



**HİPOTİROİDİLİ / HİPERTİROİDİLİ HASTALARDA PLAZMA GROWTH
ARREST SPECIFIC-6 (GAS6) VE AXL DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ali ERAYDIN

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOKİMYA (ECZ) ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

EYLÜL 2019

ALİ ERAYDIN tarafından hazırlanan "HİPOTİROİDİLİ / HİPERTİROİDİLİ HASTALARDA PLAZMA GROWTH ARREST SPECIFIC-6 (GAS6) VE AXL DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Gazi Üniversitesi BİYOKİMYA (ECZ) Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

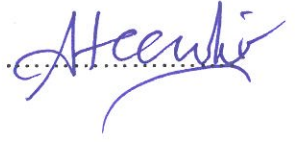
Danışman : Prof.Dr. Aymelek GÖNENÇ
Biyokimya(Ecz) Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum .



Başkan : Doç.Dr. Aysun HACİŞEVKİ
Biyokimya(Ecz) Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.



Üye : Doç.Dr. Filiz BAKAR ATEŞ
Biyokimya(Ecz) Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.



Tez Savunma
Tarihi:

03/09/2019

Jüri üyeleri tarafından YÜKSEK LİSANS tezi olarak uygun görülmüş olan bu tez Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Mustafa ASLAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü 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 herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.


Ali ERAYDIN
03.09.2019

HİPOTİROİDİLİ / HİPERTİROİDİLİ HASTALARDA PLAZMA GROWTH ARREST
SPECIFIC-6 (GAS6) VE AXL DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ
(Yüksek Lisans Tezi)

Ali ERAYDIN

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Eylül 2019

ÖZET

Growth arrest specific-6 (Gas6), K vitaminine bağımlı protein ailesinin en son keşfedilen proteinlerinden olup reseptör tirozin kinaz ailesinden TAM reseptörlerinin (Axl, Tyro3, and Mer) ligandıdır. TAM reseptörleri homeostaz ve inflamasyonun yanı sıra hücre proliferasyonu, hayatta kalma, adezyon ve migrasyonda önemli etkilere sahiptir. Bu çalışmada hipertiroidili ve hipotiroidili hastalarda Gas6 ve Axl düzeylerinde değişim olup olmadığını araştırmak amaçlanmıştır. Çalışma kapsamında, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniklerine başvuran, hipotiroidi teşhisi konulmuş ve henüz tedaviye başlanmamış 33 hasta, hipertiroidi teşhisi konulmuş ve henüz tedaviye başlanmamış 35 hasta ile kontrol grubu olarak sağlıklı 36 kişi yer almıştır. Plazma Gas6, Axl ve IL-6, MDA ve TAK düzeyleri ticari kitler kullanılarak Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında, diğer rutin biyokimyasal parametreler Atatürk eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuvarlarında ölçülmüştür. Yapılan ölçümler sonucunda, hipertiroidili hasta grubunun plazma Axl düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Hipertiroidili hasta grubu ve hipotiroidili hasta grubunun plazma MDA düzeyleri sağlıklı kontrol grubunun plazma MDA düzeyine göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p<0,01$, $p<0,01$). Hipertiroidili hasta grubunun plazma TAK düzeyi sağlıklı kontrol grubunun plazma TAK düzeyine göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Ayrıca hipertiroidili hasta grubunda, hipotiroidili hasta grubunda ve kontrol grubunda plazma Gas6 düzeyi ile hem plazma Axl hem de plazma IL-6 düzeyleri arasında pozitif ilişkiler (sırasıyla $p<0,01$, $p<0,01$) bulunmuştur. Hipertiroidili hastaların Axl düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre yüksek olması ve hem hipertiroidili hem de hipotiroidili hastalarda Gas6 ile Axl arasındaki güçlü pozitif ilişki bulunması bu hastalıkların patogeneğinde tiroit hormonlarının mekanizmasına Gas6/Axl sinyal yolağının dâhil olabileceği hipotezini desteklemektedir. Hem hipertiroidizmde hem de hipotiroidizmde değişen tiroit hormonlarına bağlı olarak lipid peroksidasyonunun arttığı ve antioksidan savunmanın bozulduğu düşünülmektedir.

Bilim Kodu : 1010.1

Anahtar Kelimeler : Gas6, Axl, IL-6, MDA, TAK, Hipertiroidizm, Hipotiroidizm

Sayfa Adedi : 122

Danışman : Prof. Dr. Aymelek GÖNENÇ

EVALUATION OF PLASMA GROWTH ARREST SPECIFIC-6 (GAS6) AND AXL
LEVELS IN PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM / HYPERTHYROIDISM
(M.Sci.Thesis)

Ali ERAYDIN

GAZİ UNIVERSITY
INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES
September 2019

ABSTRACT

Growth arrest specific-6 (Gas6) is one of the most recently discovered proteins of the vitamin K-dependent protein family, the ligand of TAM receptors (Axl, Tyro3, and Mer) from the receptor tyrosine kinase family. TAM receptors have important effects on homeostasis and inflammation as well as cell proliferation, survival, adhesion and migration. The aim of this study was to investigate whether there is a change in Gas6 and Axl levels in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. The study included 33 patients who were diagnosed with hypothyroidism, who had not yet started treatment, 35 patients who had been diagnosed with hyperthyroidism and 36 patients who had not yet started treatment and 36 healthy controls. Plasma Gas6, Axl and IL-6, MDA and TAK levels were measured by using commercial kits in Gazi University Faculty of Pharmacy Department of Biochemistry Research Laboratory and other routine biochemical parameters were measured in Atatürk Training and Research Hospital Biochemistry laboratories. As a result of the measurements, plasma Axl levels of hyperthyroid patients were statistically higher than healthy controls ($p < 0.05$). Plasma MDA levels of patients with hyperthyroidism and patients with hypothyroidism were significantly higher than plasma MDA levels of healthy controls ($p < 0.01$, $p < 0.01$, respectively). Plasma TAC levels of patients with hyperthyroidism were significantly lower than plasma TAC levels of healthy controls ($p < 0.05$). In addition, plasma Gas6 levels and plasma Axl and plasma IL-6 levels were positively correlated ($p < 0.01$, $p < 0.01$, respectively) in hyperthyroid patients, hypothyroid patients and control groups. The fact that Axl levels of hyperthyroid patients is higher than healthy controls and the strong positive relationship between Gas6 and Axl in both hyperthyroid and hypothyroid patients support the hypothesis that Gas6 / Axl signaling pathway may be involved in the mechanism of thyroid hormones in the pathogenesis of these diseases. It is thought that lipid peroxidation increases and antioxidant defense is impaired due to changing thyroid hormones in both hyperthyroidism and hypothyroidism.

Science Code : 1010.1

Key Words : Gas6, Axl, IL-6, MDA, TAC, Hyperthyroidism, Hypothyroidism

Page Number : 122

Advisor : Prof. Dr. Aymelek GÖNENÇ

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince üzerimde büyük emekleri olan, engin bilgi ve deneyimleriyle aydınlandığım, kendileriyle çalışmaktan kıvanç duyduğum ve daima kendime örnek aldığım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Aymelek GÖNENÇ'e,

Tez sınav jürisi olan ve tezimin her aşamasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi Doç. Dr. Aysun HACIŞEVKİ ve Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi Doç. Dr. Filiz BAKAR ATEŞ'e,

Tez çalışması kapsamında yürütülen bilimsel araştırma projesinde (BAP) birlikte çalıştığım ve örneklerin toplanmasındaki katkılarından dolayı Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Endokrinoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Reyhan ERSOY, Doç. Dr. Ş.Burçak POLAT ve Merkez Laboratuvar personeline,

Tez kapsamında istatistiksel verilerin değerlendirilmesinde emeği geçen Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. İ. Safa GÜRCAN ve Arş.Gör. Erman GÜLENDAG'a,

Çalışmamım her aşamasında ve özellikle laboratuvar deneyleri bölümünde yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, birlikte çalışmaktan gurur duyduğum Arş. Gör. Tuba TAŞKAN'a,

Her zor anımda yanımda olan, anlayışla, sabırla, inançla ve sevgisiyle beni her daim destekleyen canım eşim Zühal ERAYDIN'a, örnek toplama konusunda özverili çalışmalarından dolayı sevgili kardeşim Eray ERAYDIN'a ve hayatım boyunca bana verdikleri destek için kıymetli aileme teşekkürlerimi sunarım.

