PON-1 Aktivitesi ile B12 vitaminin ilişkisine ait scatter plot

Şekil 9: Hasta Grubunda PON-1 Aktivitesi ile Kilo (SDS) ilişkisine ait scatter plot

Şekil 10: Hasta ve Kontrol Grupları Arasında PON-1 Aktivitesinin Karşılaştırılmasına ait Box Plot

TABLolar DİZİNİ

Tablo1: Konjenital Hipotiroidi Nedenleri

Tablo 2: Edinsel Hipotiroidi Nedenleri

Tablo 3: Çocuk Hastalarda Hipotiroidi Belirti ve Bulguları

Tablo 4: Yaşa göre önerilen L-T4 tedavi dozları

Tablo 5: Kontrol grubuna ait betimleyici istatistikler

Tablo 6: Hasta grubuna ait betimleyici istatistikler

Tablo 7: Hasta ve kontrol grupları arasında PON-1 aktivitesinin karşılaştırılması ve betimleyici istatistikleri

Tablo 8: Hasta grubunda PON-1 aktivitesi ile ilişkilerin incelenmesi

1. GENEL BİLGİLER

1.1 Paraoksonaz Enzimi

1.1.1 Paraoksonaz enzimi ve gen ailesi

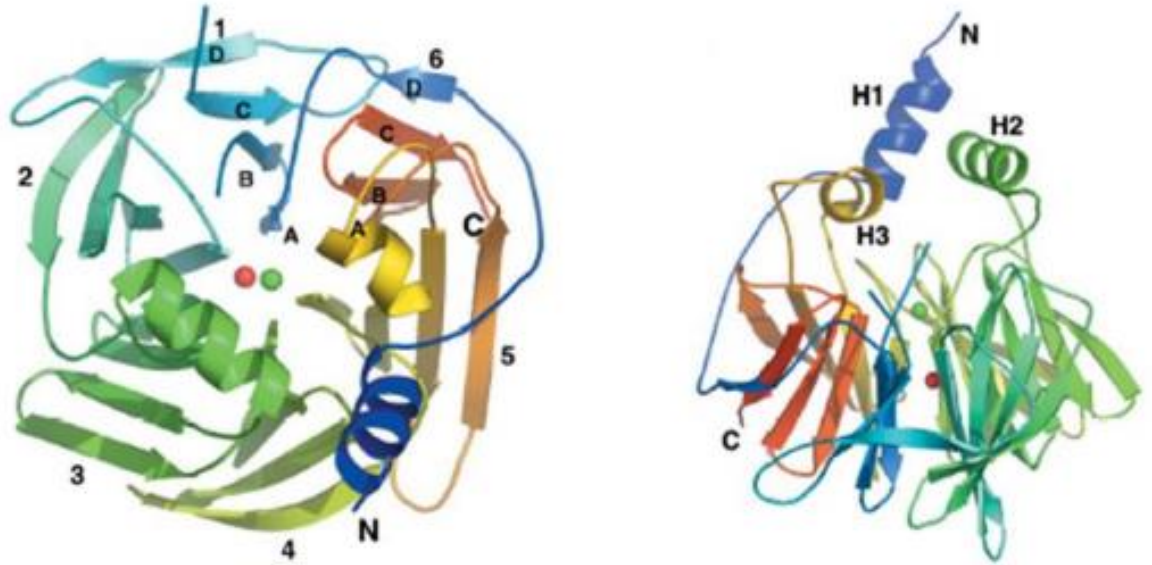
Paraoksonaz, 1953 yılında Aldridge W.N. tarafından keşfedilmiş olup insan kan serumunda keşfi ise ilk kez 1961 yılında Uriel tarafından gerçekleştirilmiştir. Uriel, yaptığı çalışmalarla PON ile HDL ilişkisinin olduğunu bulmuştur (1). Mackness ve arkadaşları ise santrifüj yöntemini geliştirerek kanda HDL yapısında taşındığını ortaya koymuşlardır. Aynı zamanda paraoksonazın arilesteraz (ARE) aktivitesine HDL-K tayininde rastlamışlardır (2).

Paraoksonaz karaciğerde sentezlenen bir ester hidrolaz enzimidir. Paration insektisitinin aktif metaboliti olan paraoksonu hidroliz etme yeteneğine sahiptir (3). Paraokson, klormetil paraokson ve metil paraoksone karşı seçicilik oranı yüksek olduğu için, paraoksonaz olarak adlandırılmıştır (2).

PON-1; detoksifikasyon, antioksidan ve anti-bakteriyel aktivite olmak üzere üç farklı fizyolojik aktiviteye sahiptir. 1985'lere kadar paraoksonaz enziminin organofosfatlar üzerindeki etkisi incelenerek, detoksifikasyonda oynadığı rol üzerine araştırmalar yapılmıştır. PON-1 organofosfat bileşiklerini hidroliz eder. Bu özelliği nedeni ile bu enzim önceleri toksikoloji alanında çalışılmıştır. Sonraki yıllarda, lipoproteinlerle ve lipid peroksidasyonu ilişkisi araştırılarak antioksidan özelliği keşfedilmiştir ve aminoasit dizilimi yapılmıştır (4).

PON gen ailesi, insanlarda 7. kromozomun uzun kolunda q21.3-q22.1 bölgesinde bulunur. Birbirine komşu olan üç ayrı PON (PON-1, PON-2, PON-3) geninden oluşur. Bu üç genin nükleotid seviyesinde benzerlikleri %81-90; aminoasit seviyesindeki benzerlikleri %79-90 kadardır. PON-1'in 106. kodonunda bulunan lizine sahiptir fakat PON-2 ve PON-3'te lizin yoktur. Bu sebeple PON-2 ve PON-3'ün paraoksonu hidroliz edemedikleri tespit edilmiştir.

PON-1'in özellikle kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere birçok hastalıktaki enzim aktiviteleri incelenmiştir. Koroner kalp hastalığı riskinden korunulabileceği düşünülerek bu konu ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. PON-2 ve PON-3, üzerlerinde çok araştırma yapılmaması nedeniyle PON-1 kadar iyi anlaşılamamışlardır (5).



Şekil 1: PON-1 enziminin 3 boyutlu yapısı (6)

1.1.2 PON-1'in Biyokimyasal Yapısı

İnsanlarda bulunan PON-1 geni yaklaşık 26 kB uzunluğundadır. Bu gen 43 KDa ağırlığında ve 354 aminoasitten oluşan bir glikoprotein kodlar. İnsanlarda 7. kromozomun uzun kolunda q21.3-q22.1 bölgesinde bulunur (6).

Enzim yapısı incelendiğinde 4 adet zincir ve 6 adet β -kırmalı yapıdan oluştuğu görülmektedir (Şekil 1). Kimyasal yapısında β -kırmalı tabakların merkezinde iki adet kalsiyum iyonu bulunmaktadır. İki kalsiyum iyonu arasında 7,4 Å' mesafe bulunmaktadır. Kalsiyum iyonlarından biri katalitik etkinlikte görev alırken, ikincisi enzimin stabilitesini sağlar. Yapıda yer alan kalsiyum iyonunun enzim yapısından uzaklaştırılması dönüşümsüz denatürasyona sebep olmaktadır (7). Enzim aktivitesinin ölçülmesi için serum ya da EDTA plazması kullanılır. EDTA, kalsiyum bağladığı için varlığı PON-1'i inhibe eder (8, 9).

Enzimin aminoasit bileşimi incelendiğinde yüksek miktarda lösin içerdiği görülmektedir (10). Üç sistein rezidüsünü yapısında bulundurur. Bu rezidülerden 284'te bulunan rezidü serbest halde iken, 42 ve 352'deki rezidüleri arasında disülfid bağı mevcuttur. Yapısında tek disülfid bağı olması nedeniyle polipeptit zinciri sıklik yapıdadır. Serbest sistein rezidüsü sayesinde, substratı tanır ve bağlanır. PON-1 geninin doğal substratı laktonlardır fakat organofosfat triesterlerle, arilesterlerle, sıklik karbamatlarla, glukuronidlerle ve östrojen esterlerle de etkileşir (11).

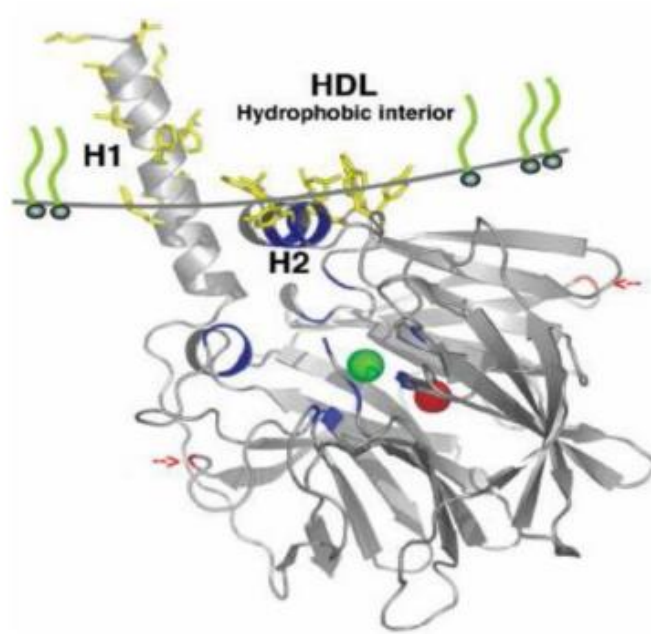
PON-1 böbrekte glomerüler yumak ve proksimal tübüllerin epitel hücrelerinde bulunur. Ksenobiyotiklerin oksidasyon, redüksiyon, hidroliz ve konjugasyon gibi reaksiyonları sıklıkla bu bölgelerde gerçekleşir. Bu sebeple PON-1 enziminin ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu üzerinde olumlu katkı sağladığı düşünülmektedir (12, 13). PON-1, laktonaz ve peroksidaz aktivitesi sayesinde okside lipitleri hidrolize eder. Yağ asiti hidroperoksitlerinin nötralizasyonunu da peroksidaz aktivitesi ile sağlamaktadır. Bu sebeple düşük PON-1 düzeyi, oksidatif stres ile orantılıdır (14).

1.1.3 PON-1' in HDL ile İlişkisi

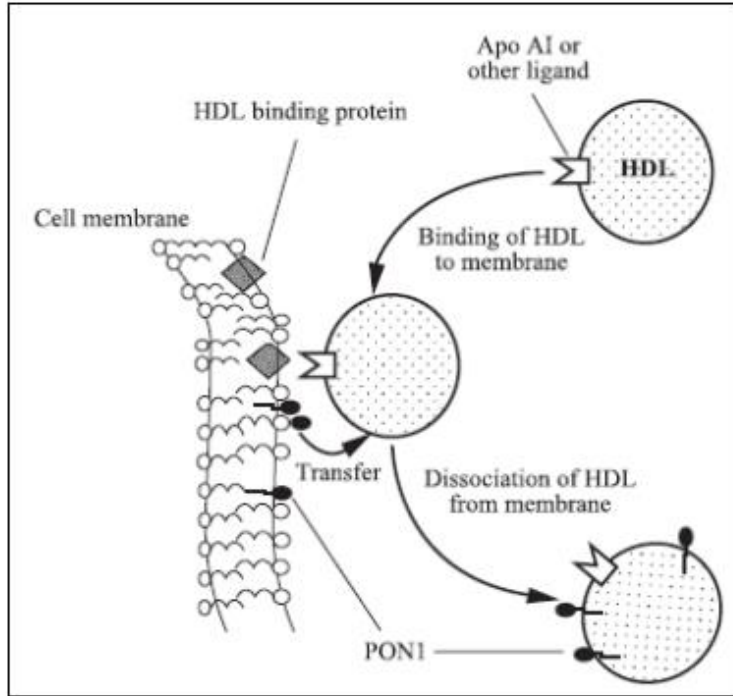
PON-1 enzimi büyük çoğunlukla karaciğerde sentezlenir ve dolaşıma verilir. Dolaşıma sekrete edilmesine HDL eşlik eder (Şekil 3). PON-1 hidrofobik N-terminal bölgesine sahip olması nedeniyle, HDL lipitlerine kolay bir şekilde bağlanır. HDL üzerinde, Apo A1 ve ApoJ proteinleri mevcuttur. Bu proteinlerin PON-1 enziminin HDL'ye bağlanmasında rolü olduğu düşünülmektedir. HDL'ye olan bağlarının çok güçlü olması nedeniyle PON-1'i saflaştırmak zordur (15).

PON-1, N terminal ucuyla sonlanır. N terminal ucu hidrofobik yapıdadır. Potansiyel membrana bağlanma yüzeyinin oluşturulması, H2 ve H1 hidrofobik heliksler bir araya gelmesi ile olur (Şekil 2).

PON-1'in LDL kolesterol oksidasyonunu geciktirdiği yapılan in vitro çalışmalar sayesinde ortaya konmuştur (16, 17). PON-1'in, ateroprotektif özelliğe sahip olduğu bilinmektedir. Bunu makrofajların oksidatif stresini azaltıp, okside LDL-K'ye bağlanmasını arttırması sayesinde gerçekleştirir (18). PON-1 LDL-K'de okside lipit birikimini engeller. Bunun mekanizması henüz tam olarak çözülememekle birlikte okside yağ asitlerinin hidrolize edilmesi ile gerçekleştirildiği düşünülmektedir. PON-1 enzimi, HDL ve LDL üzerindeki bu etkisi sebebiyle antioksidan özelliktedir (19, 20).



Şekil 2: PON-1 enziminin HDL üzerine bağlanma modeli (6)



Şekil 3: PON-1 enziminin hücrelerden HDL'ye transferi (104)

1.1.4 PON-1'in Üretilmesi ve Salgılanması

Karaciğer tarafından üretilen ve kana salınan PON-1 enziminin; insanlarda, fetüs karaciğeri, dalağı ve erişkin karaciğerinde aktivitesi olduğu belirlenmiştir. Hayvanlardaki PON-1 aktivitesi ise özellikle karaciğerde, böbrekte, ince bağırsakta ve plazmadadır (21).

Yenidoğanların serumundaki PON-1 aktivitesi yetişkinlerin yarısı kadardır. Yetişkinle eş düzeylere yaklaşık bir yaşında erişir. Yapılan çoğu çalışma sonucunda ileriki yaşlarda da PON aktivitesinin zamanla düştüğü söylene de, yetişkinlerde ömür boyu aynı seviyede kaldığını savunan çalışmalar da bulunmaktadır (3).