Bu yüksek lisans tezi, Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (GÜBAP) tarafından 02/2018-05 kodu ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Tiroit Bezi ve Tiroit Hormonları.....	5
2.1.1. Tiroit bezinin anatomisi.....	5
2.1.2. Tiroit bezinin fizyolojisi.....	6
2.1.3. Tiroitte T ₃ ve T ₄ hormonlarının sentezi.....	7
2.1.4. Tiroit hormonlarının metabolizması.....	8
2.1.5. Tiroit hastalıkları.....	10
2.1.6. Hipertiroidizm.....	10
2.1.7. Hipotiroidizm.....	11
2.2. Gas6.....	13
2.3. Axl.....	15
2.4. Gas6/Axl Sinyal Yolağı.....	18
2.5. IL-6.....	22
2.6. Oksidatif Stres ve Serbest Radikaller.....	24
2.7. Antioksidanlar.....	32
3. MATERYAL VE METOT.....	37
3.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Nitelikleri.....	37
3.1.1. Hasta ve kontrol grubunun belirlenmesi.....	37
3.1.2. Dışlama kriterleri.....	37
3.2. Etik Kurul Onayının Alınması.....	37
3.3. Kan Numunelerinin Toplanması.....	38
3.4. Laboratuvar Araç ve Gereçleri, Çözelti ve Kitler.....	38
3.4.1. Kullanılan ticari kitler.....	38
3.4.2. Kullanılan kimyasallar.....	38

3.4.3. Kullanılan araç ve gereçler.....	38
3.5. Deneysel Ölçümler.....	39
3.5.1. Plazmada Gas6 ölçümü.....	39
3.5.2. Plazmada Axl ölçümü.....	41
3.5.3. Plazmada IL-6 ölçümü.....	44
3.5.4. Plazmada Malondialdehit (MDA) ölçümü.....	46
3.5.5. Plazmada Total Antioksidan Kapasite (TAK) ölçümü.....	49
3.6. Rutin Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü.....	50
3.7. İstatistiksel Analiz.....	51
4. BULGULAR.....	53
5. TARTIŞMA	79
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	91
KAYNAKLAR.....	95
EKLER.....	113
EK-1 Etik Kurul Raporu.....	114
EK-2 Hasta Anket Formu.....	116
EK-3 Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu.....	118
ÖZGEÇMİŞ.....	122

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (RNS)...	25
Çizelge 2.2. Endojen kaynaklı enzimatik antioksidanlar.....	33
Çizelge 2.3. Ekzojen kaynaklı antioksidan vitaminler.....	34
Çizelge 3.1. Gas6 standart çözeltilerinin absorbands değerleri.....	40
Çizelge 3.2. Gas6 gün içi tekrarlanabilirlik değerleri.....	41
Çizelge 3.3. Gas6 günler arası tekrarlanabilirlik değerleri.....	41
Çizelge 3.4. Axl standart çözeltilerinin absorbands değerleri.....	43
Çizelge 3.5. Axl gün içi tekrarlanabilirlik değerleri.....	43
Çizelge 3.6. Axl günler arası tekrarlanabilirlik değerleri.....	44
Çizelge 3.7. IL-6 standart çözeltilerinin absorbands değerleri.....	45
Çizelge 3.8. IL-6 gün içi tekrarlanabilirlik değerleri.....	46
Çizelge 3.9. IL-6 günler arası tekrarlanabilirlik değerleri.....	46
Çizelge 3.10.MDA standart çözeltilerinin absorbands değerleri.....	48
Çizelge 3.11.MDA gün içi tekrarlanabilirlik değerleri.....	49
Çizelge 3.12.MDA günler arası tekrarlanabilirlik değerleri.....	49
Çizelge 3.13.TAK gün içi tekrarlanabilirlik değerleri.....	50
Çizelge 3.14.TAK günler arası tekrarlanabilirlik değerleri.....	50
Çizelge 4.1. Çalışma grubunun karakteristik özellikleri.....	51
Çizelge 4.2. Hipertiroidili hasta ile kontrol grubunda biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması.....	57
Çizelge 4.3. Hipotiroidili hasta ile kontrol grubunda biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması.....	58
Çizelge 4.4. Hipertiroidili hasta ve hipotiroidili hasta grubunda biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması.....	59
Çizelge 4.5. Hipertiroidili hastalarda yaş gruplarına göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.....	59
Çizelge 4.6. Hipotiroidili hastalarda yaş gruplarına göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.....	60

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.7. Kontrol grubunda yaş gruplarına göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.....	60
Çizelge 4.8. Hipertiroidili hastalarda cinsiyete göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.....	61
Çizelge 4.9. Hipotiroidili hastalarda cinsiyete göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.....	62
Çizelge 4.10. Kontrol grubunda cinsiyete göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.....	62
Çizelge 4.11. Hipertiroidili hastalarda beden kitle indeksine göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.....	63
Çizelge 4.12. Hipotiroidili hastalarda beden kitle indeksine göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.....	63
Çizelge 4.13. Kontrol grubunda beden kitle indeksine göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.....	64
Çizelge 4.14. Hipertiroidili hastalarda sigara kullanım durumuna göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.....	65
Çizelge 4.15. Hipotiroidili hastalarda sigara kullanım durumuna göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.....	65
Çizelge 4.16. Kontrol grubunda sigara kullanım durumuna göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.....	66
Çizelge 4.17. Hipertiroidili hastalarda ilaç kullanım durumuna göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.....	66
Çizelge 4.18. Hipotiroidili hastalarda ilaç kullanım durumuna göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.....	67
Çizelge 4.19. Kontrol grubunda hastalarda ilaç kullanım durumuna göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.....	67
Çizelge 4.20. Hipertiroidili hastalarda ailede kronik hastalık olup olmadığına göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.....	68
Çizelge 4.21. Hipotiroidili hastalarda ailede kronik hastalık olup olmadığına göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.....	68
Çizelge 4.22. Kontrol grubunda ailede kronik hastalık olup olmadığına göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.....	69
Çizelge 4.23. Hipertiroidili hastalarda günlük fiziksel aktivite düzeyine göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.....	70
Çizelge 4.24. Hipotiroidili hastalarda günlük fiziksel aktivite düzeyine göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.....	70
Çizelge 4.25. Kontrol grubunda günlük fiziksel aktivite düzeyine göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.....	71
Çizelge 4.26. Hipertiroidili hasta grubu içerisinde rutin biyokimyasal parametreler ve ölçülen parametrelerin ilişki tablosu.....	73

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.27.Hipotiroidili hasta grubu içerisinde rutin biyokimyasal parametreler ve ölçülen parametrelerin ilişki tablosu.....	74
Çizelge 4.28.Kontrol grubu içerisinde rutin biyokimyasal parametreler ve ölçülen parametrelerin ilişki tablosu.....	75



ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Tiroit bezinin önden görünümü.....	5
Şekil 2.2. Monoiyodotirozin (MIT), diiyodotirozin (DIT), 3,5,3'-Triiyodotironin (T ₃) ve 3,5,3',5'-Tetraiyodotironin (T ₄) hormonlarının molekül yapısı.....	7
Şekil 2.3. Gas6 proteini.....	13
Şekil 2.4. Reseptör tirozin kinaz (RTK) yapısının şematik gösterimi.....	16
Şekil 2.5. Axl reseptörü.....	17
Şekil 2.6. Axl geninin farklı mekanizmalar ile aktivasyonu.....	18
Şekil 2.7. Axl'nin farklı sinyal yolları ile farklı etki mekanizmaları.....	19
Şekil 2.8. Enflamasyonda TAM reseptörlerinin Gas6 ile aktivasyonu.....	20
Şekil 2.9. Gas6/Axl sinyal yolağının apoptetik hücrelerin aktivasyonundaki fonksiyonu.....	21
Şekil 2.10. IL-6 proteini kristal yapısı.....	22
Şekil 2.11. IL-6 proteininin biyolojik aktiviteleri.....	23
Şekil 2.12. Lipid peroksidasyonu ürünlerinin oluşumu.....	30
Şekil 2.13. Malondialdehit metabolizması.....	31
Şekil 3.1. Gas6 kalibrasyon grafiği.....	41
Şekil 3.2. Axl kalibrasyon grafiği.....	43
Şekil 3.3. IL-6 kalibrasyon grafiği.....	45
Şekil 3.4. MDA kalibrasyon grafiği.....	48
Şekil 4.1. Çalışma gruplarında plazma Gas6 düzeylerinin karşılaştırılması...	54
Şekil 4.2. Çalışma gruplarında plazma Axl düzeylerinin karşılaştırılması.....	55
Şekil 4.3. Çalışma gruplarında plazma IL-6 düzeylerinin karşılaştırılması.....	55
Şekil 4.4. Çalışma gruplarında plazma MDA düzeylerinin karşılaştırılması...	56
Şekil 4.5. Çalışma gruplarında plazma TAK düzeylerinin karşılaştırılması...	57
Şekil 4.6. Hipertiroidili hasta grubunun plazma Gas6 ve Axl düzeylerinin ilişki grafiği.....	76

Şekil	Sayfa
Şekil 4.7. Hipertiroidili hasta grubunun plazma Gas6 ve Axl düzeylerinin ilişki grafiği.....	76
Şekil 4.8. Kontrol grubunun plazma Gas6 ve Axl düzeylerinin ilişki grafiği.....	76
Şekil 4.9. Hipertiroidili hasta grubunun plazma Gas6 ve IL-6 düzeylerinin ilişki grafiği.....	77
Şekil 4.10. Hipotiroidili hasta grubunun plazma Gas6 ve IL-6 düzeylerinin ilişki grafiği.....	77
Şekil 4.11. Kontrol grubunun plazma Gas6 ve IL-6 düzeylerinin ilişki grafiği....	77



SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklama
dk.	Dakika
sn.	Saniye
M	Molarite
mM	Milimolar
μM	Mikromolar
L	Litre
mL	Mililitre
ng	Nanogram
pg	Pikogram
Kısaltmalar	Açıklama
AMPK	Adenosine Monophosphate Protein Kinase (AMP Aktive Edici Protein Kinaz)
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
BKİ	Beden Kitle İndeksi
CRC	Colorektal Cancer (Kolon Kanseri)
CD	Conjugated Dienes (Konjuge Dien)
DNA	Deoksiribo Nucleic Acid (Deoksiribo Nükleik Asit)
DIT	Diiodotyrosine (Diiyodotirozin)
D1	Deiodinase-1 (Deiyodotirozin-1)
D2	Deiodinase-2 (Deiyodotirozin-2)
D3	Deiodinase-3 (Deiyodotirozin-3)
EGF	Epidermal Growth Factor (Epidermal Büyüme Faktörü)
EDTA	Etilen Diamin Tetraasetik Asit

EC	Endothelial Cell (Endotel Hücre)
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
EPA	Ethyl Eicosapentaenoic Acid (Etil Eikosapentanoik Asit)
FN-III	Fibronectin type III (Fibronektin Tip III)
Gas6	Growth-Arrest Specific-6
GLA	Glutamic Acid, (Glutamik Asit)
GPX	Glutathione Peroxidase (Glutasyon Peroksidaz)
HDL	High Density Lipoprotein (Yüksek Dansiteli Lipoprotein)
IL-6	Interleukin-6 (İnterlökin-6)
IL-1	Interleukin-1 (İnterlökin-1)
IL-6R	Intereukin-6 Receptor (İnterlökin-6 Reseptörü)
IL-10	Interleukin-10 (İnterlökin-10)
LDL	Low Density Lipoprotein (Düşük Dansiteli Lipoprotein)
LSH	Lyase Thiol Groups (Liyaz Tiyol Grupları)
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule 1 (Hücre İçi Yapışma Molekülü)
MIT	Monoiodotyrosine (Monoiyodotirozin)
MDA	Malondialdehyde (Malondialdehit)
mRNA	Messenger-Ribo Nukleic Acid Mesajcı Ribo Nükleik Asit)
NGT	Normal Glucose Tolerance (Normal Glukoz Toleransı)
PI3K	Fosfoinositid-3 Kinase
PTK	Papiller Thyroid Cancer (Papiller Tiroit Kanseri)

PUFA	Polyunsaturated Fatty Acid (Çoklu Doymamış Yağ Asidi)
PLA	Phospholipase-A (Fosfolipaz-A)
PSH	Plasma Thiyol Groups (Plazma Tiyol Grupları)
ROS	Reactive Oxygen Species (Reaktif Oksijen Türleri)
RNS	Reactive Nitrogene Species (Reaktif Nitrojen Türleri)
RTK	Receptor Tirozin Kinase (Tirozin Kinaz Reseptörü)
SOD	Superoxide Dismutase (Süperoksit Dizmutaz)
sRAGE	Soluble Receptor Advanced Glycation End products (Çözünür İleri Glikasyon Son Ürün Reseptörü)
TAK	Total Antioksidan Kapasite
TBPA	Thyroxine-binding prealbumin (Tiroksin Bağlayıcı Prealbümin)
TBG	Thyroxine Binding Globulin (Tiroksin Bağlayıcı Globülin)
TNF	Tumor Necrosis Factor (Tümör Nekroz Faktör)
TBA	Thiobarbituric Acid (Tiyobarbitürik Asit)
TBARS	Thiobarbituric Acid Reactive Substances (Tiyobarbitürik Asit ile Reaksiyona Giren Maddeler)
TCA	Trichloroasetic Acid (Trikloroasetik Asit)
TOS	Total Oxidant Status (Toplam Oksidan Durum)
TRH	Thyrotropin-Releasing Hormone (Tirotropin Salgılayıcı Hormon)
TSH	Thyroid Stimulating Hormone (Tiroit Stimüle Eden Hormon)
TSH-R	Thyroid Stimulating Hormone-Receptor (Tiroit Stimüle Eden Hormon Reseptörü)
T₃	Triiodothyronine (Triiyodotironin)

T₄	Tetraiodothyronine (Tiroksin)
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (Hücreler Arası Bağlanma Molekülü)
vWF	von Willebrand Factor



1. GİRİŞ

Tiroit bezi, vücutta birçok metabolik süreci düzenleyen tiroit hormonlarının üretildiği, salgılandığı ve depolandığı bezdir. Tiroit hormonları başlıca tiroit hastalıkları olmak üzere kronik kalp hastalıkları, karaciğer hastalıkları ve diyabet ile doğrudan veya dolaylı olarak ilişkilidir (İşgör, 2013: 210).

Tiroit hastalıkları diyabet ile birlikte en sık görülen metabolik hastalıkların başında gelmektedir. Tiroit hormonlarının düzeylerinin bozulmasına bağlı olarak gelişen fonksiyon bozuklukları tiroit hastalıkları arasında önemli yer tutar. Düşük tiroit hormon düzeyleri ile birlikte seyreden hipotiroidizmin insidansı kadınlarda %0,35 iken erkeklerde % 0,06 oranındadır. Hipotiroidizm prevalansı yaşlanma ile birlikte artar. Yüksek tiroit hormon düzeyleri ile karakterize olan hipertiroidizmin görülme sıklığı hipotiroidizme göre daha azdır ve görülme sıklığı kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir. (Aoki ve diğerleri, 2007).

Growth Arrest Specific-6 (Gas6), plazma Vitamin K ailesine son eklenen proteinlerden biridir (Hafizi ve Dahlback, 2004:5231-5244). Molekül ağırlığı 75 kDa'dır ve yapısında 678 adet aminoasit barındıran protein bazlı bir gendir. Gas6 vasküler düz kas hücreleri dâhil olmak üzere birçok hücre tipinde, mezanjiyal hücreler, endotel hücreleri, kemik iliği, stromal hücreleri, makrofajlar, insan trombositleri ve plazmada bulunur (Angelillo, 2001:215-221). Gas6, reseptör tirozin kinaz ailesinin alt ailesi olan Tyro, Axl ve Mer (TAM) reseptörlerinin ligantıdır. Gas6, fonksiyonlarını TAM reseptörlerine bağlanarak gerçekleştirmektedir. Bunlar içerisinde üzerinde en çok çalışılan mekanizma ise Gas6/Axl sinyal yolağıdır. Canlılığın devamı, hücre proliferasyonu, ve hücre göçünün aktifleştirilmesinde Gas6/Axl sinyal yolağı önemli role sahiptir (Melaragno ve diğerleri, 2004:881-887).

İnsanda birçok dokuda sentezlenen Gas6 proteininin birçok hastalık türü ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Gas6'nın çeşitli kanser türlerinin yanı sıra nefrotoksik nefrit, romatoid artrit, kardiyovasküler hastalıklar, sistemik lupus eritematoz, preeklampsi, obezite, insulin duyarlılığı, inflamasyon, endotel disfonksiyon ve Tip 2 diyabet gibi hastalıklarla ilişkili olduğuna dair çalışmalar literatürde bulunmaktadır (Salwa ve diğerleri, 2014, 61:66). Ayrıca Gas6 ile obezite, insülin duyarlılığı, inflamasyon ve endotel fonksiyon bozukluğu arasında doğrudan ilişki

olduğu ve bu sebeple plazma Gas6 konsantrasyonunun erken inflamasyon tespiti ve insülin direnci için potansiyel bir biyobelirteç olarak değerlendirilebileceği belirtilmiştir (Kuo ve diğerleri, 2014:304-309).

Axl geni kromozom 19 üzerinde kodlanmıştır. Glikolize olduğunda 140 kDa ağırlığındadır ve yapısında 894 adet aminoasit bulunmaktadır (Alexrod ve Pienta 2014:8818-8852). Gas6/Axl sinyal yolağı birçok hücresel fonksiyonun gerçekleştirilmesinde görev almaktadır. Axl sinyalinin migrasyon, antiapoptoz, invazyon, hücre adezyonu, proliferasyon mekanizmalarında farklı rolleri bulunmaktadır (Lemke, 2013). Axl geninde bugüne kadar yapılan klinik çalışmalar çoğunlukla çeşitli kanser türlerinde olup bunların tedavilerinde terapötik bir hedef olabileceği yönündedir. Tanaka ve diğerleri (1998) tarafından tiroid kanseri üzerine yapılan araştırmada Axl ile birlikte Gas6 sinyal yolağının tiroid kanseri için yeni bir büyüme faktörü olabileceği belirtilmiştir.

IL-6 22-27 kDa molekül ağırlığına sahip, dörtlü alfa heliks yapılı, makrofajlardan, adipositlerden, aktifleşmiş T ve B hücrelerinden, fibroblastlardan ve endotel hücrelerden salgılanan protein yapılı bir moleküldür (Kishimoto, 2010:347-352). İnsanda 7p21 kromozomu üzerinde kodlanmıştır (Simpson ve diğerleri, 1999:929-955). İnterlökin-6 (IL-6) çeşitli immün ve hematopoetik aktivitelerde ve akut faz yanıtını indükleme potansiyeli nedeniyle immün sistem savunmasında önemli rol oynayan çok işlevli bir sitokindir. IL-6'nın aşırı ekspresyonu multipl miyelom, romatoid artrit, Castleman hastalığı, sedef hastalığı ve menopoiz sonrası osteoporoz da dâhil olmak üzere birçok hastalığın patolojisinde gösterilmiştir (Simpson ve diğerleri, 1999:929-955). IL-6'nın tiroid hormon bozuklukları ile ilgili olduğunu ortaya koyan çeşitli çalışmalar mevcuttur. Siddiqi ve diğerleri (1999) tarafından yapılan çalışmada tirotoksikozlu hastaların serum IL-6 düzeyleri ile tiroit hormon düzeyleri arasında ilişkili bulunduğu, Şekeroğlu ve diğerleri (2006) tarafından yapılan çalışmada hipertiroidili hastaların serum IL-6 düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu bildirilmiştir.