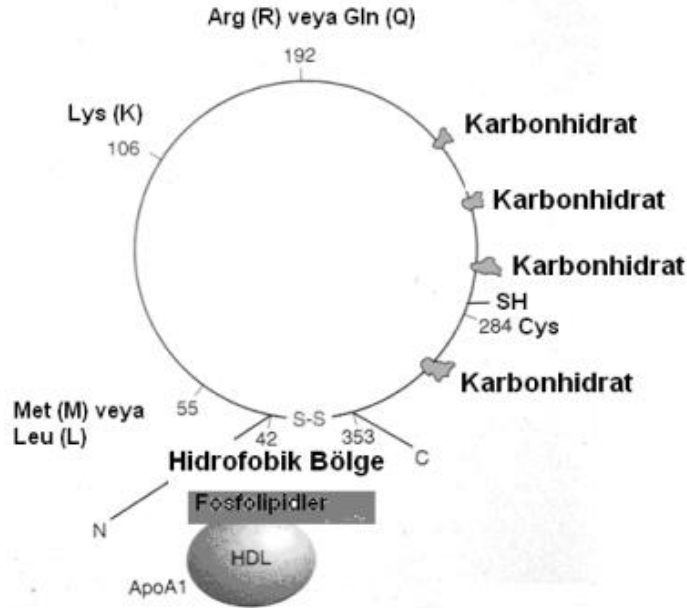
Serumdaki PON düzeyi ve aktivitesi bireyler arasında çok değişkendir. Bunun en büyük sebeplerinden biri PON-1'in çok sayıda polimorfizme sahip olmasıdır. Bilindiği üzere kadınlar ve erkekler arasında serumdaki HDL miktarında anlamlı bir fark vardır. Bu duruma rağmen serum PON-1 aktivitesinin cinsiyete bağlı olarak değişkenlik göstermediği kabul edilmektedir.

İnsanda insana olan bu değişkenlikteki bir diğer faktör ise beslenme şekli ve alışkanlıklardır. Sigara kullanımının geri dönüşümsüz olarak PON-1 derişimi ve aktivitesini azalttığı saptanmıştır. Akut faz reaktanlarının, gebeliğin, simvastatin tedavisinin ve Apo AI metabolizmasını etkileyen bozuklukların da PON-1 aktivitesini etkilediği bilinmektedir (3, 22).

1.1.5 PON-1 R/Q 192 Polimorfizmi

PON-1 geni, 9 ekzondan ve 8 introndan meydana gelmektedir. Bu geni kodlayan sekansta 2 adet, promotor bölgede ise 5 adet polimorfizm belirlenmiştir. PON-1 geninde aminoasitlerin değişimi ile ortaya çıkan, L55M polimorfizmi ve Q192R polimorfizmi olmak üzere iki önemli ve yaygın genetik polimorfizm olduğu, çalışmalarla gösterilmiştir (Şekil 4).

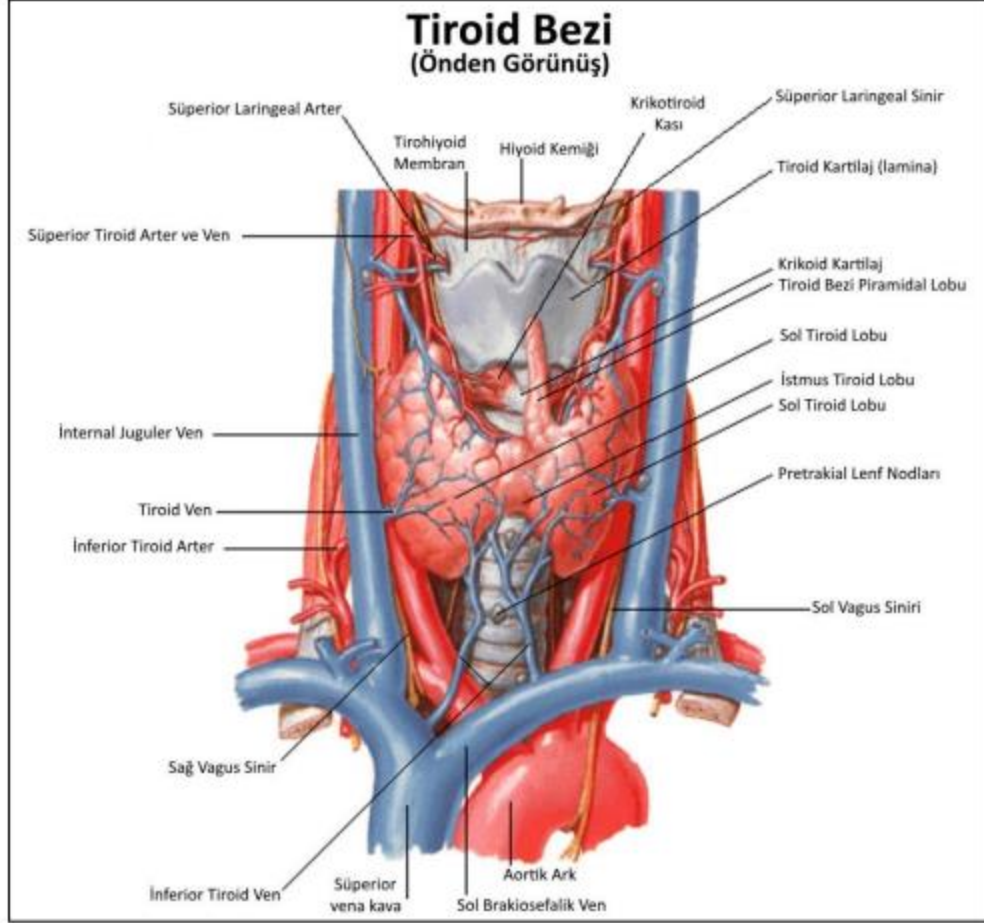
PON-1 geninde ekzon 3'ün 55. kodonundaki lösin(L) aminoasidinin yerine metionin (M) geçmesi ile L55M polimorfizmi oluşurken 192. kodondaki glutamin (Q) aminoasidi yerine arjinin (R) geçmesi ile Q192R polimorfizmi oluşur. L55M varyantı, daha yüksek enzim konsantrasyonuna yol açarken, Q192R polimorfizmi PON-1 aktivitesinde değişikliğe yol açmaktadır (23). Paraokson'un HDL ile olan hidrolitik aktivitesi, PON-1'in 192 RR allelinde, 192 QQ allele göre daha fazladır. Bu aktivitenin seviyesi, heterozigotluk ile azalmaktadır. PON-1 192Q'nun antioksidan kapasitesinin, PON-1 192R'e göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (24).



Şekil 4: PON-1 enzimi yapısı gen polimorfizmleri (3)

1.2 Tiroid Bezi

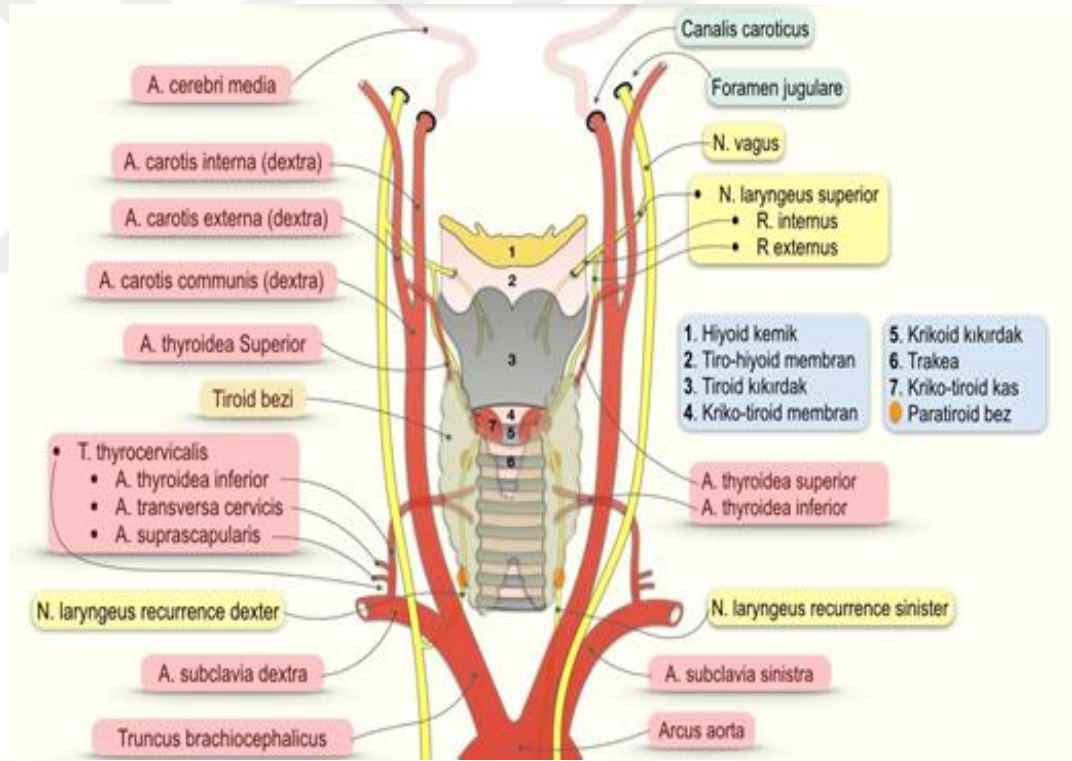
1.2.1 Tiroid Bezi Anatomisi



Şekil 5: Tiroid bezinin anatomisi (105)

Tiroid bezi C5-T1 vertebraları arasında yer alır. Trakeanın önünde bulunmaktadır ve Fascia servikalisin lamina paratrachealis'i ile örtülü olan bir iç salgı bezidir. Tiroid bezinin iki yan lobu ve bunları birleştiren bir istmusu mevcuttur. Lobus pyramidalis, isthmus gl. thyroideae'dan hyoid kemiğe uzanır ve insanların yaklaşık %50'sinde bulunmaktadır. Yan loblar tiroid kıkırdığının alt bölümüne yapışmış halde, isthmus ise krikoidin altında, tiroid kıkırdığının üstü ile jugulumun arasında bulunur. Sağlıklı bireylerde tiroidin ağırlığı ortalama 10-20 gram arasındadır (25).

Embriyoda, dil kökünden doğan tiroglossal kanaldan tiroid bezi meydana gelmektedir. Piramidal lob ise bu tiroglossal kanalın artığıdır. Tiroglossal kanal artığından içi mukus dolu tiroglossal kistler oluşabilir (25, 26). Tiroid bezinin kanlanması çok zengindir. A.thyroidae superior (A. carotis eksterna'nın ilk verdiği dal) ve A. thyroidea inferior (trunkus thyrocervicalis'in dalı) olmak üzere iki ana arter tarafından beslenir. Bazı kişilerde A. thyroidea ima adı verilen üçüncü bir arter de bu zengin ağa eklenir. Toplanan kan alt ve yan tiroid venleri ile kan, vena jugularis interna ve vena subclaviaya taşınır. Ganglion cervicale superius, medium ve glandula cervicale inferius'tan gelen sempatik sinirler bir araya gelerek tiroid bezini innerve eder. N.vagus ile de parasempatik innervasyonu sağlar (25).



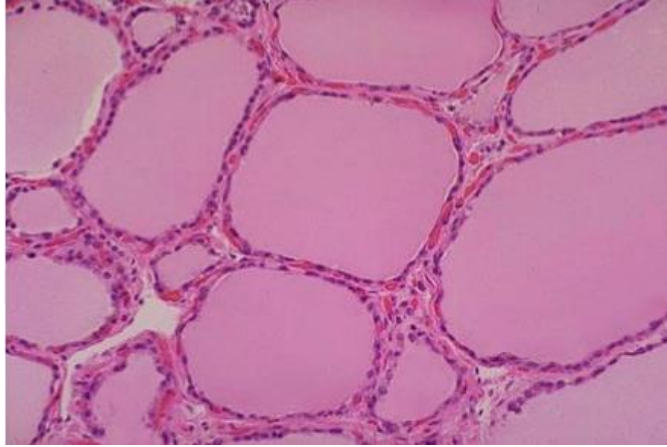
Şekil 6:Tiroid bezinin arter ve sinirleri (106)

1.2.2.Tiroid bezi histolojisi

Tiroid bezi bağ dokusundan oluşmuş bir kapsül ile çevrilidir. Kapsül dışardan servikal fasya ile örtülüdür. Bu kapsülün altında fibröz bir kapsül bulunmaktadır ve beze sıkıca yapışmıştır. Fibröz kapsülün, bezin içine doğru verdiği uzantılar bezi lob ve lobüllere ayırır. Aktif kısım foliküler epitelyal keseciklerden oluşmuştur. Her lobülde ortalama 2-40 kadar folikül vardır. Bu foliküllerin içinde tiroid bezinin salgısı olan kolloid adı verilen jelatinöz madde bulunur.

Tiroid foliküllerinde A, B, C hücreleri adı verilen üç çeşit hücre bulunmaktadır. Bunlar;

- **A hücresi (Foliküler hücreler):** Tiroid hormonlarının (T3 ve T4) yapım ve salgılamasından sorumludur. TSH hormonu tarafından kontrol edilir.
- **B hücresi (Onkosit):** Serotonin depolar. TSH reseptörü bulundurur. Tiroglobulin üretir.
- **C hücresi (Parafoliküler Hücre):** Kalsitonin hormonunu üretir ve salgılar. Aktivitesi TSH bağımlı değildir. Kalsiyumun kandaki düzeyine göre kalsitonin salgılanır (27).



Şekil 7:Normal tiroid bezi dokusunda foliküllerin mikroskopik görünümü

1.2.3 Tiroid Bezi Fizyolojisi

Tiroid bezinin primer görevi T4 ve T3'ü üretmektir. Tiroid bezinden ayrıca kalsitonin de salgılanır. Kalsitonin kalsiyum metabolizmasını düzenlemekle görevlidir.

Hipotalamus, tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) üreterek hipotalamus-hipofiz portal kan dolaşımına salgılar. TRH ise hipofiz bezinin anteromedial bölgesindeki bazofil hücreleri stimüle ederek tiroid uyarıcı hormon (TSH) salgılatır. TSH'm, tiroid hücrelerinde bulunan TSH reseptörleriyle birleşmesi ile hücre membranında adenilat siklaz aktive olur. Bu sayede cyclic AMP (cAMP)'nin oluşumunu sağlar. cAMP kendisine bağımlı protein kinazları aktif hale getirerek proteinleri fosforiller. Bunun sonucunda tiroid hücrelerinin tüm enzim sistemleri aktive edilir (28).

Hipofizden TSH salınım miktarı, dolaşımda bulunan tiroid hormon düzeylerindeki değişiklikler ile belirlenir. Tiroid folikül hücrelerinde üretilen T4 ve T3, Tiroglobulin (Tg) içinde depolanacakları foliküler lümene taşınır. T4 ve T3'ün metabolik etkileri aynıdır fakat T3, T4'e oranla 4 kat daha aktiftir. T4'ün yarı ömrü 4-7 gün iken T3'ün yaklaşık 1 gündür. Tiroid bezinden salınan hormonların %93'ü T4; %7'si T3'tür. Periferik dokularda 5' deiyodinaz ile T4'ün T3'e dönüşümü gerçekleştirilir. T3'ün büyük çoğunluğu bu şekilde üretilir (28).

İyotun tiroid hücre folikülleri içerisindeki taşınması sodyum transportuna bağımlıdır. Bu sebeple iyot transportu enerji bağımlıdır yani oksidatif mekanizmalar ile sağlanır. İyot tutulumunu etkileyen en önemli faktör TSH ve konsantrasyonudur.