Serbest radikaller, canlı hücrelerde normal metabolizma faaliyetleri sonucu veya kanserojen bileşikler ve iyonlaştırıcı radyasyon gibi ekzojen kaynaklar tarafından üretilen, üzerinde bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron bulunduran atom veya moleküllerdir ve bu elektronların varlığı yüzünden kimyasal yönden oldukça

aktiftirler. Serbest radikaller veya daha genel olarak reaktif oksijen türleri (ROS) ile birlikte reaktif azot türleri (RNS) normal hücrel metabolizmanın ürünleridir (Halliwell ve Gutteridge, 1999:134-146). Serbest radikaller hücrel komponentlere saldırarak lipid ve protein yapılı molekülleri oksidasyona uğratmaktadırlar (Özcan ve diğerleri, 2015). Lipit peroksidasyonu, memeli hücre zarlarında bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinin reaktif oksijen türleri tarafından alkoller, aldehitler, peroksitler, etan, hidroksi yağ asitleri, malondialdehit (MDA) ve pentan gibi çeşitli ürünlere dönüştürülmesi tepkimesidir (Ayala ve diğerleri, 2014). Malondialdehit, proteinler ve fosfolipidlerle reaksiyona girerek bu molekülleri geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz olarak değiştirmektedir (Slatter ve diğerleri, 2000:550-557). Reaktif oksijen türlerinin ve ara ürünlerinin tiroid hastalıkları da dahil bazı endokrin bezlerde oluşan otoimmün hastalıkların gelişiminde etkili oldukları düşünülmektedir. Otoimmün hastalıkların patogenezinde oksidatif stresin rol oynadığı düşünüldüğünden fazla tiroid hormon sentezi ile karakterize olarak gelişen Graves hastalığında da oksidatif stres önemli bir faktör olarak görülmektedir. (Komosinska ve diğerleri, 2000:107-117). Hipertiroidili ve hipotiroidili hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında hem hipertiroidili hem de hipertiroidili hastaların serum malondialdehit (MDA) düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (Dumitriu ve diğerleri, 1988:35-38; Erem ve diğerleri, 2015).

Organizmada ROS'un sebep olduğu oksidatif stresin ve RNS'nin sebep olduğu nitrozatif stresin sonucu oluşan hasarları gidermek ve bu radikallerin düzeyini azaltmak için kurulmuş bir denge mekanizması vardır. (Karabulut ve Güray, 2016:65-76). Tiroid hastalıklarında oksidan-antioksidan dengesi arasındaki yakın ilişkiyi araştıran birçok çalışma ortaya konulmuştur. Joshi ve diğerleri (2018) tarafından hipertiroidi ve hipotiroidide lipid peroksidasyonu ve total antioksidan kapasitenin (TAK) araştırıldığı çalışmada sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında hem hipertiroidili hem de hipotiroidili hastaların serum TAK düzeyleri düşük bulunmuştur. Aslan ve diğerleri (2011) tarafından hipertiroidili hastalarda serum TAK düzeylerinin ölçüldüğü çalışmada hastaların serum TAK düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre düşük olduğu görülmüştür.

Literatürde hipotiroidizm ve hipertiroidizm ile plazma Gas6 ve Axl seviyeleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeye yönelik herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, günümüzün önemli sağlık problemlerinden olan hipotiroidi ve hipertiroidi hastalıklarında Gas6, Axl, IL-6, MDA ve TAK düzeylerinin ölçülmesi ve aralarındaki olası ilişkinin irdelenmesi amaçlanmaktadır. Bu yönüyle çalışmamız, hipertiroidi ve hipotiroidiyi içeren tiroit hastalıklarının Gas6 ve Axl ile ilişkisi yönünden ölçülecek parametrelerle bir ilk olma özelliğini taşımaktadır.



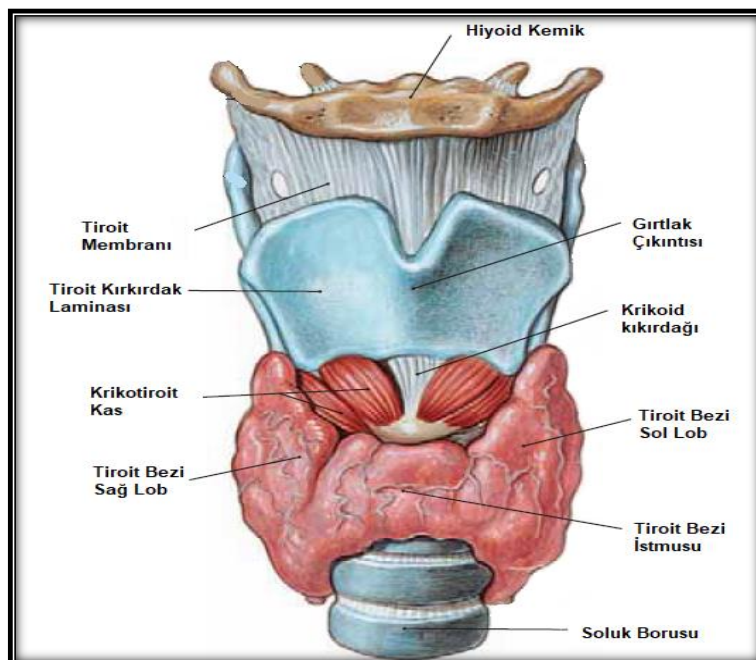
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroit Bezi ve Tiroit Hormonları

Tiroit bezi ve hormonları organ gelişiminde ve tüm omurgalılarda vücut büyümesi ve enerji harcaması gibi temel fizyolojik mekanizmaların homeostatik kontrolünde çok yönlü görev almaktadır (Maenhaut ve diğerleri, 2015). Tiroit bezi ve tiroit hormonları vücutta endokrin sistemin önemli bileşenlerindendir. Tiroit bezi, metabolizma hızının ana kontrol ögesi olan tiroit hormonlarını üretir, salgılar ve depolar. (İşgör, 2013: 210).

2.1.1. Tiroit bezinin anatomisi

İnsan tiroit bezi, iki yanal lobdan ve birinci veya ikinci trakeal kırkırdak halkalarının seviyesinde orta çizgiyi geçen bir bağlantı kısmından oluşur (Şekil 2.1.). Yapı kalkan gibi soluk borusunu sarar. (Nilsson, 2017:2123-2140). Yetişkinlerde yaklaşık 2x2x4 cm boyutlarında, ağırlığı ortalama 15-20 gram aralığındadır. Kilo ve iyot tüketimine bağlı olarak tiroit bezinin ağırlığında artış meydana gelebilmektedir. Kadınlarda ve gestasyonel dönemde tiroit bezinde hacimsel büyüme görülebilmektedir (Akçakaya ve diğerleri, 2012).



Şekil 2.1. Tiroit bezinin önden görünümü (Clemente, 2011).

Tiroit bezi her biri 20 - 40 kadar folikül içeren lobulardan meydana gelmiştir. Tiroid bezi, tiroid hormonunu sentezleyen ve depolayan tiroid foliküllerinden oluşur.

Yetişkin bir insanın tiroit bezinde yaklaşık 3×10^6 adet folikül vardır (Koloğlu, 1996). Bu foliküller vücudun diğer bölümleriyle olan tüm luminal bağlantıyı yitirmiş ve organın tiroid hormonunun salgılanmasından sorumlu birincil birimleridir. Normal bezin epiteli kübik yapılıdır. Kan damarları foliküler epitel hücrelerini çevreler ve tiroid hormonunun sentezlendiği kolloid yapı foliküler lümen içindedir (Pirahanchi ve Jialal, 2018). Tiroit bezini saran iki adet kapsül bulunmaktadır. Birincisi bağ dokusundan oluşmuştur ve ikincisi derin servikal fasya yapılı yalancı kapsüldür (Maenhaut ve diğerleri, 2015). Tiroit bezi arteriyel damar ağı yönünden zengindir ve venöz sistem kapsül altında vasküler bir ağ oluşturur (Sadler ve diğerleri, 1999).

2.1.2. Tiroit bezinin fizyolojisi

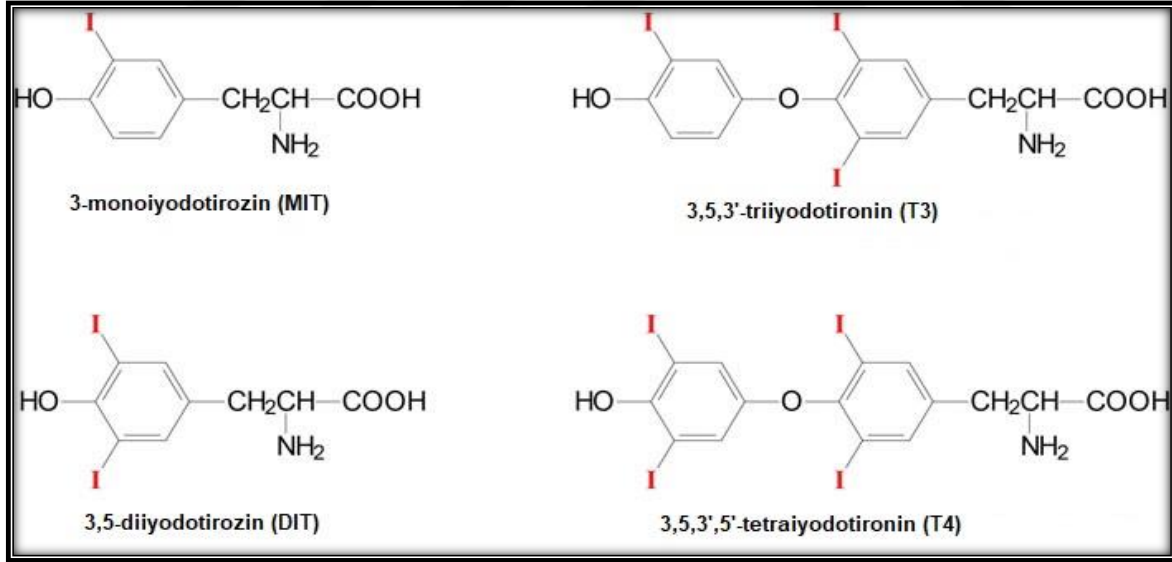
Tiroit bezi vücutta gerçekleşen birçok metabolik sürecin düzenlenmesinde görev almaktadır. Hemen hemen tüm vücut dokularının işlevlerini etkilemektedir. Tiroit bezi başlıca üç hormonun sentezinden sorumludur. Bunlar; 3,5,3',5'-L-tetrayodotironin (tiroksin, kısaca T_4) ve 3,5,3' triyodotironin (kısaca T_3) ve kalsitonindir. T_3 ve T_4 hormonları tiroit foliküllerinde üretilir ve foliküller tiroit bezinin en küçük fonksiyonel birimidir. Hipotalamus-hipofiz-tiroit mekanizmasının ilk ayağı hipotalamusta üretilen tirotropin salıcı hormon (Thyrotropin-releasing hormone, TRH) sentezi ile başlar. TRH sentezini hipotalamusta bulunan hipofizyotropik TRH nöronları tarafından öncelikle pro-TRH olarak sentezlenmektedir. Pro-TRH prohormon konvertaz enzimlerince bir dizi posttranskripsiyonel işleme uğrar ve tripeptit yapılı TRH hormonuna dönüşür (Marino ve diğerleri, 2001).

TRH yarı ömrü kısa bir hormondur ve hızlıca hipofizdeki TRH reseptörlerine bağlanarak TSH sentezini uyarmaktadır. TSH, hipofiz tirotroplarında salgılanan 31 kDa ağırlığına sahip, α ve β olmak üzere iki alt birimden oluşan glikoprotein yapılı bir hormondur (Fitzgerald ve Bean, 2018). TSH'ın hem salınımı hem de fizyolojik aktivasyonu TRH tarafından düzenlenmektedir. TSH, tiroit bezindeki bazolateral membranda yerleşik olarak bulunan glikoprotein yapılı bir gen olan TSH-R (TSH Reseptörü) aracılığı ile aktifleşmektedir. Bu aktifleşme sonucu tiroit büyümesi, tiroitte iyot tutulması, tiroit hormonlarının sentezi ve salınımı fonksiyonları gerçekleşmektedir.

2.1.3. Tiroitte T₃ ve T₄ hormonlarının sentezi

Tiroit hormonlarının sentezlenmesinde en önemli element iyottur. T₄ hormonunun molekül ağırlığının % 65'ini ve T₃ hormonunun molekül ağırlığının % 58'ini iyot oluşturur. Vücuda alınan iyodür öncelikle iyoda dönüşür. İyodun tirozin aminoasidine bağlanma afinitesi yüksektir. Peroksidaz enzimi ve hidrojen peroksit iyodun oksidasyonunu katalizler. Peroksidaz enzim sisteminin bloke olması ya da kalıtsal olarak hücrede var olmaması halinde tiroid hormonu üretim hızı çok azalır.

Tirozin aminoasidi hidroksi fenol halkası (tirozin halkası) ve alanin yan zincirinden oluşur. İyodun trioglobulin yapısındaki tirozine 3' konumundan katılması ile monoiyodotirozin (MIT) ve monoiyodotirozinin 5' konumundan tekrar iyotlanması ile diiyodotirozin (DIT) yapısı oluşur. Bir adet monoiyodotirozin (MIT) ile bir adet diiyodotirozinin (DIT) bir araya gelmesi ile 3,5,3'-Triiyodotironin (T₃) hormonu, iki adet diiyodotirozinin (DIT) bir araya gelmesi ile de 3,5,3',5'-Tetraiyodotironin (tiroksin veya T₄) hormonu oluşur. T₃ oluşumu esnasında az miktarda 3,3',5'-Triiyodotironin (reverse T₃ veya rT₃) açığa çıkar (Şenkaya, 2013).



Şekil 2.2. Monoiyodotirozin (MIT), diiyodotirozin (DIT), 3,5,3'-Triiyodotironin (T₃) ve 3,5,3',5'-Tetraiyodotironin (T₄) hormonlarının molekül yapısı.

Tiroid bezinden esas olarak ve çoğunlukla T₄ hormonu sentezlenir. Diyet ile alınan iyot miktarının yeterli olduğu durumlarda tiroit bezinde üretilen T₄ miktarı T₃ miktarının yaklaşık beş katıdır (Altun, 2011).

2.1.4. Tiroit hormonlarının metabolizması

Tiroit hormonları plazmada en fazla tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), tiroksin bağlayıcı prealbumin (TBPA veya transtiretin) albümin proteinleri tarafından taşınmaktadır. T_4 hormonu dokularda ve plazmada T_3 'e dönüşür. Bu dönüşüm çoğunlukla karaciğerde gerçekleşmektedir. Mevcut T_3 'ün esas kaynağı T_4 'dür. T_3 'ün % 85'i T_4 'ün iyot kaybetmesi ile oluşurken, geriye kalan % 15'i tiroit bezi tarafından üretilmektedir (Guyton ve Hall, 2001). Karaciğer dokusu dışında tiroksin iç halkasından iyot kaybedilmesi ile reverse T_3 (rT_3) oluşur. rT_3 çok düşük metabolik aktiviteye sahiptir ve rT_3 düzeyleri, karaciğer ve böbrekte oluşan kronik hastalıklarda, karbohidrat yönünden fakir diyetle beslenme durumunda artış gösterirken plazma T_3 düzeyinde azalma görülmektedir (Adam ve diğerleri, 2000).

Tiroit hormonlarının hücreye girişi aktif T_3 'e dönüşmesi ile olur. Bu dönüşümü deiyodinaz enzimleri gerçekleştirir. Esas olarak üç tür deiyodinaz enzimi vardır: D1 (Tip 1), D2 (Tip 2) ve D3 (Tip 3). Bu enzim sistemi temelde tiroit hormonlarının hücreye girişini ve biyoaktivitelerini düzenler. Tip 1 ya da D1 enziminin asıl görevi plazmaya T_3 geçişini düzenlemektir. Tip 2 ya da D2 çoğunlukla beyin ve hipofiz dokusunda bulunmaktadır. D2 Merkezi sinir sisteminde ve adenohipofizde hücrelerdeki T_3 seviyesinin dengelenmesini sağlar. Tip 3 veya D3 ise genellikle plasenta ve merkezi sinir sisteminde yoğun olarak bulunur. Tip3, T_4 'ü biyoaktivitesi son derece düşük olan rT_3 'e ve T_3 'ün de yine biyoaktivitesi son derece düşük olan 3,3' diiodotironine dönüşümünü sağlayarak normal düzeyin üzerinde olan T_4 ve T_3 'e karşı fetüs ve beyni korur (Kıran, 2007).

Tiroit hormonları, karbohidrat mekanizması üzerinde çok fazla etkiye sahiptir. Hücresel metabolik enzimlerin büyük kısmının tiroit hormonları tarafından düzenlenmesi sebebiyle glikolizde artış, karaciğer glikojen depolarının mobilize olması, hücre içinde glukozun tutulması ve glukoneogenezde artış görülmektedir (İşgör, 2013; Guyton, 2007).

Tiroit hormonları lipid ve kolesterol metabolizmasını çok yönlü etkiler. Tiroit hormonları hem lipogenezi hem de lipolizi uyarır. Özellikle lipoliz ile birlikte plazmadaki serbest yağ asidi oranı artmaktadır. Plazmadaki kolesterol, fosfolipit ve trigliseritlerin seviyesinde azalma görülmektedir. Tiroit hormonlarının seviyesinin düşmesi özellikle karaciğerde yağ depolarının artması ile sonuçlanır. Kolesterol

üretimi karaciğer tarafından düzenlendiği için tiroit hormon seviyesi ile kolesterol seviyeleri arasında ters bir ilişki vardır. Düşük tiroit hormon seviyesi LDL (Low Density Lipoprotein) reseptör ekspresyonunun azalmasına bağlı olarak karaciğerde LDL birikmesine ve devamında hiperkolesterolemiye sebep olur (Jain, 2017).

Tiroit hormonları vücut gelişimi ve büyümeden sorumlu temel hormonlardandır. Hücre içinde çok sayıda mRNA (messenger RNA) oluşumunu başlatarak ribozomda RNA translasyonu sonucu çok sayıda yeni protein, transport protein ve enzim oluşumuna sebep olmaktadır (Cnop ve diğerleri, 2003). Tiroit hormonları diğer hormonların mekanizmaları üzerinde düzenleyici etkiye sahiptir. Tiroit hormon azlığı kortizol dönüşümünde azalmaya ve buna bağlı olarak idrar kortizol düzeyinde azalmaya sebep olur. Ayrıca aldosteron salınımı ve yıkımını da düzenler. Sempatoadrenal sistem adı verilen sempatik sinir sistemi ve adrenal medulladan oluşan sistemin gelişimine destek sağlar (İşgör, 2003). Tiroit hormonları özellikle albümin ve kollajen yapım ve yıkımı üzerinde düzenleyici role sahiptir. Hormon dengesinin bozulduğu tiroit hastalıklarında plazma albümin seviyesinde bozulmalar görülmektedir (Pardridge, 1987).

Tiroit hormonları hemen hemen vücut dokularının tamamında metabolizma aktivitesinin artmasını sağlar. Dokulardaki hormon düzeyinin artışına bağlı olarak bazal metabolizma hızı da % 60 ile 100 arasında artabilmektedir. Yine tiroit hormonlarının artışı ile birçok doku ve organda kalorijenik etki gözlenmektedir. Tiroit hormonları süperoksit dismutaz enziminin seviyesini baskılayarak reaktif oksijen türlerinin oluşumunu hızlandırmaktadır (İlçin, 2012). Tiroit hormonları birçok doku ve organın işlevini artırıcı veya baskılayıcı etkiye sahiptir. Tiroit hormonu fazlalığında kalp hızında artış görülürken, eksikliğinde kalp hızında yavaşlama oluşmaktadır (Rutigliano ve Zucchi, 2017).