Na^+/I^- transporter, hücre içine iyot taşıyan, enerji bağımlı, intrinsik bir transmembran proteinidir. Tiroid foliküler hücrelerinin bazolateral membranında bulunur(29).

Tiroid foliküllerinde iyot, folikül hücrelerinin apikal yüzeyinden pendrin denen membran iyodür-klorür taşıyıcısı ile ekzositotik veziküllere difüze olur. Burada oksidasyona uğrayarak tiroglobulinin tirozin aminoasidine bağlanır (organifikasyon). İyot okside olduktan sonra, tiroid peroksidaz (TPO) tarafından tiroglobulin üzerindeki tirozine

bağlanır ve bu sayede monoiyodotirozin (MIT) oluşturulur. MIT'e bir iyotun daha bağlanması, diiyodotirozini (DIT) meydana getirir (29, 30).

Tiroglobülin molekülü içinde iki diiyodotirozin rezidüsünün birleşmesiyle T4, bir adet MIT'in ve bir adet DIT'in birleştirilmesiyle ise T3 oluşturulur (Şekil 8). Bu reaksiyonların katalizlenmesi TPO tarafından gerçekleştirilir. T4 ve T3 içeren tiroglobulinler, folikül lümeni içinde bulunan kolloidde depolanır (29).

Dolaşımda bulunan T4 ve T3 hormonlarının neredeyse tamamı plazma proteinlerine bağlanır. Büyük bir kısmı tiroksin bağlayıcı globülin (TBG)'e, geri kalan ise prealbümin ve albümine bağlanır (28).

T4 ve T3 hormon düzeyleri dolaşımda azaldığı zaman, pozitif feedback aracılığı ile hipotalamusta TRH, hipofizde ise TSH salınımı artar. Depo halinde bulunan tiroglobulin, fagolizozomlar aracılığıyla hidrolize edilir. Açığa çıkan T4 ve T3 dolaşıma salınır ve böylece dolaşımdaki tiroid hormonları seviyeleri normale döner. Normal seviyenin üzerine çıktığında ise negatif feedback ile TSH ve TRH üretimi ve salınımını baskılanır (28, 31).

1.2.3.1 Tiroid Hormonlarının Etkileri:

- **Protein Metabolizmasına Etkileri:**

Tiroid hormonlarının protein sentezini doza bağlı olarak arttırıcı ve azaltıcı etkisi vardır. Fizyolojik düzeylerde salgılandıkları zaman protein sentezini arttırır. Dolaşımda yüksek doz tiroid hormonu bulunduğu durumlarda ve hipotiroidizm olgularında protein sentezi inhibe olur ve protein katabolizması artar (32, 33).

- **Lipit metabolizmasına Etkileri:**

Tiroid hormonları yağların lipolizini arttırarak plazmada serbest yağ asidi miktarını arttırır. Hipertiroidide serbest yağ asidini artarken serum kolesterol, fosfolipid ve trigliserid düzeyleri azalır. Hipotiroidide ise artar ve buna bağlı olarak karaciğerde hepatosteatoz görülür. Kolesterol yüksekliğine bağlı olarak ateroskleroz riski artar (28, 32).

- **Karbonhidrat Metabolizmasına Etkileri:**

Tiroid hormonları çeşitli hormonların üretimini ve yıkımını etkileyerek karbonhidrat metabolizmasını uyarır. Fizyolojik miktarda salgılandıklarında ince bağırsaktan glukoz emilim hızını, hepatik glukoneogenezi, kas ve yağ dokusu tarafından glukoz harcanmasını artırır. Tiroid hormonlarının normalden yüksek olduğu durumlarda katekolaminlerin ve glukagonun etkisini artar ve buna bağlı olarak da glikojenoliz ve glukoneojenez uyarılır. Bu durum hiperglisemi ile sonuçlanır. Hipotiroidizmde ise glukoz toleransı azalır (33).

- **Sinir Sistemine Etkileri:**

Tiroid hormonları sinir sisteminde, nöronlarda aksonun ve dentriti oluşumunda, sinaptogenezde, miyelinizasyonda ve hücrelerin migrasyonunda rol oynar (34). Tiroid hormonlarının beyin üzerinde en etkili olduğu merkez serebral korteks ve bazal gangliyonlardır. Tiroid hormonları katekolaminlere yanıtı artırır ve böylece retiküler etkinleştirici sistemin etkinliği artırılarak beyin gelişimine etki eder. Gelişim sürecinde tiroid hormonlarının eksik olması zekâda geriliğe neden olur (32).

- **Kas Doku Üzerindeki Etkileri:**

Tiroid hormonlarının normal seviyelerden hafif yüksek olduğu durumlarda kasların kasılmasında artış görülmektedir. Tiroid hormon miktarının fazla yükseldiği durumlarda ise protein katabolizmasının da artmasına bağlı olarak kaslar güçsüzleşir.

Hipertiroidizmde ince tremor görülür ve tipik bulgusudur. Kas tonusunu kontrol eden, spinal kordda bulunan nöral sinapslardaki aktivitenin artması sonucu oluşur (28). Tiroid hormonlarının normalden az olduğu durumlarda ise kaslarda zayıflık, kas kasılması sonrası tendonların relaksasyon fazında uzama görülür (35).

- **Kardiyovasküler Sisteme Etkileri:**

Tiroid hormonları vücuttaki tüm dokularda metabolizma hızını ve bazal metabolik hızı artırır. Dokularda oksijen tüketimi artar. Dokularda vazodilatasyon oluşur dolayısıyla dokulara kan akımı artar. Bu şekilde termogeneze sağlanır. Kan akımının artması sonucunda kardiyak output artar (28).

Tiroid hormonları kalp üzerindeki beta adrenerjik reseptörlerin sayısını ile beraber affinitesini de artırır. Kalpte katekolaminlerin etkilerine karşı duyarlılık artar.

Tiroid hormonlarının dolaşımında yüksek olduğu durumda taşikardi, sol ventrikülde sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda artma, supraventiküler taşiaritmi ve atrial fibrilasyon gibi hiperdinamik kardiyovasküler durum oluşur. Hipotiroidide ise kalbin kasılma hızı azaltılır, sistolik basınç düşerken diyastolik basınç artar (28, 36).

Hipotiroidide kalbin katekolaminlere karşı duyarlılığı azalmış olup hormon replasman tedavisi ile bu duyarlılık geri kazanılabilmektedir (37).

- **Gastrointestinal Sisteme Etkileri:**

Tiroid hormonları, gastrointestinal sistem motilitesini artırır. Sindirim sistemindeki enzim ve salgıların miktarını artırır (28). Tiroid hormonlarının dolaşımında normal seviyenin üzerinde olduğu durumlarda motilitenin anormal artışına bağlı diyare ve malabsorbsiyon görülürken, tersi durumunda motilitenin azalmasına bağlı konstipasyon ve hazımsızlık meydana gelir (38).

- **Kemik Doku Üzerine Etkileri:**

Tiroid hormonlarının dolaşımında fizyolojik seviyelerde bulunması, iskelet gelişiminin normal bir şekilde devam etmesi için gereklidir. Hipotiroidi büyüme geriliğine ve kemik yapısında bozulmaya yol açaren hipertiroidi kemik kütlelerinde azalma, kemik yaşında artma, büyümede anormal hızlanma ve osteoporotik kırık riskinde artışa neden olur (39).

1.3 Hipotiroidi

Subklinik hipotiroidi: Dolaşımda bulunan tiroid hormonları normal düzeylerde iken, TSH'nin yüksek değerde olması durumudur.

Aşikâr hipotiroidi: Dokularda tiroid hormonunun eksik veya etkisiz olması sonucu ortaya çıkan, metabolik yavaşlama ile karakterize bir hastalıktır. Primer, sekonder ve tersiyer olmak üzere üç formu bulunmaktadır.

Primer hipotiroidi: Tiroid hormonlarının serumda tiroid bezine bağlı sebeplerden dolayı yetersiz olması durumudur. Primer hipotiroidizmin başlıca sebepleri:

- İyot eksikliği (En sık),
- Kronik OT (iyot eksikliği olmayan bölgelerde en sık),
- Atrofik tiroidit,
- Tiroid bezinin alındığı durumlar,
- Bazı ilaçların kullanımı,
- Boyun bölgesinin radyasyona maruziyeti,
- Radyoaktif iyot (RAI) tedavisi,
- Tiroid bezindeki konjenital defektlerdir (40-42).

Sekonder hipotiroidi: TSH yetersizliği sonucunda gelişen hipotiroidizmdir. Sekonder hipotiroidizmin başlıca sebepleri:

- Hipofiz tümörleri,
 - Hipofiz cerrahisi,
 - Kranial radyoterapi,
 - İnfiltratif hastalıklardır (40-42).
- **Tersiyer hipotiroidizm:** TRH yetersizliği sonucunda gelişen hipotiroidizmdir.

1.3.1 Konjenital Hipotiroidi

Yenidoğanda en çok karşılaşılan endokrinolojik sorun, konjenital hipotiroidizmdir (KH). Prevalansı ırka ve etnik yapıya göre farklılık göstermekle birlikte 3500-4000 canlı doğumda birdir. Ülkemizdeki insidans daha yüksektir ve 2500-3000 canlı doğumda bir görülür. Kızlarda görülme oranı erkeklerin iki katına yakındır ve Down Sendromunda insidans artmıştır. Engellenebilen mental retardasyonun en sık sebebidir. Bu sebeple yenidoğan tarama programlarında yer almaktadır (43, 44).

Kalıcı konjenital hipotiroidi nedenleri	Geçici konjenital hipotiroidi nedenleri
• <u>Disgenetik</u> Atrezi Hipoplazi Ektopik olduğu durumlar: ✓ Nondescent ✓ Malescent -Tiroglossal kanal üzerinde -Trake -Larinks -Post. farinks -Sup. mediasten -Substernal -Paraaortik -Perikardiyak	• <u>İyatrojenik</u> İyoda maruziyet Antitiroid ilaçlara bağlı
• <u>Dishormonogenez</u>	• <u>Otoimmün</u> • <u>İyot eksikliğine bağlı</u> • <u>İdiopatik</u>

Tablo 1:Konjenital Hipotiroidi Nedenleri (41-44)

1.3.2 Akkiz(Edinsel) Hipotiroidi

Edinsel hipotiroidizmin çocuklardaki, adolesanlardaki ve yetişkinlerdeki en sık sebebi hashimoto tiroiditidir. Çocukluk çağında otoimmün hipotiroidizm tahmini olarak %1-2 aralığında seyretmektedir ve bu 4:1 oranında kız cinsiyet baskınlığındadır.

Tablo 2: Çocuk ve adölesanlarda akkiz hipotiroidi nedenleri (41-44)
Otoimmün tiroidit
Post-tiroidit (geçici) hipotiroidi
Subakut tiroidit
İyot eksikliği
Fazla iyot alımı
İlaçlar
Guatrojen diyet
Tiroid hasarı - Radyoterapi sonrası - RAİ tedavisi sonrası - Tiroidektomi - Langerhans Hücreli histiositoz, sistinozis, hemakromatozis gibi infiltratif hastalıklar
Geç başlangıçlı doğumsal hipotiroidi
TSH veya TRH salınımını etkileyen maligniteler, infiltrasyonlar

1.4 Otoimmün Tiroidit (Hashimoto tiroiditi, kronik lenfositik tiroidit)

1.4.1 Tanım

İntratiroidal lenfositik infiltrasyon, foliküler hasarın varlığından bağımsız olarak, “tiroidit” olarak tanımlanır (20). OT tiroid foliküllerinin yıkımına bağlı hipotiroidinin sıklıkla eşlik ettiği, tiroid bezinde MNL hücre infiltrasyonunun görüldüğü, tiroglobulin ve tiroid preoksidaza karşı otoantikor oluşumu ile karakterize bir hastalıktır (45).

Primer izole ve diğer otoimmün hastalıklarla ilişkili OT görülebileceği gibi sekonder olarak immünomodülatör ilaçlar gibi bazı ilaçlara bağlı olarak da ortaya çıkabilmektedir. Çocuk ve adolesan hasta grubunda edinsel tiroid fonksiyon bozukluklarının en sık nedenidir. Sıklıkla 10 ile 20 yaş arasında ortaya çıkmaktadır. Dört yaş altında nadir rastlanır.

Japonya’da bir cerrah olan Dr. Hakaru Hashimoto, 1912 yılında guatrı olan 4 kadın hastayı incelemeye aldı. Hastaların tiroid bezlerinde fibrozis, parankimal atrofi, diffüz lenfositik infiltrasyon ve eozinofilik değişiklikler olduğunu saptadı. Hashimoto, bu bulguları başta Graves hastalığı (GH) olarak değerlendirdi fakat klinik bulguları Graves hastalarından farklı idi. Bu hastalığı “Struma Lenfomatoza” olarak tanımladı ve hastalar üzerinde klinik ve patolojik çalışmalar yapıldı. Hastalığın ismi zaman içinde Hashimoto tiroiditi, kronik tiroidit, lenfositik tiroidit, lenfadenoid guatr olarak adlandırıldı. Bu hastaların tanıları uzun yıllar boyunca cerrahlar ve tiroidektomi sonrası patologlar tarafından konuldu. İlerleyen yıllarda İİAB ve antikor seroloji testleri kullanılmaya başlayınca tanı alan olgu sayısı arttı. İlerleyen dönemlerde benzer hasta gruplarında antitiroid antikorların varlığı gösterilmiştir ve bu durumun otoimmün bir olay sonucu meydana geldiği anlaşılmıştır (46-48).

1.4.2 Etyopatogenez

OT'te histolojik olarak tiroid dokusunda epitelial hücre yıkımı, diffüz lenfosit infiltrasyonu, germinal merkezler, kolloidi azalmış ve hacmi küçülmüş tiroid follikülleri ve hafif-orta derecede fibrozis görülmektedir. Tiroid hücrelerinin boyutları artmış ve asidofilik karakterde boyanma eğilimindedir (49-51).

OT ilerleyen dönemlerinde tiroid folikülerinin büyük kısmı atrofi ve fibroze bağlı olarak dejenere olur fakat fibröz doku kapsül ötesine geçmez. OT için patognomik olan ve bol miktarda mitokondri içeren hücreler Hurthle veya Askanazy hücreleri olarak adlandırılırlar. Folliküler alanlar küçülmüştür, kolloid azalmıştır ya da yoktur. OT atrofik formunda fibrozis şiddetlidir ve fibrozis sonucunda tiroid bezi küçülmüştür (52).

OT, tiroid antijenlerine spesifik CD4 T lenfositleri tarafından başlatılan ve sonrasında otoantikörlerin de eşlik ettiği bir hastalıktır. Hücresel ve humoral immün sistem beraber rol oynar (49).

OT'in patogeneğinde supressor T hücrelerindeki genetik defekt suçlanmaktadır. Bu defekt sonucu supressor T hücreleri, helper T lenfositlerini baskılayamaz ve hücresel immüitenin bozulmasına sebep olur (52). Th1 ve Th2 olmak üzere iki tip yardımcı T hücresi bulunmaktadır.