Tiroit hormonları merkezi sinir sistemi ve hipotalamusta yer alan iştah kontrolü ile bölgeleri etkilemektedir. Hipertiroidide iştah artışı ile birlikte kilo kaybı görülmektedir. Bu iştah artışı, hücre içi enerji kaynakları azalması durumunda aktive olarak enerji verici moleküllerin plazmadan hücreye geçişini sağlayan ve bu şekilde iştahın artmasını tetikleyen serin/tirozin kinazı olan AMPK'ın aktivitesinin artması ile gerçekleşmektedir (Hallowell ve diğerleri, 2002).

2.1.5. Tiroit hastalıkları

Tiroit hastalıkları için çok farklı sınıflandırma yöntemleri vardır. Bunun sebebi birçok farklı anomalinin birlikte görülmesidir. Tiroit hastalıkları genel olarak iyi huylu tiroit hastalıkları ve kötü huylu tiroit hastalıkları olmak üzere iki ana başlık altında incelenmektedir. Kötü huylu tiroit hastalıkları denilince tiroit kanserleri anlaşılmaktadır. En yaygın tiroit kanserleri kapiller tiroit kanseri ve folliküler tiroit kanserleridir. İyi huylu tiroit hastalıkları ise üç alt başlık altında değerlendirilir. Birincisi, tiroit bezinin büyümesi ile karakterize olan guatr hastalığıdır. Büyüme tek bir bölgede olabileceği gibi birden fazla bölgede de olabilmektedir. Büyüme yönelim olarak bezin içine doğru olabileceği gibi bezin dışına yumrulaşma şeklinde de olabilmektedir. Yumrulaşmanın olduğu bölgeye nodüler, yumrulaşmış tiroit bezine ise nodüler guatr adı verilir.

İkinci alt başlık altında ise işlev bozuklukları yer almaktadır. İşlev bozuklukları tiroit hormonlarının düzeylerinin dengesizliği ile karakterizedir. Dokuların yüksek oranda tiroit hormonlarına maruz kalması ile tirotoksikoz ortaya çıkmaktadır. Yüksek hormon seviyesi tiroit bezindeki aşırı hormon üretiminden kaynaklanır ise bu durum hipertiroidi, tiroit bezi tarafından tiroit hormonlarının yetersiz üretimi sonucu ise hipotiroidi hastalığı oluşmaktadır. Hormon seviyelerinin dengesizliğine bağlı olarak oluşan işlev bozuklukları tek başlarına görülebileceği gibi guatr ile birlikte de görülebilmektedir.

Üçüncü alt başlık altında ise tiroit bezinin iltihaplanması ile ortaya çıkan kronik otoimmün tiroiditler yer alır. En sık görülen Haşimato hastalığıdır. Haşimato hastalığı, tiroit dokusunun otoimmün sistem tarafından yabancı ajan olarak algılanması ve immün sistem elemanları tarafından hasara uğratılması ile oluşmaktadır. Çoğunlukla hafif gelişen hipotiroidi ve inflamasyona uğramış hücrelerle büyüme birlikte görülür. Kadınlarda görülme sıklığı erkeklere göre 5-20 kat daha fazladır (İşgör, 2003).

2.1.6. Hipertiroidizm

Bu klinik tablo, tiroit hormonlarının aşırı üretimi ve salgılanması ile oluşur ise hipertiroidizm olarak adlandırılır. Serum T_3 ve serum T_4 seviyeleri normal, buna karşın TSH düzeyi düşük ($< 0,4$ mU / mL) ise subklinik hipertiroidi oluşur. Serum

serbest T₃ ve serbest T₄ düzeyleri yüksek, buna karşın TSH düzeyi düşük (< 0,4 mU / mL) olursa aşkar hipertiroidi tablosu oluşur.

Başlıca hipertiroidi nedenleri arasında, Graves hastalığı, toksik adenom, toksik multinodüler guatr, otonom hiperfonksiyone guatr, trofoblastik hastalıklar, haşitoksikozis, uygunsuz TSH salgısı, ön hipofiz adenomu, tiroit hormonuna karşı doku direnci, metastatik tiroid karsinomu, struma ovarii ve akut tiroidit gösterilebilir (İşgör, 2003).

Hipertiroidi teşhisinde laboratuvar ve diğer klinik bulguların yanı sıra görülen başlıca semptomlar hâlsizlik, sinirlilik, çarpıntı, kilo kaybı, nefes darlığı, sıcağa tahammülsüzlük, iştah artışı, oligomenore, terleme, göz belirtileri, yumuşak defekasyon ve diyaredir (İliçin ve diğerleri, 2012).

Hipertiroidi erkeklere oranla kadınlarda daha fazla görülmektedir. Hipertiroidizm erkeklerde prevalansı % 1,3 düzeyinde iken kadınlarda bu oran % 4-5'e kadar çıkabilmektedir (Hallowell ve diğerleri, 2002). Hipertiroidizm sigara içenlerde içmeyenlere göre daha yüksek oranda görülür (Asvold ve diğerleri, 2007). Yaşla birlikte hastalığın görülme sıklığında artış olduğu bildirilmektedir (Özen ve diğerleri, 2011).

Artmış hormon seviyesi enerji metabolizmasında ve kalorijenik metabolizmada artışa sebep olmaktadır. Bu durum bazal metabolizmada ve iştah artışına sebep olurken aynı zamanda kilo kaybına da sebep olur. Bu hastalarda sağlıklı kişilere göre daha fazla yorgunluk hissedilir (Leslie ve DeGroot, 2007).

Hipertiroidizmde protein sentezi artmasına rağmen katabolizması da artmış olduğu için protein yıkımıyla birlikte idrarda nitrojen seviyesi yükselir, plazmada yağ asidi ve kolesterol seviyesi düşük seyreder (Noyan, 1993).

2.1.7. Hipotiroidizm

Hipotiroidizm tiroit bezinden kaynaklanan, tiroit hormonlarının sentezinin eksikliği olarak tanımlanır (Wiersinga, 2004). Tiroitten kaynaklanan hasarlar nedeniyle tiroit dokusundaki kalıcı kayıp veya bir atrofi sonucu hormon sentezinde azalma ile primer hipotiroidi tablosu ortaya çıkar. Primer hipotiroidi iki farklı klinik şekilde ortaya çıkar. Serum tiroit hormonlarının normal seviyede olduğu buna rağmen

TSH düzeyinin yüksek olduğu klinik tablo ise subklinik hipotiroidi olarak tanımlanır. Patolojiye bağlı olarak zamanla tiroit hormon seviyelerinin düşmesi ve negatif geri bildirim mekanizmasının çalışmaması sonucu artan TSH düzeyi aşikar hipotiroidi olarak tanımlanır. Primer hipotiroidiyi ortaya çıkaran sebepler, otoimmün tiroidit (haşimoto tiroidit, primer idiyopatik tiroidit), iyatrojenik durumlar (cerrahi müdahaleler, radyoaktif iyot tedavisi-RAI, boyuna eksternal radyoterapi), konjenital hastalıklar, iyot eksikliği veya fazlalığı, subakut tiroidit, guatrojenler, periferde oluşan tiroit direnci olarak sayılabilir (İşgör, 2003).

Hipofizde TSH sentezi ve salınım eksikliğine bağlı olarak ise sekonder hipotiroidizm durumu gelişir. Sekonder hipotiroidizmi oluşturan sebepler arasında hipofiz tümörleri, infiltratif hastalıklar, enfeksiyonlar, hipofiz infarktı, immünolojik nedenler gösterilebilir.

Hipotalamik tirotropin salgılayıcı hormon (TRH) hormon salınımına bağlı olarak gelişen hipotiroidi türü ise tersiyer hipotiroidi olarak adlandırılır. Tersiyer hipotiroidi hipotalamus tümörü, hipotalamus infarktı, infiltratif hastalıklar ile gelişebilir. (İşgör, 2003).

Aşikar hipotiroidiye kıyasla subklinik hipotiroidi prevalansı daha yüksektir ve yaşla birlikte artış gösterir. Hipotiroidizmin kadınlarda görülme sıklığı daha yüksektir. Primer hipotiroidi tüm hipotiroidi vakalarının % 95'ini oluşturmaktadır (Martino ve diğerleri, 2000).

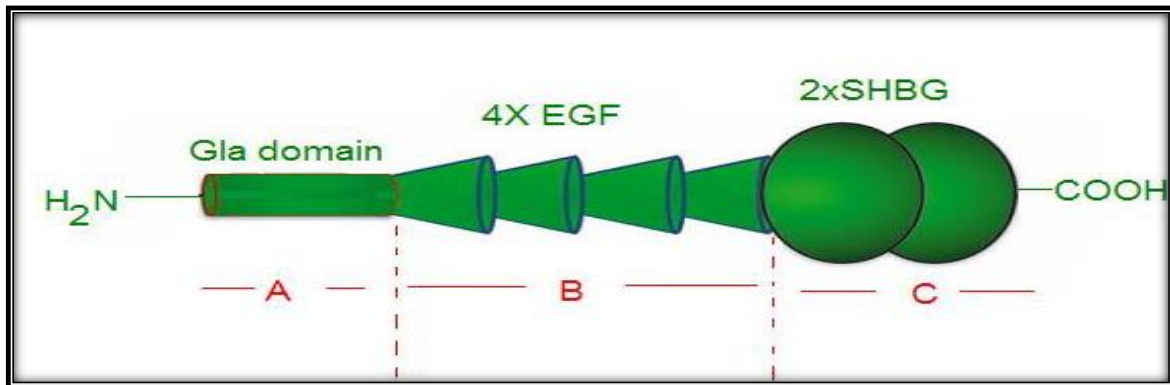
Laboratuvar ve diğer klinik bulguların yanı sıra; güçsüzlük, soğuk ve soluk cilt görünümü, göz kapağı ödemi, terlemede azalma ve üşüme, kalp hızında azalma, dispne, iştah azalması ve kilo alma, sinirlilik ve depresif ruh hali semptomları sıklıkla görülmektedir. (İşgör, 2003).

Hipotiroidizmde bazal metabolizma ve oksijen tüketimi yavaşlar. Bu hastalıklarda iştahsızlık ile birlikte kalori alımı azalmasına rağmen su ve tuz tutulumu ve yağ dokusunda birikmeye bağlı olarak kilo artışı gözlemlenir. Lipit yapım ve yıkım hızı yavaşlar, serum LDL seviyesi artar. Bununla birlikte serbest yağ asidi seviyesi normaldir (Wennlund, 1986).

2.2. Gas6

Growth Arrest Specific-6 (GAS6), plazma Vitamin K ailesine son eklenen proteinlerden biridir. Gas6, ilk defa 1988 yılında Schneider ve diğerleri (1988) tarafından büyümesi engellenmiş embriyonik fare fibroblastlarından klonlanmıştır. Plazma antikoagülan Protein S benzeri bir protein olarak 1993 yılında Manfioletti ve diğerlerinin (1993) yaptıkları çalışma ile karakterize edilmiştir. Gas6 ve Protein S yaklaşık % 42 oranında aynı amino asit yapısına sahip olmasına rağmen Gas6'nın antikoagülan özelliği yoktur (Salwa ve diğerleri, 2015). Daha sonra Tirozin Kinaz ailesinin alt ailesi olan TAM reseptörleri (Tyro-3, Axl, ve Mer) ile bağlantılı büyüme faktörüne sahip bir molekül olarak tanımlanmıştır (Hafizi ve Dahlback, 2006). Gas6/TAM sistemi, enflamasyonlu sitokin salınımı, kan pıhtılarının stabilizasyonu, hücre adezyonu, hücrenin devamlılığı ve proliferasyonu da dahil olmak üzere birçok işlevin düzenlenmesinde görev almaktadır (Godowski ve diğerleri, 1995; Nagata ve diğerleri, 1996; Bellosta ve diğerleri, 1997; Collett ve diğerleri, 2003).

Gas6, 75 kDa molekül ağırlığına sahip ve 678 aminoasitten oluşan K vitaminine bağlı proteindir. Vasküler düz kas hücreleri dâhil olmak üzere birçok hücre tipinde, mezenjiyal hücreler, endotel hücreleri, kemik iliği, stromal hücreleri, makrofajlar (Cosemans ve diğerleri, 2010; Nagai ve diğerleri, 2013) insan trombositleri ve plazmada bulunur (Angelillo ve diğerleri, 2001). Gas6, proteini başlıca üç bölgeden oluşmaktadır: A bölgesinde N-terminal uç ve 11 γ - karboksi glutamik asitten oluşan Gla bölgesi bulunur. B bölgesinde 4 epidermal büyüme faktörü vardır. C bölgesi ise 2 globular laminin G benzeri birimden oluşan steroid hormon bağlayıcı globulin benzeri bölgedir (Şekil 2.3.) (Villoutreix ve diğerleri, 1997).



Şekil 2.3. Gas6 proteini (Hafizi ve Dahlback, 2006).

Gla bölgesi serbest haldeki Ca^{2+} iyonlarını bağlayarak hücre içi ve hücre dışı alanlarda protein-protein ve hücre-protein zarı işlevlerinin düzenlenmesinde görev alır (Furie ve Furie, 1988). B bölgesinde her bir epidermal büyüme faktörü içinde bulunan asparajin ve aspartat amino asitleri, β -hidroksilasyona uğramıştır ve Ca^{2+} iyonlarının bölgeye bağlanmasında önemli bir role sahiptir (Manfioletti ve diğerleri, 1993). C bölgesi ise Gas6'nın tirozin kinaz reseptörlerine bağlandığı bölgedir (Mark ve diğerleri, 1996).

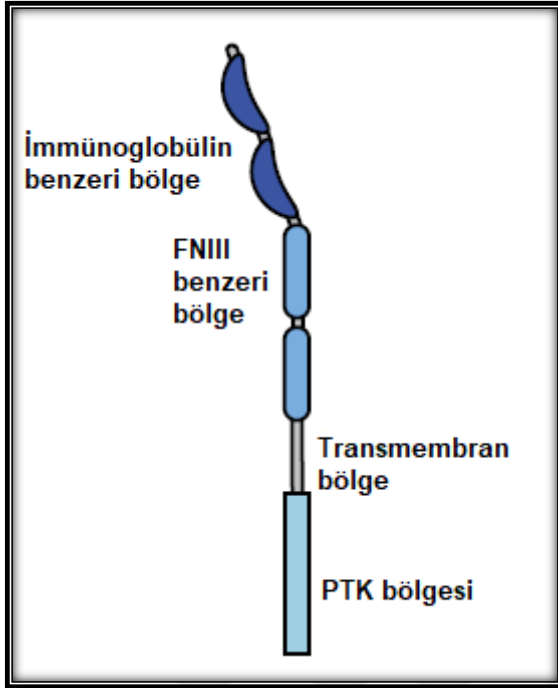
Gas6 başlıca endotel (Avanzi ve diğerleri, 1998), düz kas hücreleri (Nakano ve diğerleri, 1996), normal ve malign hematopoetik hücreler (Neubauer ve diğerleri, 1994), beyin dokusu (Prieto ve diğerleri, 1999) ve sertoli hücreleri (Chan ve diğerleri, 2000) gibi farklı dokularda sentezlenmektedir. Gas6, reseptör tirozin kinaz ailesinin alt ailesi olan Tyro, Axl ve Mer (TAM) reseptörlerinin ligandıdır. Gas6, fonksiyonlarını TAM reseptörleri üzerinden gerçekleştirir. Bunlar içerisinde üzerinde en çok çalışılan mekanizma Gas6/Axl sinyal yolağıdır. Canlılığın devamı (Melaragno ve diğerleri, 2004; van Ginkel ve diğerleri, 2004) hücre proliferasyonu (Stenhoff ve diğerleri, 2004; Sainaghi ve diğerleri, 2005) ve hücre göçünün aktifleştirilmesinde (Fridell ve diğerleri, 1998) Gas6/Axl sinyal yolağı önemli role sahiptir.

İnsanda birçok dokuda sentezlenen Gas6 proteininin birçok farklı hastalık türü ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Gas6'nın birçok kanser türünün yanı sıra nefrotoksik nefrit, romatoid artrit, kardiyovasküler hastalıklar, sistemik lupus eritematoz, preeklampsi, obezite, insulin duyarlılığı, inflamasyon, endotel disfonksiyon ve Tip 2 diyabet gibi birçok farklı hastalıkla ilişkili olduğuna dair çalışmalar yayınlanmıştır (Salwa ve diğerleri, 2014; Kuo ve diğerleri, 2014; Hung ve diğerleri, 2010; Stepan ve diğerleri, 2012). İnsanlarda plazma Gas6 düzeyinin aterosklerotik hastalığın teşhisi ve şiddetiyle ilgili bir belirteç olabileceği düşünülmektedir. Gas6 inhibisyonunun akut inflamasyonun hafifletilmesi ve plak rüptüründen sonra vasküler tıkanmanın engellenmesi için uygun tedavi hedefi olabileceği belirtilmektedir (Ekman ve diğerleri, 2010). Gas6/Axl sinyal yolağının ateroskleroz ve/veya restenoz lezyonlarının oluşumunda katkısı olduğu düşünülmektedir (Melaragno ve diğerleri, 1999). Bu sebeple hipotiroidizmde Gas6/Axl sinyal yolağının ateroskleroz oluşumu üzerindeki olası etkisi dikkat çekmektedir. Kritik ekstremité iskemisi olan hastalarda yapılan araştırmada, plazma Gas6 ve sAxl

(soluble Axl) konsantrasyonlarının kritik ekstremite iskemisinde görülen inflamasyon ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (Ekman ve diğerleri, 2010). Başka bir çalışmada dolaşımdaki Gas6 protein düzeylerinin aşırı kilolu ergenlerde adiposit ve inflamatuvar belirteçlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Hasiao ve diğerlerinin, 2013). Axl ve Gas6 aktivasyonu, tümör nekroz faktörü (TNF), interlökin 6 (IL-6) ve tip I interferonlar gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretilmesine yol açmaktadır (Ward, 2006). Diyabet hastalığında Gas6 ölçümünün yapıldığı çalışmalarda, Gas6 geninin Tip 2 diyabet ile ilişkili olduğu ve bu hastalık için aday bir duyarlılık geni olabileceği ortaya konmuştur (Spaans ve diğerleri, 2017). Ayrıca Gas6 ile obezite, insülin duyarlılığı, inflamasyon ve endotel fonksiyon bozukluğu arasında doğrudan ilişki olduğu ve bu sebeple plazma Gas6 konsantrasyonunun erken inflamasyon tespiti ve insülin direnci için potansiyel bir biyobelirteç olarak değerlendirilebileceği belirtilmiştir (Kuo ve diğerleri, 2014). Başka bir çalışmada plazma Gas6 seviyesi ile endotel fonksiyon bozukluğu biyobelirteci olan VCAM-1'in negatif ilişki gösterdiği ortaya konmuştur (Hung ve diğerleri, 2010).