Th1 hücreleri tiroid hücrelerine karşı sitotoksik etkilidir ve hücre aracılı immün yanıtta sorumludur. Bu hücreler tiroid hücre apoptozisini direkt olarak uyarabilir. Th1 hücreleri; kompleman, sitokin ve diğer mediatörlerin salınımını sağlayarak tiroid hücrelerine hasar verir. OT'te supresör T hücre sayısı azalmıştır. Bu durum organizmanın kendi doku antijenlerine karşı toleransın azalmasına neden olur. Bu sebeple OT'nin ana mekanizmasının, CD8 T hücrelerine bağlı direkt sitotoksiste olduğu düşünülmektedir (52).

Th2 hücrelerinin görevi ise antijen kompleksleri ile reaksiyona girerek antikor üretimine katkı sağlamaktır. (49-51).

OT'te, tiroid spesifik antijenlere karşı antikor üretilir. Bu antijenlerden en fazla olanlar TG ve TPO antijenleridir. Daha az sıklıkta TSH reseptör, sodyum iyot simporter (NIS) ve pendrin bulunmaktadır. TG ve TPO antijenlerine karşı oluşan antikorlar altta yatan otomün tiroidit için diagnostik marker görevi görür. Antikor aracılı immün yanıtın hastalığın patogeneze etkisi tam bilinmemektedir. TSH reseptör antikorları, TSH reseptörlerine etki ederek bazı hastalarda tiroid fonksiyonunu etkileyebilmektedir. NIS ve pendrine karşı oluşan antikorların nasıl bir rol oynadığı bilinmemektedir (53-55).

OT'te tiroitlerin apoptozisinde rol oynayan Fas ve Fas-L ligandının aşırı üretimi söz konusudur. Fas reseptörünün Fas-L ligandı ile birleşmesi apoptozisin başlamasına sebep olur(56). OT patogeneğinde CTLA- 4 geninin de rolü bulunmaktadır. CTLA- 4 geni, T hücre aracılı immün cevabı baskılayan ve periferal immünolojik self toleransın devamlılığını sağlayan uyarıcı bir yardımcı molekül kodlar. CTLA-4 geninin Tip-1 Diabetes Mellitus, Graves gibi diğer otoimmün hastalıklarla da ilişkisi olduğu bilinmektedir (57).

1.4.3 Predispozan faktörler

1.4.3.1 Genetik faktörler

OT'te spesifik genetik geçiş tanımlanmamış olmasına rağmen, kalıtım güçlü bir predispozan faktör olarak kabul edilmektedir. OT'li bireylerin birinci derece akrabalarında tiroid otoantikorlarının pozitiflik sıklığı artmıştır. Bu hastaların ailelerinde OT ve diğer otoimmün hastalıklar daha sık görülür. Yapılan çalışmalarda OT'li çocukların kardeşlerinde geri kalan popülasyona oranla OT riskinin 21 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu oran kız çocuklarda erkek çocuklara göre daha fazladır. Yürütülen ikiz çalışmaları ile. OT'li hastaların sağlıklı olan ikiz kardeşlerindeki anti-TPO ve anti-TG antikorları monozigot ikizlerde; %53 ve %47 oranında ve dizigotik ikizlerde %22 ve %13 oranında ve kontrol grubunda ise %9 ve %7 oranında olduğu sonucuna ulaşılmıştır (58, 59). CTLA-4 geni de ailevi OT ile ilişkilidir. DQA1*0102 ve DQB1*0602 alellerin ise OT'ne karşı koruyucu etki gösterdiği saptanmıştır (60).

OT ile birlikte sık görülen hastalıklar:

- Otoimmün poliglandüler sendromlar, otoimmün hepatitler
- Alopesi
- Tip 1 DM, Çölyak, Vitiligo
- Otoimmün hepatitler
- SLE
- Pernisiyöz anemi
- Addison hastalığı
- Myastenia gravis
- Down, Turner, Klinefelter sendromu gibi genetik anomaliler

1.4.3.2 Çevresel Faktörler

OT gelişimini multifaktöriyeldir. Genetik faktörler ile beraber çevresel faktörlerin de OT gelişiminde büyük oranda etkisi mevcuttur. Teknolojinin gelişmesi, toplumların her açıdan ilerlemesi zamanla daha hijyenik ortama geçişi sağlamıştır. Daha hijyenik olan bu ortamda organizmanın mikropalara cevabı azalır, dolayısıyla immün sistem gelişimi olumsuz yönde etkilenir (hijyen hipotezi). Otoimmün bir hastalık olan OT, önceki yıllarda daha nadir görülürken günümüzde görülme sıklığı artmıştır (61).

Diyetle alınan iyot miktarının artışı tiroglobulinin iyodinasyonunda artışa neden olur. Yapılan çalışmalara göre iyodinasyondaki artışın tiroglobulinin antijenik özelliğini arttırdığı ve böylece otoimmün süreci tetiklediği, hafif iyot eksikliğinin ise OT'ten koruduğu saptanmıştır (46). Endemik iyot eksikliği olan bölgelerde iyot desteği sağlanması sonucunda bu bölgelerde OT sıklığında artış olmuştur. Amiodaron da %37 oranında iyot içeren bir ilaçtır. İçerdiği yüksek orandaki iyot nedeniyle yatkın kişilerde tiroid otoantikorlarının oluşmasına sebep olmaktadır (62).

Selenoproteinler, tiroid deiyodinasyonu için önemli role sahiptir. Selenyum eksikliği, selenoproteinlerin aktivitesini azaltarak inflamasyonu tetiklediği ve OT gelişimini arttırdığı saptanmıştır (63). Çevresel kirleticiler ve radyasyon maruziyeti de otoimmün reaksiyona yol açarak OT gelişimini artırır. Çernobil kazası sonrasında radyasyona maruziyeti olan çocuk ve adolesanlarda, tiroid otoantikorlarının prevalansında artış saptanmıştır (64).

1.4.4 Klinik bulgular

Hastalar genellikle asemptomatiklerdir. Bazen nonspesifik semptomlar nedeni ile araştırılırken veya semptomsuzken rutin tetkiklerinde tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk saptanmasıyla tanı konabilir. İlk başvuruda hastalar ötiroidi, subklinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidi, hipotiroidi, hipertiroidi dönemlerinde olabilirler (65, 66).

Fizik muayenede tiroid bezi nonpalpable olabilir. Tiroid bezinin boyu diffüz olarak artmış, lastik kıvamında palpe edilebilir. Nodül palpe edilebilir. Soğuk kuru cilt, ellerde ve ayaklarda periferik ödem ve periorbital ödem, ince ve kırılmaya meyilli tırnaklar, saç dökülmesi, DTR'lerde azalma, bradikardi, konuşmada yavaşlama, periferik nöropati ve ataksi görülebilir (49, 65).

OT'nin erken döneminde Graves hastalığındakine benzer bir tirotoksikoz kliniği görülebilir. Bu dönem hashitoksikoz olarak adlandırılır. Bu olgularda tirotoksikoz süresi kısadır ve tedaviye hızlı yanıt verirler. Bu özellikleri ile Graves hastalığından ayırt edilebilmektedir. Hastaların çok az bir kısmında (% 5) oftalmopati saptanabilir.

Atrofik tiroditlerde hipotiroidizme daha sık rastlanır. Uzun süredir olan ve ciddi hipotiroidisi olan hastalar, stres veya enfeksiyonun tetikleyebileceği miksödem koması ile başvurabilirler (65, 66).

OT'te nadiren antitiroid antikor titreleri ile ilişkili olan hashimoto ensefalopatisi gelişebilir. Konvülziyon ve myoklonusun eşlik ettiği mental durum değişikliği ile ortaya çıkabilir. Diğer ensefalopatiler ile ayırıcı tanısının yapılması ve diğer nedenlerin ekarte edilmesi ile tanı konur. Bu hastalarda antitiroid antikotları pozitifdir. Genelde prognozu iyidir. Nadiren kalıcı kognitif bozukluklara yol açabilir. Tedavide kortikosteroid kullanılır. Relaps olduğunda uzun süreli immunsüpresif tedavi gerekmektedir (67).

OT olan hastalarda papiller tiroid kanseri (PTK) sıklığı artmıştır. Tiroid nodülleri takip edilmeli ve gerekli görüldüğü durumlarda ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmalıdır. Tiroid lenfoması da kronik OT' in az görülen fakat ciddi bir komplikasyondur. Tiroid bezinde ani büyüme ve ağrı gelişmesi lenfoma oluştuğunu düşündürmektedir (68).

Tablo 3: Çocuk hastalarda hipotiroidi belirti ve bulguları (49)	
•	Büyüme gelişme geriliği, boy uzamasında azalma, boya göre ağırlıkta artma, kemik gelişiminde gecikme
•	Soğuk intoleransı, hipotermi
•	Pubertal bozukluklar (erken ya da geç puberte), menstrual düzensizlik
•	Guatr
•	Halsizlik, yorgunluk, mental aktivitede yavaşlama
•	Bradikardi ve azalmış kardiyak output
•	Sıvı retansiyonu, kabızlık, kilo artışı
•	Kuru-soluk cilt
•	Saç dökülmesi
•	Derin tendon reflekslerinin relaksasyon fazında yavaşlama

1.4.5 Tanı

Hipotiroidinin tanısı koymak için TSH düzeyine bakarız fakat fT4 düzeyinin ölçümü subklinik hipotiroidi tanısı koymamız için gereklidir. Subklinik hipotiroidi tablosunda fT4 düzeyi normal iken TSH düzeyi normalin üstünde bulunur. T3 düzeyi ise geç dönemlere kadar normal saptanabilir (49, 65).

OT tanısı koyarken serumda bulunan tiroid otoantikorlarının yüksek saptanması en önemli laboratuvar bulgularından biridir. Antikor pozitifliği OT tanısı için spesifik değildir. OT tanısında en çok saptanan ve değerlendirilen antikorlar ise, Tg ve tiroid peroksidaz (TPO) enzimine karşı yapılan antikorlardır. Kronik OT tanısında Anti-TPO antikorlar daha duyarlı olup OT'li hastalarda prevalansı Anti-TG antikorlardan daha yüksek saptanmıştır (66).

OT'li hastaların % 85-90'ında antikor pozitifliği görülür. Takiplerinde tekrar antikor düzeyleri görülmelidir. Tiroid otoantikorları pozitif olan fakat TSH, T4 değerleri normal saptanan hastalar 6 aylık aralıklarla kontrole çağrılmalı, TSH seviyeleri görülmelidir. TSH değeri yükselme eğiliminde ise tedavi başlanmalıdır (66).

OT'de ultrasonografinin kullanım amacı tiroid bezinin büyüklüğünü, nodül varlığı ve malignite riskini değerlendirmektir. Ultrasonografi tanı koyma amacıyla kullanılmaz.

OT tanısında tiroid sintigrafik incelenmesi yalnız hashitoksikoz ile graves hastalığı ayırıcı tanısı için gerekli olabilir. Şüpheli tiroid nodüllerinin değerlendirilmesi ve malignensiye ekarte etmek için ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmalıdır (66, 69).

1.4.6 Tedavi

OT'te tedavi eksik olan tiroid hormonunun replasmanıdır. Hipotiroidi tablosu oturmuş olan OT'li hastalarda ömür boyu oral levotiroksin sodyum tedavisi verilir. Tedavinin amacı hastanın klinik ve laboratuvar olarak ötiroidi durumuna getirilmesi, büyüme-gelişmenin normal bir şekilde devamlılığını sağlamaktır. L-tiroksinin yarılanma ömrü 5-7 gündür. % 48-79'u emilir ve açlık durumunda emilim fazladır. Sabah uyandığında aç iken tek doz alınması önerilir. Tedavideki hedef, TSH'ı normal değer aralığında tutmaktır. L-T4 tedavisi başlandığında ya da dozu değiştirildiğinde, hasta 4-6 hafta sonra kontrole çağrılmalı ve serum TSH değeri görülmelidir (65, 70).

Büyüme çağındaki hastalar mutlaka büyüme ve gelişmenin değerlendirilmesi açısından düzenli takibe alınmalıdır. Laboratuvar ve klinik olarak ötiroidi hali sağlandıktan sonra, büyüme çağındaki çocuklardan 4-6 ayda bir; hedef boya ulaşılanlardan ise yılda bir sT4 ve TSH düzeyi görülmelidir.

Koletiramin, ferröz sülfat, sükralfat, kalsiyum karbonat, aliminyum hidroksit, demir gibi L-Tiroksin emilimini azaltan ilaçlar, L-T4 alındıktan en az dört saat sonra kullanılmalıdır. Fenitoin, karbamazepin ve rifampin gibi L-T4 metabolizmasını ve itrahını arttıran ilaçlar da L-tiroksin tedavi dozunun artırılması gereksinimi yaratabilir (66). Aynı şekilde kısa barsak sendromu olan hastalarda da ötiroidiyi sağlamak için daha yüksek dozlar gerekebilmektedir.

L-tiroksin tedavisinin yüksek dozda kullanımı kemik yaşının ilerlemesine, kemik mineral dansitesinde azalmaya, osteoporoza neden olabilir (66, 71).

Son zamanlarda selenyum tedavisinin OT fizyolojisindeki ve tiroid bezi üzerindeki rolü üzerine çalışmalar yapılmıştır (72). Selenyum eksikliği mevcut olan OT'li hastalarda selenyum eksikliğinin giderilmesinin, antikor düzeylerini azaltabileceği, tedavide kullanılan L-tiroksin dozunda azalma sağlayabileceği öne sürülmüştür (73).

OT'te hava yolunda obstrüksiyona yol açabilecek büyüklükte guatrın varlığında, malignitede, lenfoma tanısı konulduğunda veya kozmetik nedenlerle cerrahi tedavi yapılabilmektedir (49, 69) .

Tablo 4: Yaşa göre önerilen L-T4 tedavi dozları (40)	
Yaş	Doz (µg/kg/gün)
0-3 ay	10-12
3-6 ay	8-10
6-12 ay	6-8
1-3 yıl	4-6
3-10 yıl	3-4
10-15 yıl	2-4
>15 yıl	2-3
Erişkin	1,6-1,8

1.5 Otoimmün Tiroidit Ve Oksidatif Stres

Oksidatif stres (OS), OT dâhil birçok inflamatuvar ve immün aracılı bozuklukların patogeneğinde yer alır. Literatürdeki birçok çalışma, T ve B lenfositlerinin, çeşitli nedenlerden dolayı otoantikor ve reaktif oksijen radikalleri (ROS) üreterek otoimmün hastalıkların patogeneğine katkıda bulunduğunu göstermiştir (91). OT’de özellikle, kronik inflamasyonun OS’i önemli ölçüde arttırdığı üzerinde durulmuştur (84). OT’de Tg ve TPO’ya karşı uyarılarak tiroid yıkımına ve yangıya neden olan T ve B lenfositlerinin, NADPH oksidaz enzimini aktive ederek aşırı ROS üretimine sebep olabileceği vurgulanmıştır (92,93).

ROS, tiroid epitel hücrelerinde tiroid hormon sentezi için gerekli olan moleküllerdir. Ancak inflamasyon, radyasyon, kimyasal madde maruziyeti, gereğinden fazla iyot alımı ve ilaçlar gibi bazı uyarıcıların varlığında da H_2O_2 başta olmak üzere ROS düzeylerinde aşırı artış olabileceği bilinmektedir (94). Yüksek H_2O_2 varlığında, tiroositler apoptoza uğrar ve nekroze hale gelir. Sonuç olarak serbest radikaller, hücrelerdeki yapılara ve DNA’ya zarar vererek ciddi oksidatif hasara yol açmaktadır (95,96).

OT’de yüksek OS’nin bir başka sebebi de tiroid hormonlarının seviyesindeki azalma kaynaklı olabileceği belirtilmiştir. Serumdaki tiroid hormon miktarının artmasının SOD, CAT ve GPx gibi antioksidan olarak görev yapan enzim düzeylerini de arttırdığı, bu sayede tiroid hormon artışı ile art serbest oksijen radikallerinin dolaylı olarak azaltıldığı düşünülmektedir (97,82).

Tiroid hormonunun sentezlenmesi sırasında tiroid epitel hücrelerinde iyodür oksidasyonu için oksidan bir radikal olan H_2O_2 'ye gereksinim vardır. Yüksek iyot alımının aşırı H_2O_2 üretimine neden olabileceği, bu durumda vücutta oksidan radikallerin yükselmeye başlayacağı ve OS'nin artacağı belirtilmiştir (98). Otoimmün cevabın da inflamasyona yol açıp ayrıca OS'yi arttırdığı bilinmektedir (91).

OT'te PON-1 aktivitesinin değerlendirilmesi amacıyla yapılan çalışmalarda otoimmün tiroidin tanısı alan hastalarda PON-1 seviyelerinin ve aktivitesinin düşmüş olduğu gösterilmiştir (85). Bir başka çalışmada ise, insan endotel hücrelerinde PON-1'in hücre membranından ve dış ortamdan kolayca geçtiğini, hedef hücrenin oksidatif stresini önemli ölçüde azalttığını ve hücrelerin işlev kazanmasını kolaylaştırdığını göstermiştir (83).

2) MATERYEL VE METOD

2.1 Hasta grubu ve çalışma protokolü:

Bu çalışmaya Ağustos 2022 ile Mayıs 2023 tarihleri arasında Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı çocuk endokrinoloji ve genel pediatri poliklinik ve servisinde izlenen olgulardan, 60 hasta ve 39 kontrol olmak üzere toplam 99 olgu dâhil edildi. Hasta grubunun yaş medyanı 13,68 (3,70:18,00) ve kontrol grubunun yaş medyanı 10,00 (0:17,00) olarak bulundu.

Hastalarımızdan kan örnekleri ötiroid fazda iken alınmış olup hastalarımız arasında levotiroksin tedavisi alan, levotiroksin tedavi ihtiyacı olmayan; diyabet, obezite, çölyak, Talasemi minör, puberte prekoks, gibi ek hastalığı olan olgular mevcut idi.

Hastalarımızın tanıları:

- Tiroid fonksiyon testleri: (düşük/normal serum serbest T3, T4; yüksek TSH seviyeleri),
- Ultrasonda tiroid parankiminin heterojen görünümü,
- Artmış antitiroid seviyelerine dayanıyordu. (anti-TPO ve anti-TG)

Hasta ve kontrol grupları arasında PON-1 aktivitesi karşılaştırıldı. Hasta grubunda PON 1 aktivitesi ile yaş, boy (SDS), kilo (SDS), Anti-TPO, Anti-TG, Tiroid volüm SD, B12, ferritin, TSH, T4, T3, Tiroglobulin, D-vit, Hb, HT,

MCV değişkenlerinin korelasyon katsayıları ve katsayıların istatistiksel anlamlılığı değerlendirildi.

2.2 Paraoksonaz Ölçüm Yöntemi

Paraoksonaz ölçümü:

Çalışmamızda Rel Assay Paraoksonaz kiti kullanılmıştır.

Kit Bileşenleri:

Tüm reaktifler kullanıma hazırdır.

- Reaktif 1 (Tampon): 50 ml
- Reaktif 2 (Substrat): 5 ml
- Kalibratör (Lyophilized): 1 vial (opsiyonel)

Testin reaksiyon ilkesi:

Örnekteki paraoksonaz enzimi reaksiyon ortamındaki paraokson substratını hidroliz eder ve açığa çıkan ürünün absorbans artışı, absorbans spektrumuna uygun dalga boyunda kinetik olarak izlenir. Nonenzimatik hidroliz değeri, örnek değerinden çıkarılarak enzimatik aktiviteye ait net değerler hesaplanır. Sonuçlar dakikada bir mikromolar substratın hidrolizine eşit olan Ünite/Litre cinsinden ifade edilir.

Otomatik Çalışma Prosüdüğü:

Çalışmamızda PON düzeyi ölçümünde spektrofotometrik yöntem kullanıldı. Örnek türü olarak serum numuneleri tercih edilirken hemolizli, lipemik ve ikterik olanlar dışlandı. Beckman Coulter AU680 Biyokimya Analizöründe 410 nm dalga boyunda yapılan ölçümlerde 30. ve 150. Saniyelere ait absorbanslar kaydedildi.

Paraoksonaz enzimi reaksiyon ortamındaki paraokson substratını hidrolize eder ve açığa çıkardığı ürün uygun dalga boyunda absorbans artışı meydana getirir. Bu reaksiyon aracılığıyla numunelerdeki paraoksanaz aktivitesi kinetik olarak izlenebilir. Nonenzimatik hidroliz değeri, örnek değerinden çıkarılarak enzimatik aktiviteye ait net değerler hesaplanır.

$$\text{Sonuç (U/L)} = [(150. \text{ Saniye ABS} - 30. \text{ Saniye ABS}) / 2] \times 1202,84^G$$

(G: 1202,84 Işık yolunun 1 cm kabul edildiği faktör)

Sonuçlar dakikada bir mikromolar substratın hidrolizine eşit olan Ünite/Litre cinsinden ifade edildi.

2.3 Paraoksonaz testinin değerlendirilmesi:

Kit üreticileri, numuneleri Türk popülasyonuna ait sağlıklı 20-60 yaş arasındaki kadın ve erkek bireylerden almış olup referans aralığı şu şekilde belirlenmiştir:

Gruplar	Değerler (U/L)	Populasyondaki dağılım (%)
Düşük Aktiviteli Grup	<200	%46
Orta Aktiviteli Grup	200-400	%44
Yüksek Aktiviteli Grup	>400	%10

.Olgu grubumuz 0-18 yaş arası kız bireylerden oluştuğu için bu referans aralıkları dikkate alınmamıştır.

3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM ve BULGULAR

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenler için betimleyici istatistikler medyan (min: maks) olarak gösterilmiştir. Normal dağılımı olmayan bağımsız iki grubun karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Spearman Korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Analizler IBM SPSS v.20 programında yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi $\alpha = 0.05$ olarak alınmıştır.

(İstatistiksel olarak anlamlı bulunan değerler koyu renk ile belirtilmiştir.)

Çalışma, 60 hasta ve 39 kontrol olmak üzere toplam 99 birimden oluşmaktadır. Hasta grubunun yaş medyanı 13,68 (3,70:18,00) ve kontrol grubunun yaş medyanı 10,00(0:17,00) olarak bulunmuştur.

Değişkenler	Medyan (min: maks) n=39
Yaş	10,00 (0:17.00)
Kilo (SDS)	0,2 (-1,3:1,8)
Boy (SDS)	-0,18 (-1,6:2,1)
PON-1(U/L) aktivitesi	186,11 (56,82:831,94)

Tablo 5: Kontrol grubuna ait betimleyici istatistikler

Değişkenler	Medyan (min: maks)
Yaş	13,68 (3,70:18,00)
PON-1(U/L)	267,17 (58,84:696,14)
Kilo (SDS)	0,13 (-3,09:2,79)
Boy(SDS)	-0,60 (-3,67:3,17)
TSH(mIU/L)	2,55 (0,02:4,50)
fT4(ng/dL)	0,92 (0,65:1,24)
fT3(pg/mL)	4,00 (3,10:6,00)
Anti TPO(iu/ml),	250,50 (0,80:1000,00)
Anti TG(IU/ml),	3,00 (0,66:2481,00)
Tiroglobulin(ng/mL)	2,83 (0,10:99,66)
Tiroid vol sds	1,21 (-5,90:6,67)
B12(pg/mL)	274,00 (159,00:809,00)
Ferritin(ng/mL),	15,65 (3,50:74,50)
25-OHD(ng/mL)	16,25 (5,30:31,70)
Hb (g/dl)	12,95 (9,80:14,70)
Htc(%)	39,45 (32,80:44,60)
MCV (fl)	82,30 (57,60:97,80)
MCHC (g/dl)	33,15 (27,90:43,50)
PLT (u/l)	306000,00 (148000,00:532000,00)

Tablo 6:Hasta grubuna ait betimleyici istatistikler

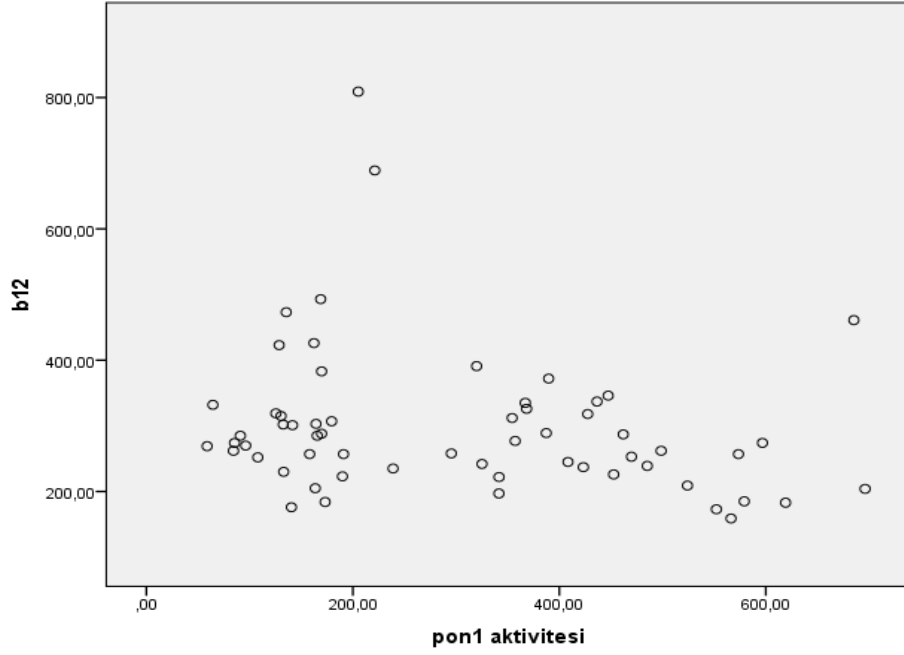
Hasta ve kontrol grupları arasında PON-1 aktivitesinin karşılaştırılmasına ait sonuçlar Tablo 7’de verilmiştir. PON-1 aktivitesi bakımından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p=0,150$) (Şekil 10).

	Hasta (n=60) Medyan (Min: Maks)	Kontrol (n=39) Medyan (Min: Maks)	p
PON-1(U/L)	267,17 (58,84:696,14)	186,11 (56,82:831,94)	0,150

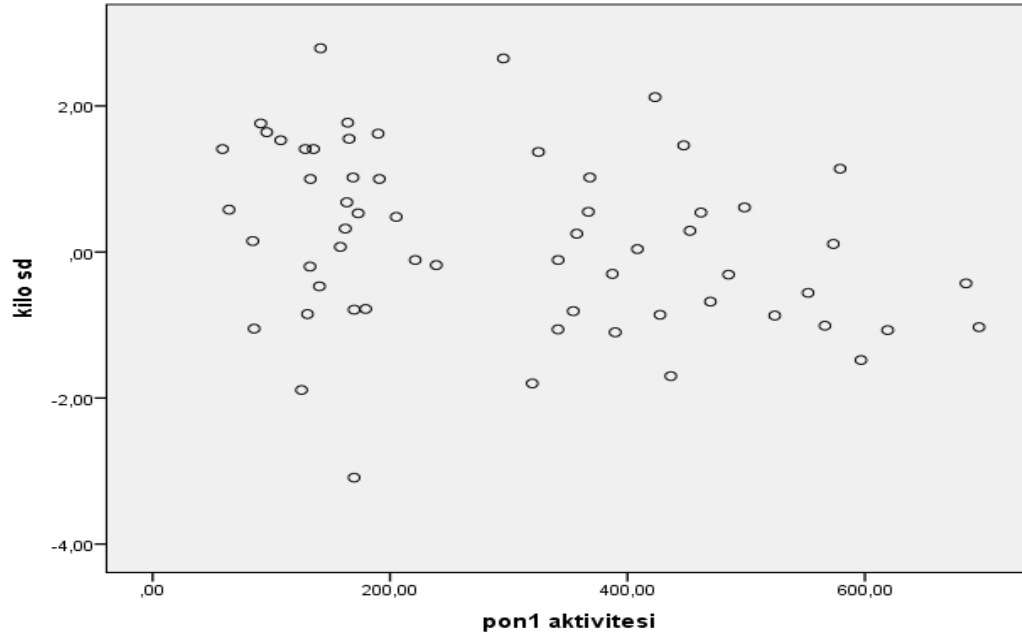
Tablo 7: Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Pon 1 Aktivitesinin Karşılaştırılması ve Betimleyici İstatistikleri

PON-1 Aktivitesi		
	r	p
Yaş	-0,034	0,799
Boy (SDS)	-0,057	0,664
Kilo (SDS)	-0,332	0,010
TSH(mIU/L)	-0,168	0,199
fT4(ng/dL)	-0,064	0,629
fT3(pg/mL)	-0,158	0,228
Tiroglobulin(ng/mL)	-0,058	0,717
Anti TPO(iu/ml),	-0,083	0,529
Anti TG(IU/ml),	0,248	0,061
Tiroid vol sds	0,187	0,198
B12(pg/mL)	-0,262	0,043
Ferritin(ng/mL),	-0,185	0,157
25-OHD(ng/mL)	-0,248	0,056
Hb (g/dl)	-0,047	0,720
Htc(%)	-0,038	0,774
MCV (fl)	0,057	0,667
MCHC (g/dl)	-0,060	0,652
PLT (u/l)	0,058	0,658

Tablo 8: Hasta Grubunda PON-1 Aktivitesi ile İlişkilerin İncelenmesi

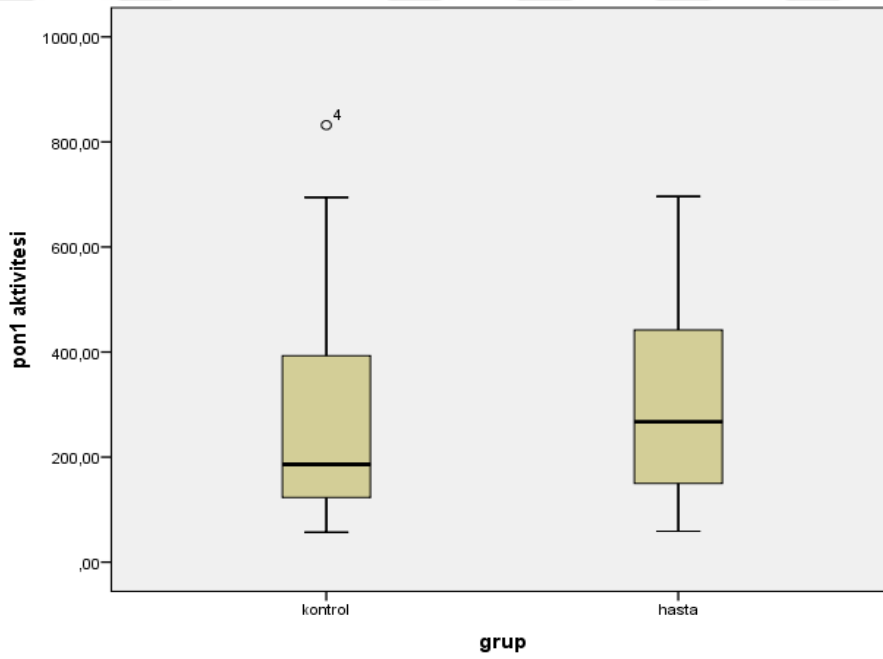


Şekil 8: Hasta grubunda PON-1 Aktivitesi ile B12 vitamininin ilişkisine ait scatter plot



Şekil 9: Hasta Grubunda PON-1 Aktivitesi ile Kilo (SDS) ilişkisine ait scatter plot

Hasta grubunda PON 1 aktivitesi ile yaş, boy (SDS), kilo (SDS), Anti-TPO, Anti-TG, Tiroid volüm (SDS), Ferritin, TSH, T4, T3, Tiroglobulin, 25-OHD, Hb, HTC, MCV değişkenlerinin korelasyon katsayıları ve katsayıların istatistiksel anlamlılığı Tablo 8’de verilmiştir. PON-1 aktivitesi ile B12 ve kilo (SDS) arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü bir ilişki olduğu görülmektedir (Şekil 8). PON-1 aktivitesi ile diğer değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır.



Şekil 10: Hasta ve Kontrol Grupları Arasında PON-1 Aktivitesinin Karşılaştırılmasına ait Box Plot

4) TARTIŞMA

PON-1 enzimi, bir karaciğer enzimidir. Detoksifikasyon, antioksidan ve anti bakteriyel olmak üzere üç önemli fizyolojik fonksiyonu vardır (74). HDL tarafından taşınan PON-1, oksidatif hasara karşı anti inflamatuvar rolü olan hücreleri ve lipoproteinleri korur (75).

Paraoksonaz enziminde farklı polimorfizmler görülmektedir. Bu polimorfizmlerden ek sık görüleni Q192R polimorfizmidir. HDL ve LDL'nin metabolizasyonunda PON-1'in Q alleli, R allelinden daha etkilidir. Q allele sahip kişilerde, R alleli taşıyanlara oranla daha düşük PON-1 enzim aktivitesi gözlenir (76).

OT, tiroid bezinde fibrozis, parankimal atrofi, diffüz lenfositik infiltrasyon ve eozinofilik değişikliklerin görüldüğü, tiroid bezinin hasarına bağlı olarak sıklıkla hipotiroidizmin eşlik ettiği, TG ve TPO'ya karşı otoantikor oluşumu ile karakterize, otoitimin bir hastalıktır (45).

Literatürdeki bir dizi çalışma, OT'de lipid peroksidasyon ürünlerinin arttığını göstermiştir. Lipitler, serbest radikallerin etkilerine en duyarlı moleküllerdir. Serbest radikaller, hücre zarındaki çoklu doymamış yağ asitleri ile reaksiyona girerek, kendi kendini idame ettiren bir zincir reaksiyonları süreci olan lipit peroksidasyonu olarak bilinen oksidatif bozulmaya neden olur (77). OS, oksidan ve anti-oksidan sistemler arasında dengede olan durumun oksidan tarafa bozulması sonucunda lipidlerin peroksidasyonu ve reaktif oksijen metabolitlerinin açığa çıkarak organizmada hasara sebep olmasıdır (87). OT'deki yüksek oksidatif stres çeşitli nedenlerden kaynaklanabilir. En geçerli sebep, yüksek oksidatif strese neden olan kronik inflamasyondur. Bir diğer nedeni de tiroid hormonlarının eksikliği olabilir (78).

Tiroid hormonlarının, süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzim seviyelerini etkileyen enzimatik olmayan antioksidan molekülleri artırarak serbest oksijen radikal temizliğine katkıda bulunduğu ve enzimatik olmayan antioksidan olan mitokondriyal eşleşmeyen proteinlerin uyarılmasına neden olduğu düşünülmektedir (79, 80).

Tiroid hormonunun sentezlenmesi sırasında tiroid epitel hücrelerinde iyodür oksidasyonu için oksidan bir radikal olan H_2O_2 'ye gereksinim vardır. Yüksek iyot alımının aşırı H_2O_2 üretimine neden olabileceği, bu durumda vücutta oksidan radikallerin yükselmeye başlayacağı ve OS'nin artacağı belirtilmiştir. Tiroid dokusunun yüksek konsantrasyonlarda H_2O_2 'ye maruz kalması üzerine tiroglobulin parçalanması gözlenir. Tirositlerin H_2O_2 'ye veya bozulmuş antioksidan sistemlere uzun süre maruz kalmasının, tiroglobulin ve tiroid peroksidazın antijenisitesini değiştirerek OT gelişimine katkıda bulunduğu öne sürülmektedir(78, 81).

Nanda ve ark. hipotiroidi olan anti-TPO (+) hastalarda hipotiroidi olan anti-TPO (-) hastalara göre daha yüksek oksidatif stres düzeyi bildirmişlerdir (82). Deakin ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma, insan endotel hücrelerinde PON-1'in hücre membranından ve dış ortamdan kolayca geçtiğini, hedef hücrenin oksidatif stresini önemli ölçüde azalttığını ve hücrelerin işlev kazanmasını kolaylaştırdığını göstermiştir (83). Ateş ve ark. OT'li hasta grubunda yaptıkları çalışmada hipotiroidili hastalarda ortalama bazal serum total antioksidan durumu (TAS), arilesteraz ve PON-1 düzeyleri anlamlı derecede düşük, serum total oksidan durumu (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSI) anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Bu hastalarda 6 aylık Levotiroksin tedavisinden sonra PON-1 düzeyleri arttığını ve serum TOS ve OSI düzeyleri anlamlı düzeyde azaldığını gösterilmiştir(84).

Yine aynı şekilde 2016 yılında Korkmaz ve arkadaşları tarafından yürütülmüş olan çalışmada otoimmün tiroidin tanısı alan hastalarda PON-1 seviyelerinin ve aktivitesinin düşmüş olduğu gösterilmiştir (85). Bu çalışmalara 18 yaş üstü kadın ve erkek olgular dâhil edilmiş olup çocuk hastalar üzerinde daha önce yapılmış bir çalışma yoktur.

OT'li 0-18 yaş arasındaki kız hastalarda yaptığımız bu çalışmada artan oksidatif strese bağlı tiroid hücre hasarını önlemek için PON-1 kullanımının erişkinlerde olduğu gibi mevcut PON-1 düzeyinin azalmasına neden olacağını öngörmüştük. Çalışma sonucunda hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,150$). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da OT tanılı olgularda PON-1 düzeyinin sağlıklı olgulardan yüksek olduğu görülmüştür.

Çocuk yaş grubunda yaptığımız bu çalışma, erken dönemde oksidatif strese karşı PON-1 üretiminin artması olarak yorumlanabilir.

Vitamin B12 nükleik asit sentezinde, hematopoezde ve sinir sisteminde görev almaktadır. B12 eksikliğinin tanısında kullanılan ek testler serum metilmalonik asit ve homosisteinin ölçümüdür. Homosistein, oto-oksidasyon ile H_2O_2 üretimini artırır. Aynı zamanda birçok farklı mekanizmada ROS birikmesine sebep olmaktadır (99). Vitamin B12'nin antioksidan özelliklerinin değerlendirildiği birçok çalışma mevcuttur. İşlenmiş B12'nin doğrudan süperoksit temizleyicisi olarak görev yaptığı savunulmaktadır (99,100). Vitamin B12 aynı zamanda, glutatyonun kandaki seviyelerini koruyarak, dolaylı yoldan oksidan metabolitlerin temizlenmesine katkıda bulunur (101). Vitamin B12'ye bağımlı enzimler, azalmış metilasyon kapasitesine ve metabolit toksisitesine neden olur. Hindistan'da içme suyunda yüksek miktarda arsenik bulanması nedeniyle arseniğe maruziyetine bağlı olarak B12 eksikliği meydana geldiği ve antioksidan olan aminothiolün de azaldığı tespit edilmiştir (102).

Literatürde, çocuklarda vitamin B12 ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar kısıtlı sayıdadır. Aşkar ve arkadaşlarının çocuk hasta grubu üzerinde yapmış olduğu çalışmada, vitamin B12 eksikliği anemisi olan ve demir eksikliği anemisi olan olgular ile sağlıklı çocuk olguların oksidatif durumu karşılaştırılmıştır. Hasta gruplarında kontrol grubuna göre OS daha yüksek, total antioksidan etkinlik daha düşük düşük bulunmuştur (103).

Çalışmamızda PON-1 aktivitesi ile B12 arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü bir ilişki olduğu görülmektedir ($p=0,043$, $r=-0,262$)(Tablo 8). Antioksidan özellikteki B12'nin eksikliğinde oksidatif stresin azalmasına yardımcı olan PON-1'in aktivitesinin artması, kompensasyon olarak yorumlanabilir.

Yaptığımız çalışmada da PON-1 aktivitesi ile kilo(SDS) arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü bir ilişki olduğu görülmektedir ($p=0,010$, $r=-0,332$). Obezite ve OS'in ilişkisi ile ilgili literatürde birçok çalışma mevcuttur. Obezitede oksidatif stresi arttıran sebeplerden biri, miyokardın metabolik ve mekanik açıdan iş yükünün artmış olmasıdır. Miyokardta oksijen tüketiminin artmış olmasının olumsuz bir sonucu olarak mitokondriyal respirasyon artmaktadır. Bu durum, oluşan reaktif oksijen ürünlerinin artmasına neden olmaktadır (88).

Obezitede OS'yi arttıran bir diğer mekanizma ise yüksek vücut kütlelerinden kaynaklanan basıncın progresif hücre zedelenmesine neden olmasıdır. Hücre hasarı sonucunda çeşitli sitokinler dolaşıma salınır ve bu durum dokularda reaktif oksijen metabolitlerini açığa çıkarır (89). Olası mekanizmalardan bir diğeri ise doğrudan beslenme ile alakalıdır. Diyet ile antioksidan kapasitenin üzerinde serbest yağ asidi alımı lipid peroksidasyonuna yol açarak OS'i arttırabilir (88). Bunlara ek olarak, yapılan son çalışmalarda obezite ile ilişkili OS'de yağ dokusunun moleküler özellikleri irdelenmiştir. Vücuttaki yağ miktarı ile orantılı olarak obez insanlarda oksidatif hasar biyolojik belirteçlerin daha yüksek seviyelerde olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Yağ doku miktarı ile TNF- α ve mRNA üretimi arasında pozitif bir korelasyon olduğu, kilo kaybı ve yağ dokunun azalması ile TNF- α üretiminin de azaldığı gösterilmiştir (90).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttu:

1. Hasta grubu yaş medyanı 13,68 (3,70:18:00); kontrol grubunun 10;00 (0;17,00) idi.
2. Hasta grubunda OT tanısına ek olarak diyabet, obezite, çölyak, Talasemi minör, puberte prekoks, gibi ek hastalığı olan olgular mevcut idi.
3. Hastaların bir kısmı tedavisiz izleniyor iken bir kısmı L tiroksin tedavisi alıyor idi. Komorbid hastalıkları olan olgular da kendi ek hastalığına yönelik tedavi alıyor idi.
4. Çalışmamızda teknik yetersizlikten dolayı polimorfizm değerlendirilemedi.



5. SONUÇLAR

1. Çalışmaya 60 Otoimmün tiroidit tanılı ve 39 sağlıklı olgu dâhil edildi.
2. Çalışmaya dâhil edilen olguların tamamı kız idi. Hasta grubunun yaş medyanı 13,68 (3,70:18,00) ve kontrol grubunun yaş medyanı 10,00 (0:17,00) olarak bulundu.
3. Numuneler hastaların ötiroid olduğu fazda alınmış olup hastalar arasında Levotiroksin tedavisi alan ve almayanlar bulunmakta idi.
4. Oksidatif strese bağlı tiroid hücre hasarını önlemek için PON-1 kullanımının erişkinlerde olduğu gibi mevcut PON-1 düzeyinin azalmasına neden olacağını öngörülerek hasta ve kontrol grupları arasında PON-1 aktivitesinin karşılaştırıldı. Hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,150$). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da kontrol grubuna kıyasla, hasta bireylerde PON-1 aktivitesinin yüksek olduğu bulundu.
5. Hasta grubunda PON 1 aktivitesi ile yaş, boy (SDS), kilo (SDS), Anti-TPO, Anti-TG(, Tiroid volüm (SDS), Ferritin, TSH, T4, T3, Tioglobulin, 25-OHD, Hb, HTC, MCV değişkenleri karşılaştırıldı.
6. Hasta grubunda PON-1 aktivitesi ile kilo (SDS) arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü bir ilişki olduğu sonucuna ulaşıldı ($p=0,010$, $r=-0,332$).
7. Hasta grubunda PON-1 aktivitesi ile B12 arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü bir ilişki olduğu sonucuna ulaşıldı ($p=0,043$, $r=-0,262$).
8. Çalışmanın komorbid hastalığı olmayan, daha benzer yaş gruplarından seçilmiş ve daha geniş serilerde yapılması daha kesin verilere ulaşmamıza olanak sağlayabilir. Belirli bir süre L-tiroksin tedavisi alanlar ve tedavisiz izlenen olguların ayrı değerlendirildiği, total antioksidan ve oksidan aktivitenin ve PON-1 polimorfizminin de eş zamanlı değerlendirildiği daha kapsamlı çalışmaların yapılması, otoimmün tiroiditteki oksidan ve antioksidatif kapasiteyle hastalığın arasındaki ilişkinin daha net gösterilmesini sağlayabilir.

6. KAYNAKÇA

1. Menezes JF, Carvalho MOS, Rocha LC, et al. *Role of paraoxonase 1 activity and PON-1 gene polymorphisms in sickle cell disease*. Sci Rep. 2023;13(1):7215.
2. Sökmen E, Çelik M, Sivri S, Güçlü K. *Relationship between Paraoxonase-I and Arylesterase Enzyme Activities and SYNTAX I and II Scores in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction*. J Tehran Heart Cent. 2019;14(4):156-164.
3. Azarsız E, Sözman EY. *Paraoksonaz ve klinik önemi*. Türk Biyokimya Dergisi 2000;3:109-119.
4. Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. *Paraoxonase and atherosclerosis*. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001;21(4):473-80.
5. Shamir R, Hartman C, Karry R, et al. *Paraoxonases (PONs) 1, 2, and 3 are expressed in human and mouse gastrointestinal tract and in Caco-2 cell line: selective secretion of PON-1 and PON2*. Free Radic Biol Med. 2005;39(3):336-344.
6. Harel, M., Aharoni, A., Gaidukov, L., Brumshtein, B., Khersonsky, O., Meged, R., Dvir, H., Ravelli, R. B., McCarthy, A., and Toker, L. (2004). *Structure and evolution of the serum paraoxonase family of detoxifying and anti-atherosclerotic enzymes*. Nature structural & molecular biology, 11(5), 412-419.
7. Rodrigo, L., Mackness, B., Durrington, Pn., Hernandez, A., and Mackness, M. I. (2001). *Hydrolysis of platelet-activating factor by human serum paraoxonase*. Biochemical Journal, 354(1), 1-7.
8. Bayrak T, Bayrak A, Demirpençe E ve ark. *Yeni bir kardiyovasküler belirteç adayı: paraoksonaz*. Hacettepe Tıp Dergisi. 2005; 36:147-151.

9. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. *Human serum paraoxonase*. Gen Pharmac. 1998; 31:329-336. .
10. La Du, B. N., Aviram, M., Billecke, S., Navab, M., Primo-Parmo, S., Sorenson, R. C., and Standiford, T. J. (1999). *On the physiological role (s) of the paraoxonases*. Chemico-biological interactions, 119, 379-388.
11. Rodrigo, L., Hernández, A. F., Lopez-Caballero, J. J., Gil, F., and Pla, A. (2001). *Immunohistochemical evidence for the expression and induction of paraoxonase in rat liver, kidney, lung and brain tissue. Implications for its physiological role*. Chemicobiological interactions, 137(2), 123-137.
12. Simanski, M., Babucke, S., Eberl, L., and Harder, J. (2012). *Paraoxonase 2 Acts as a Quorum Sensing—Quenching Factor in Human Keratinocytes*. Journal of investigative dermatology, 132(9), 2296-2299.
13. Lock, E. A., and Reed, C. J. (1998). *Xenobiotic metabolizing enzymes of the kidney*. Toxicologic pathology, 26(1), 18-25.
14. Aviram, M., Rosenblat, M., Bisgaier, C. L., Newton, R. S., Primo-Parmo, S. L., and La Du, B. N. (1998). *Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraoxonase*. The Journal of clinical investigation, 101(8), 1581-1590.
15. Başkol G, Köse K. *Paraoksonaz: biyokimyasal özellikleri, fonksiyonları ve klinik önemi*. Erciyes Tıp Dergisi, 2004; 26:75-80.
16. Mackness, M. I., Arrol, S., and Durrington, P. N. (1991). *Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein*. FEBS letters, 286(1-2), 152-154.

17. Mackness, M. I., Arrol, S., Abbott, C., and Durrington, P. N. (1993). *Protection of low-density lipoprotein against oxidative modification by high-density lipoprotein associated paraoxonase*. *Atherosclerosis*, 104(1), 129-135.
18. Berrougui, H., Loued, S., and Khalil, A. (2012). *Purified human paraoxonase-1 interacts with plasma membrane lipid rafts and mediates cholesterol efflux from macrophages*. *Free Radical Biology and Medicine*, 52(8), 1372-1381.
19. Mackness, B., and Mackness, M. (2012). *The antioxidant properties of high-density lipoproteins in atherosclerosis*. *Panminerva medica*, 54(2), 83.
20. Tavori, H., Aviram, M., Khatib, S., Musa, R., Mannheim, D., Karmeli, R., and Vaya, J. (2011). *Paraoxonase 1 protects macrophages from atherogenicity of a specific triglyceride isolated from human carotid lesion*. *Free Radical Biology and Medicine*, 51(1), 234-242.
21. Mackness B, Davies GK, Turkie W, et al. *Paraoxonase status in coronary heart disease: are activity and concentration more important than genotype*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(9):1451-1457.
22. Balcı Ekmekçi Ö, Donma O, Ekmekçi H. *Paraoksonaz*. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*. 2004; 35: 78-82.
23. Rodríguez-Esparragón F, López-Fernández JC, Buset-Ríos N, et al. *Paraoxonase 1 and 2 gene variants and the ischemic stroke risk in Gran Canaria population: an association study and meta-analysis*. *Int J Neurosci*. 2017;127(3):191-198.
24. Aviram M, Hardak E, Vaya J, et al. *Human serum paraoxonases (PON-1) Q and R selectively decrease lipid peroxides in human coronary and carotid atherosclerotic lesions: PON-1 esterase and peroxidase-like activities*. *Circulation*. 2000;101(21):2510-2517.

25. Benninton JL. *Papillary lesions of the thyroid*. In: Surgical Pathology of the Thyroid WB Saunders Company, Philadelphia 1990, pp 136-195.
26. LiVolsi VA, Montone K, Sack M. *Pathology of thyroid disease*. In: Diagnostic Surgical pathology, Third Ed. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 1999, pp: 529-570.
27. Merino MJ, Sidawy MK. *The thyroid gland*. In: Surgical Pathology and Cytopathology, Third Ed. Churchill Livingstone, New York, 1997, pp:2665- 2744.
28. Montone KT, Baloch ZW, LiVolsi VA. *The thyroid Hürthle (oncocytic) cell and its associated pathologic conditions: a surgical pathology and cytopathology review*. Arch Pathol Lab Med. 2008;132(8):1241-1250.
30. Zimmerman, D., Gan-Gaisano, M. *Hyperthyroidism in children and adolescents*. Pediatr Clin North Am, 1990, 37 (6), pp: 1273-1295.
31. Bianco AC, Kim BW. *Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action*. J Clin Invest. 2006;116(10):2571-2579.
32. Setian NS. *Hypothyroidism in children: diagnosis and treatment*. J Pediatr (Rio J). 2007;83(5 Suppl):S209-S216.
33. Müller MJ, Seitz HJ. *Thyroid hormone action on intermediary metabolism*. Part III. Protein metabolism in hyper- and hypothyroidism. Klin Wochenschr. 1984;62(3):97-102.
34. Williams GR. *Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone*. J Neuroendocrinol. 2008;20(6):784-794.
35. Bloise FF, Cordeiro A, Ortiga-Carvalho TM. Role of thyroid hormone in skeletal muscle physiology. *J Endocrinol*. 2018;236(1):R57-R68

36. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B. *Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system*. Recent Prog Horm Res. 2004;59:31-50.
37. Tielens E, Visser TJ, Hennemann G, Berghout A. *Cardiovasculaire effecten van hyperthyreoïdie en de behandeling daarvan [Cardiovascular effects of hyperthyroidism and their treatment]*. Ned Tijdschr Geneesk. 2002;146(19):890-893.
38. Shafer RB, Prentiss RA, Bond JH. Gastrointestinal transit in thyroid disease. Gastroenterology. 1984;86(5 Pt 1):852-855.
39. Wojcicka A, Bassett JH, Williams GR. Mechanisms of action of thyroid hormones in the skeleton. Biochim Biophys Acta. 2013;1830(7):3979-3986.
40. Cappa M, Bizzarri C, Crea F. Autoimmune thyroid diseases in children. J Thyroid Res. 2010;2011:675703. Published 2010 Dec 14.
41. Vargatu I. Williams *Textbook Of Endocrinology*. Acta Endocrinol (Buchar). 2016;12(1):113.
42. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. *Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria*. Autoimmun Rev. 2014;13(4-5):391-397.
43. Wassner AJ. *Congenital Hypothyroidism*. Clin Perinatol. 2018;45(1):1-18.
44. Peters C, van Trotsenburg ASP, Schoenmakers N. *Diagnosis Of Endocrine Disease: Congenital hypothyroidism: update and perspectives*. Eur J Endocrinol. 2018;179(6):297-317.
45. Mori K, Yoshida K, Ishii K, et al. *Experimental autoimmune thyroiditis in human parvovirus B19 transgenic mice*. Autoimmunity. 2011;44(6):483-489.
46. Akamizu T, Amino N. *Hashimoto's Thyroiditis*. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., eds. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; July 17, 2017.

47. Sawin CT. *The heritage of Dr. Hakaru Hashimoto (1881-1934)*. Endocr J. 2002;49(4):399-403.
48. McAninch EA, Bianco AC. *The History and Future of Treatment of Hypothyroidism* [published correction appears in Ann Intern Med. 2016 Mar 1;164(5):376]. Ann Intern Med. 2016;164(1):50-56.
49. Desai MP, Karandikar S. *Autoimmune thyroid disease in childhood: a study of children and their families*. Indian Pediatr. 1999;36(7):659-668.
50. Ragusa F, Fallahi P, Elia G, et al. *Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2019;33(6):101367.
51. Huang SA. *Thyromegaly*. In: Pediatric Endocrinology. Lifshitz F. Informa Healthcare. New York, USA, 5th ed., 2007. Volume 2, section 3, part 19, pp 443-453.
52. Ban Y, Greenberg DA, Davies TF, Jacobson E, Concepcion E, Tomer Y. *Linkage analysis of thyroid antibody production: evidence for shared susceptibility to clinical autoimmune thyroid disease*. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(9):3589-3596.
53. Brown RS. *Autoimmune thyroiditis in childhood*. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2013;5 Suppl 1(Suppl 1):45-49.
54. Ajjan RA, Kemp EH, Waterman EA, et al. *Detection of binding and blocking autoantibodies to the human sodium-iodide symporter in patients with autoimmune thyroid disease*. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(5):2020-2027.
55. Yoshida A, Hisatome I, Taniguchi S, Shirayoshi Y, Yamamoto Y, Miake J, Ohkura T, Akama T, Igawa O, Shigemasa C, Kamijo K, Ikuyama S, Caturegli P, Suzuki K. *Pendrin is a novel autoantigen recognized by patients with autoimmune thyroid diseases*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2009, 94(2):442-448.

56. Lumachi F, Basso S. *Apoptosis: life through planned cellular death regulating mechanisms, control systems, and relations with thyroid diseases*. *Thyroid*. 2002;12(1):27-34.
57. Ueda H, Howson JM, Esposito L, et al. *Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease*. *Nature*. 2003;423(6939):506-511.
58. Greenberg AH, Czernichow P, Hung W, Shelley W, Winship T, Blizzard RM. *Juvenile chronic lymphocytic thyroiditis: clinical, laboratory and histological correlations*. *J Clin Endocrinol Metab*. 1970;30(3):293-301.
59. Hall R, Owen SG, Smart GA. *Evidence for genetic predisposition to formation of thyroid autoantibodies*. *Lancet*. 1960;2(7143):187-188.
60. Tamai H, Kimura A, Dong RP, et al. *Resistance to autoimmune thyroid disease is associated with HLA-DQ*. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78(1):94-97.
61. Kondrashova A, Seiskari T, Ilonen J, Knip M, Hyöty H. *The 'Hygiene hypothesis' and the sharp gradient in the incidence of autoimmune and allergic diseases between Russian Karelia and Finland*. *APMIS*. 2013;121(6):478-493.
62. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. *The effects of amiodarone on the thyroid*. *Endocr Rev*. 2001;22(2):240-254.
63. Toulis KA, Anastasilakis AD, Tzellos TG, Goulis DG, Kouvelas D. *Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis*. *Thyroid*. 2010;20(10):1163-1173.
64. Ehemann CR, Garbe P, Tuttle RM. *Autoimmune thyroid disease associated with environmental thyroidal irradiation*. *Thyroid*. 2003;13(5):453-464.
65. Brown RS. The thyroid. In: Brook CGD, Clayton PE, Brown RS, editors. *Brook's clinical pediatric endocrinology*. 6th ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2009; 250-282.

66. Fava A, Oliverio R, Giuliano S, et al. *Clinical evolution of autoimmune thyroiditis in children and adolescents*. *Thyroid*. 2009;19(4):361-367.
67. Sawka AM, Fatourehchi V, Boeve BF, Mokri B. *Rarity of encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis: a case series from Mayo Clinic from 1950 to 1996*. *Thyroid*. 2002;12(5):393-398.
68. Yeshvanth SK, Lakshminarayana KP, Upadhyaya VS, Shetty JK. *Primary thyroid lymphoma arising from Hashimoto's thyroiditis diagnosed by fine needle aspiration cytology*. *J Cancer Res Ther*. 2012;8(1):159-161.
69. Lorini R, Gastaldi R, Traggiai C, Perucchin PP. *Hashimoto's Thyroiditis*. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2003;1 Suppl 2:205-211.
70. Wiersinga WM. *Thyroid hormone replacement therapy*. *Horm Res*. 2001;56 Suppl 1:74-81.
71. Dörr HG, Bettendorf M, Binder G, et al. *Levothyroxine Treatment of Euthyroid Children with Autoimmune Hashimoto Thyroiditis: Results of a Multicenter, Randomized, Controlled Trial*. *Horm Res Paediatr*. 2015;84(4):266-274.
72. Wichman J, Winther KH, Bonnema SJ, Hegedüs L. *Selenium Supplementation Significantly Reduces Thyroid Autoantibody Levels in Patients with Chronic Autoimmune Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Thyroid*. 2016;26(12):1681-1692.
73. van Zuuren EJ, Albusta AY, Fedorowicz Z, Carter B, Pijl H. *Selenium Supplementation for Hashimoto's Thyroiditis: Summary of a Cochrane Systematic Review*. *Eur Thyroid J*. 2014;3(1):25-31.
74. Mackness MI, Mackness B, Arrol S, Wood G, Bhatnagar D, Durrington PN. *Presence of paraoxonase in human interstitial fluid*. *FEBS Lett*. 1997;416(3):377-380.

75. Van Lenten BJ, Navab M, Shih D, Fogelman AM, Lusis AJ. *The role of high-density lipoproteins in oxidation and inflammation*. Trends Cardiovasc Med. 2001;11(3-4):155-161.
76. Abd Elgwad ER, Behiry EG, Swailem FM, Ameen SG, Abdelhasib DM, Abd Elhamid RO. *Association between Q192R polymorphism in the PON-1 gene and statin responses in cardiac patients*. Ann Med Surg (Lond). 2018;31:1-5.
77. Catalá A. *Lipid peroxidation of membrane phospholipids generates hydroxy-alkenals and oxidized phospholipids active in physiological and/or pathological conditions*. Chem Phys Lipids. 2009;157(1):1-11.
78. Baser H, Can U, Baser S, Yerlikaya FH, Aslan U, Hidayetoglu BT. *Assesment of oxidative status and its association with thyroid autoantibodies in patients with euthyroid autoimmune thyroiditis*. Endocrine. 2015;48(3):916-923.
79. Venditti P, Balestrieri M, Di Meo S, De Leo T. *Effect of thyroid state on lipid peroxidation, antioxidant defences, and susceptibility to oxidative stress in rat tissues*. J Endocrinol. 1997;155(1):151-157.
80. Fernandez V, Llesuy S, Solari L, Kipreos K, Videla LA, Boveris A. *Chemiluminescent and respiratory responses related to thyroid hormone-induced liver oxidative stress*. Free Radic Res Commun. 1988;5(2):77-84
81. Carvalho DP, Dupuy C. *Role of the NADPH Oxidases DUOX and NOX4 in Thyroid Oxidative Stress*. Eur Thyroid J. 2013;2(3):160-167.
82. Nanda N, Bobby Z, Hamide A. *Oxidative stress in anti thyroperoxidase antibody positive hypothyroid patients*. Asian Journal of Biochemistry 2012(7): 54–58.
83. Deakin SP, Bioletto S, Bochaton-Piallat ML, James RW. *HDL-associated paraoxonase-1 can redistribute to cell membranes and influence sensitivity to oxidative stress*. Free Radic Biol Med. 2011;50(1):102-109.

84. Ates I, Altay M, Yilmaz FM, et al. *The impact of levothyroxine sodium treatment on oxidative stress in Hashimoto's thyroiditis*. Eur J Endocrinol. 2016;174(6):727-734.
85. Korkmaz H, Tabur S, Ozkaya M, et al. *Paraoxonase and arylesterase levels in autoimmune thyroid diseases*. Redox Rep. 2016;21(5):227-231.
86. Cengiz, M. Et Al. 2009. *Demir eksikliği ve B12 vitaminin eksikliği anemisi olan çocuklarda serum Paraoksonaz ve Arilesteraz aktivitesi ve kan lipid düzeyleri ile ilişkisi*. 7. Ulusal Pediatrik Hematoloji Kongresi , (Ankara, Turkey).
87. Fearon IM, Faux SP. *Oxidative stress and cardiovascular disease: novel tools give (free) radical insight* [published correction appears in J Mol Cell Cardiol. 2009 Nov;47(5):748]. J Mol Cell Cardiol. 2009;47(3):372-381.
88. Khan NI, Naz L, Yasmeen G. *Obesity: an independent risk factor for systemic oxidative stress*. Pak J Pharm Sci. 2006;19(1):62-65.
89. Olusi SO. *Obesity is an independent risk factor for plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte cytoprotective enzymes in humans*. Int J Obes Relat Metab Disord. 2002;26(9):1159-1164.
90. Büyükkuslu N., Yiğitbaşı T. *Reaktif oksijen türleri ve obezitede oksidatif stres*. Clinical and Experimental Health Sciences. 2015; 5(3): 197-203.
91. Burek CL, Rose NR. *Autoimmune thyroiditis and ROS*. Autoimmun Rev. 2008;7(7):530-537.
92. Jackson SH, Devadas S, Kwon J, Pinto LA, Williams MS. *T cells express a phagocyte-type NADPH oxidase that is activated after T cell receptor stimulation*. Nat Immunol. 2004;5(8):818-827.
93. Williams MS, Kwon J. *T cell receptor stimulation, reactive oxygen species, and cell signaling*. Free Radic Biol Med. 2004;37(8):1144-1151.

94. Poncin S, Gérard AC, Boucquey M, et al. *Oxidative stress in the thyroid gland: from harmlessness to hazard depending on the iodine content*. Endocrinology. 2008;149(1):424-433.
95. Beckman KB, Ames BN. *Endogenous oxidative damage of mtDNA*. Mutat Res. 1999;424(1-2):51-58.
96. Evans MD, Cooke MS. *Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids*. Bioessays. 2004;26(5):533-542.
97. Carmeli E, Bachar A, Barchad S, Morad M, Merrick J. *Antioxidant status in the serum of persons with intellectual disability and hypothyroidism: a pilot study*. Res Dev Disabil. 2008;29(5):431-438.
98. Rybakova AA, Platonova NM, Troshina EA. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2020;65(6):451-457.
99. Moreira ES, Brasch NE, Yun J. *Vitamin B12 protects against superoxide-induced cell injury in human aortic endothelial cells*. Free Radic Biol Med. 2011;51(4):876-883.
100. Chan W, Almasieh M, Catrinescu MM, Levin LA. *Cobalamin-Associated Superoxide Scavenging in Neuronal Cells Is a Potential Mechanism for Vitamin B12-Deprivation Optic Neuropathy*. Am J Pathol. 2018;188(1):160-172.
101. Karamshetty V, Acharya JD, Ghaskadbi S, Goel P. *Mathematical Modeling of Glutathione Status in Type 2 Diabetics with Vitamin B12 Deficiency*. Front Cell Dev Biol. 2016;4:16.
102. Mukherjee AK, Manna SK, Roy SK, Chakraborty M, Das S, Naskar JP. *Plasma-aminothiols status and inverse correlation of total homocysteine with B-vitamins in arsenic exposed population of West Bengal, India*. J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng. 2016;51(11):962-973.

103. Aşkar TK, Büyükleblebici O, Hismoğulları AA, Hünkerler Z. *Oxidative stress, hepcidin and nesfatin-I status in childhood iron and vitamin B12 deficiency anemias*. Adv Clin Exp Med. 2017;26(4):621-625.
104. Richard W. James ve Sara P. Deakin 2004; Free Radical Biology & Medicine, Vol. 37, No. 12
105. Netter FH, Hansen JT: *İnsan Anatomi Atlası*. Cumhuriyet M (Çeviren). Üçüncü baskı, İstanbul: Nobel, 2005:70
106. <https://www.turkcerrahi.com/makaleler/tiroid/tiroidektomi-komplikasyonlari>

7. ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Sizi BAÜN Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Endokrinoloji A.D.'nda yürütülen ‘*Otoimmün tiroidit tanılı kız çocuklarında paraoksonaz enzim aktivitesinin değerlendirilmesi*’ başlıklı **araştırmaya** davet ediyoruz.

Araştırmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Çalışmaya **katılmama** veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan **çıkma** hakkında sahipsiniz.

Bu araştırmaya katıldığınız için maruz kalacağınız risk yoktur.

Bu çalışma için gerekli tüm masraflar araştırmacılar tarafından karşılanacaktır. Çalışma için sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecektir.

Bu çalışmadan elde edilen bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacak ve araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli tutulacaktır.

Araştırma hakkında herhangi bir zaman bilgi almak isterseniz Dr. Yağmur GÜVENDİK ile (+90 (266) 612 10 10 /4340) temasa geçebilirsiniz.

Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın niçin yapıldığını, nasıl yapılacağını ve bu araştırmanın gönüllü katılımcılara getireceği olası faydaları, riskleri ve rahatsızlıklarını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. İsterseniz bu bilgileri aileniz, yakınlarınız ve/veya doktorunuzla tartışınız. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz.

Bu çalışmanın amacı ‘Otoimmün tiroidit tanılı kız çocuklarında paraoksonaz enzim aktivitesinin değerlendirilmesi ve R/Q 192 polimorfizminin belirlenmesi’ araştırmaktır. Çalışmada kullanılacak yöntem aşağıda açıklanmıştır.

Buna göre; sizden istenen kan tetkiklerinden arta kalan tıbbi atık olan kanlar santrifüj edilerek saklanacaktır. Sizden istenenler dışında başka kan tetkiki alınmayacaktır. Kanlardan paraoksonaz enzim aktivitesi çalışılacaktır. Bu değerler herhangi bir ortamda paylaşılmayacak ve dosya ortamına işlenecektir.

Sizden elde edilecek bilgiler veya veriler, çalışmada oluşturulacak farklı gruplardan elde edilecek bilgi veya verilerle karşılaştırılarak bir sonuca ulaşılacaktır.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. **Çalışma hakkında soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı.**

Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi ve araştırmadan ayrıldığım zaman mevcut tedavimin olumsuz yönde etkilenmeyeceğini biliyorum.

Bu koşullarda;

- 1) Söz konusu Klinik Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı (çocuğumun/vasimin bu çalışmaya katılmasını) kabul ediyorum.
- 2) Gerek duyulursa kişisel bilgileri mevzuatta belirtilen kişi/kurum kuruluşların erişebilmesine,
- 3) Çalışmada elde edilen bilgilerin (*kimlik bilgilerim gizli kalmak koşulu ile*) yayın için kullanılma, arşivleme ve eğer gerek duyulursa bilimsel katkı amacı ile ülkemiz dışına aktarılmasına olur veriyorum.

Gönüllünün /Velisinin (Kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:

İmzası:

Adresi:

Tel. No:

Tarih (gün/ay/yıl):/..../....

Açıklamaları Yapan Araştırmacının (Doktorun)

Adı-Soyadı:

İmzası:

Tarih (gün/ay/yıl):..../..../.....

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Otoimmün tirooidit tanılı kız çocuklarında paranksonaz enzim aktivitesinin değerlendirilmesi ve R/Q 192 polimorfizminin belirlenmesi"
-----------------------	--

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ	Çağrı Yolucağı Üstü Yolu Üstü, 19145 BALIKESİR
	TELEFON	366 612 18 61-218707
	FAKS	
	E-POSTA	etik.kurulu@balikesir.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Ali ATAŞ
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	BALIKESİR(TIP FAKÜLTESİ)
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	
	DESTEKLEYİCİ	
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TİREYAK vb. gibi kaynaklardan destek alırlar ise)	
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 ☐
		FAZ 2 ☐
		FAZ 3 ☐
		FAZ 4 ☐
		Gözetimsel ilaç çalışması ☐
		Tıbbi cihaz klinik araştırması ☐
		In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları ☐
		İlaç dışı klinik araştırma ☒
		Diger ise belirtiniz
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐ ULUSAL ☐ ULUSLARARASI ☐

E: zannın
Unvanı: /syadı: Prof.Dr.Fuat EREL
İmza:

Not: Etik kurul kararları, kararın yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Otizmli tıroidit tanılı kız çocuklarında paraoksonaz enzim aktivitesinin değerlendirilmesi ve R/Q 192 polimorfizminin belirlenmesi"
-----------------------	--

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Version Numarası	Dil			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐	
	ÖLÇÜ RAPOR FORMU			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SEKİRTA	☐					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒					
	BIYOLÖKİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐					
	ELAN	☐					
	YILLIK BİLDİRİM	☐					
	SONUÇ RAPORU	☐					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐					
	Diğer:	☐					
	KARAR BELGELERİ	Karar No:2022/83	Tarih:10.08.2022				

Yukarıda bilgileri verilen başvuruya dayalı ile ilgili belgeler araştırmanızı/çalışmanızı gerektiren amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup uygun bulunmuş olup çalışmalarınız sonunda belirlenen bütçeyle gösteren tutarın İhtiyaç kısmı ile araştırmanızı/çalışmanızı hayata geçirmeniz için alınması amacıyla gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının çoğunluğu ile karar verilmiştir.

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/palyatifler için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:									
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi		Katılım *		
Prof.Dr.Fuat EREL	Göğüs Hastalıkları AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof.Dr.Gülten ERKEN	Fizyoloji AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr.Akın USTA	Kadın Hastalıkları ve Doğum AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Oğuzhan KORKUT	Tıbbi Farmakoloji AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Mustafa ÇOLAK	Göğüs Hastalıkları AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Uzm.Dr.Mehmet ÇALIŞKAN	Halk Sağlığı Uzmanı	Balıkesir KEAS Organize Sanayi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Av.Emran ARDA	Avukat	Serbest	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Hüsnü KUNDAKÇI	Eczacı	Balıkesir Sağlık Uygulama ve Arş.Hast.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Serhat ALDEMİR	Emekli		E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

*: Toplantıda Bulunan

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Fuat EREL
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzalarını her oturduğu her sayfaya atmalıdır.



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı



Sayı :E-94025189-050.03-313355
Konu :Etik kurul Değişiklik Talebiniz hk.

10.11.2023

Sayın Doç. Dr. Ali ATAŞ

10.08.2022 tarih ve 2022/83 karar nolu "Otoimmün tiroidit tanılı kız çocuklarında paraoksonaz enzim aktivitesinin değerlendirilmesi ve R/Q 192 polimorfizminin belirlenmesi " çalışmanızdaki değişiklik talebiniz uygundur.

Bilginizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Fuat EREL
Başkan

Ek:Değişiklik Formu

Bu belge, gerekli elektronik imza ile onaylanmıştır.

Belge Değişiklik Kodu: 38551E722226 Pn Kodu: 22462

Belge Takip Adresi : <https://www.muhimbi.gov.tr/balikiesir-universitesi-etik-kurulu>

Adres: Tıp Fakültesi Çiftçi Yerleşkesi 10045 Balıkesir

Telefon:0266 6121461-1122 Faks:0266 6121459

e-Posta:etik_kurulu@balikesir.edu.tr Web: http://www.balikiesir.edu.tr/index.php/basur/balikesir_tip_fakultesi

Kay. Adresi:balikesirunivresitesi@balikesir.edu.tr

Bilgi için: Belge Topçu

Uyaran: Bilgisayar İşletmeni

Tel No: 0266 6121461 - 6707





T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURUL DÜZELTME/DEĞİŞİKLİK FORMU

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'na,

Düzeltilerek ekte gönderilen ve aşağıda özellikleri tanımlanmış olan belge(ler)imden değerlendirilmesi için gereğini bilgilerinize arz ederim.

TANIMLAYICI BİLGİLER	
Sorumlu Araştırmacı Unvanı/ Adı	Doç. Dr. Ali ATAŞ
Kurumu/ Anabilim/ Bilim Dalı	Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
İletişim Bilgileri	Tel: [Redacted] E-Posta: [Redacted]

Araştırma Adı	OTOİMMÜN TİROİDİT TANILI KIZ ÇOCUKLARINDA PARAOKSONAZ ENZİM AKTİVİTESİNİN VE R/Q192 POLİMORFİZMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ
---------------	---

Değişiklik İstenen Başvurunun Tarih ve Karar Numarası	10.08.2022 - 2022/83
---	----------------------

DÜZELTME YAPILAN / DEĞİŞİKLİK İSTENEN BELGENİN:

No	DÜZELTME YAPILAN	DEĞİŞİKLİK İSTENEN
1	TEZ BAŞLIĞI (OTOİMMÜN TİROİDİT TANILI KIZ ÇOCUKLARINDA PARAOKSONAZ ENZİM AKTİVİTESİNİN VE R/Q192 POLİMORFİZMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ)	YENİ TEZ BAŞLIĞI (OTOİMMÜN TİROİDİT TANILI KIZ ÇOCUKLARINDA PARAOKSONAZ ENZİM AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ)
2	MATERYAL VE YÖNTEMİ (PON1 enziminin aktivitesi, spektrofotometrik yöntem ile tayin edilecek; geriye kalan kan DNA izolasyonunda kullanılacaktır. Bu serumlardan paraoksonaz enzim aktivitesi ve R/Q 192 polimorfizmi Prof. Dr. Nihat GİNCER hocamıza birlikte Balıkesir Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi laboratuvarında çalışılacaktır.	YENİ MATERYAL VE YÖNTEMİ (PON1 enziminin aktivitesi, spektrofotometrik yöntem ile tayin edilecektir. Bu serumlardan paraoksonaz enzim aktivitesi Dr. Öğretim Üyesi Salih UYSAL hocamıza birlikte Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi biyokimya laboratuvarında çalışılacaktır.