2.3. Axl

Reseptör tirozin kinazlar (RTK'lar), sitoplazma ve hücre çekirdeğinde sinyal iletimini sağlayan transmembran proteinleridir. Bu fonksiyonları ile canlılığın devamı, büyüme, farklılaşma, yapışma ve hareketlilik dâhil olmak üzere normal hücresel süreçleri düzenlerler (Linger ve diğerleri, 2008). İnsan genomunda 58 adet tirozin kinaz reseptörü bulunur ve bunlar hücre dışı bölgedeki yapısal farklılıklarına ve kinaz aktivitelerine göre 20 alt gruba ayrılır (Robinson ve diğerleri, 2000). Reseptör tirozin kinazlar yapısında, iki N-terminalli etki alanı yapısı immünoglobulin benzeri alan, iki fibronektin III (FNIII) benzeri alan, bir tek geçişli transmembran alanı ve bir sitoplazmik protein tirozin kinazı (PTK) alanı içerir (Michele ve diğerleri, 2009). Reseptör tirozin kinaz (RTK) ailesinin 20 alt ailesinden birisi olan TAM reseptörleri Tyro3, Axl ve Mer reseptörleridir ve kısaca TAM reseptörleri olarak da adlandırılırlar. TAM reseptörleri için farklı isimlendirmeler mevcuttur. Tyro3 için; Brt (m), Dtk (m), Rse, Sky, Tif, Etk-2 (m), Rek (ch), Axl için; Ark (m), Ufo, Tyro-7 (r) ve Mer için; Eyk (ch), MerTK, Nyk, Tyro-12(r) isimleri de kullanılmaktadır (Linger ve diğerleri, 2008)

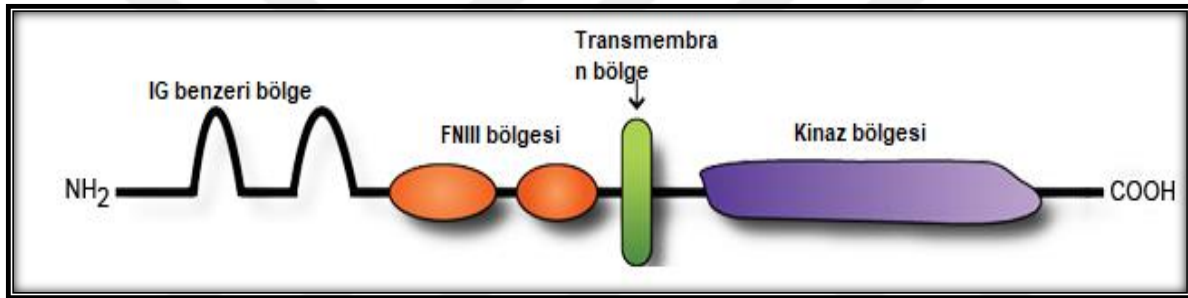


Şekil 2.4. Reseptör tirozin kinaz (RTK) yapısının şematik gösterimi (Michele ve diğerleri, 2009).

TAM reseptörleri ilk defa 1991 yılında Lai ve diğerlerinin (1991) yaptığı çalışmada klonlanmıştır. 1995 yılına kadar TAM reseptörlerinin fonksiyonlarını yerine getirirken yalnız işlev gördükleri düşünülmüş fakat daha sonraki çalışmalar ile Protein S ve Gas6 genlerinin TAM reseptörlerinin ligandları olduğu anlaşılmıştır (Lemke ve Rothlin, 2008).

TAM reseptörleri primer hemostaz ve koagülasyon üzerine etki eder ve hücre tipine bağlı olarak antienflamatuar ve proenflamatuar etki göstermektedir (van der Meer ve diğerleri, 2014). Eferositoz olarak da bilinen apoptotik hücrelerin fagositozunu artırmak TAM reseptörlerinin önemli bir antienflamatuar mekanizmasıdır (Vandivier ve diğerleri, 2006). TAM reseptörlerinin üreme, vasküler sistem ve sinir sistemi ile birlikte immün sistemde önemli işlevlerinin olduğu yönünde çalışmalar vardır. Lu ve diğerlerinin (2001) yaptığı çalışmada immün yanıt için TAM reseptörlerinin önemi ortaya çıkarılmıştır. TAM reseptörlerinin sinyal iletim süreci üç aşamada gerçekleşmektedir. Birinci aşama ligandın N terminal bölgeden reseptöre bağlanması, ikinci aşama reseptörün oligomerizasyonu veya dimerizasyonu ve üçüncü aşamada sitoplazma içinde otofosforilasyon ile reseptörün aktif hale geçmesidir (Michele ve diğerleri, 2009).

Axl reseptörü ilk olarak 1991 yılında Liu ve diğerlerinin kronik miyeloid lösemili hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada izole edilmiştir (Liu ve diğerleri, 1988). Axl kısaltması O'Bryan ve diğerleri (1991) tarafından kontrol edilemeyen anlamına gelen Yunanca "anaxelekto" kelimesinden türetilmiştir. Axl geni kromozom 19 üzerinde kodlanmıştır. Glikolize olduğunda 140 kDa ağırlığındadır (Axelrod ve Pienta, 2014) ve yapısında 894 adet amino asit bulunur (O'Bryan ve diğerleri, 1991). Diğer TAM reseptörlerinde olduğu gibi Axl'de de ligand bağlanması için iki Ig-benzeri alan ve iki fibronektin III alanından oluşan ortak hücre dışı yapı vardır (Şekil 2.5.). Axl ve Mer'in her ikisinin, transmembran alanlarının hemen dışındaki proteaz bölünmesiyle çözülebilen hücre dışı fragmanları verdikleri gösterilmiştir. Bu durum Tyro3 için bugüne kadar kanıtlanmamıştır (Axelrod ve Pienta, 2014).



Şekil 2.5. Axl reseptörü (<http://atlasgeneticsoncology.org>)

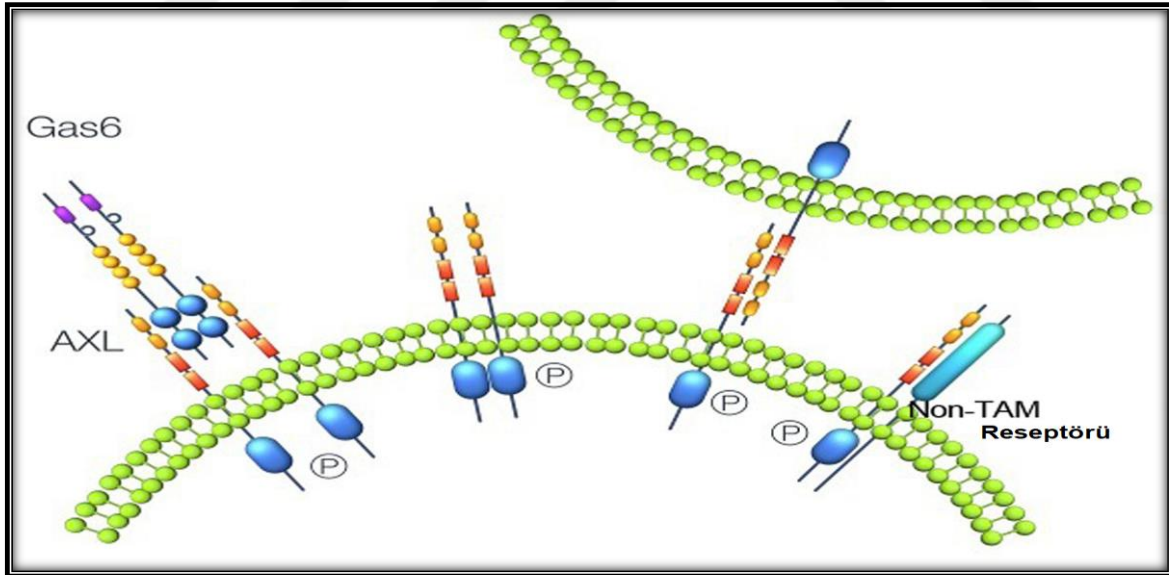
Axl geni üzerinde bugüne kadar yapılan klinik çalışmalar çoğunlukla çeşitli kanser türleri ve bunların tedavilerine terapötik bir hedef olduğu konularında yoğunlaşmıştır. Mide kanseri üzerinde yapılan klinik çalışmada Axl ve Mer kinazları arasında işbirliğine dayalı bir ilişki olduğu ve Axl'nin mide kanseri ilerlemesinde ve metastazında önemli bir rol oynadığı ortaya konmuştur (Wu ve diğerleri, 2002). Akciğer kanserinde tirozin kinaz reseptörlerinin ekspresyonu ve hücre adezyonu ilişkisi üzerinde yapılan çalışmada Axl ekspresyonunun, hücre adezyonunun bir sonucu olduğu ve kanser hücrelerinde muhtemelen farklılaşmayı etkilediği gözlemlenmiştir (Wimmel ve diğerleri, 2001). Tiroid kanseri üzerine yapılan araştırmada Axl ile birlikte Gas6 sinyal yolağının tiroid kanseri için yeni bir büyüme faktörü olabileceği belirtilmiştir (Tanaka ve diğerleri, 1998). Başka bir çalışmada Axl inhibitörlerinin kanser vakalarında yeni bir terapötik ajan olabileceği ortaya konmuştur (Shen ve diğerleri, 2018). Doğal bağışıklığın erken hipertansiyonda böbrek fonksiyon bozukluğu için çok önemli bir etken olduğu ve Axl'nin immün sistem hücreleri için düzenleyici role sahip olabileceği ileri

sürülmüştür (Batchu ve diğerleri, 2018). Zika virüs enfeksiyonunda, zika virüsünün enfeksiyon oluşturabilmesi için Axl proteinine ihtiyaç duyduğu belirlenmiştir (Persaud ve diğerleri, 2018). Kardiyovasküler sistem hastalıkları üzerine yapılan çalışmada diğer TAM reseptörleri ile birlikte Axl'nin de, kardiyovasküler patolojinin birçok yönünü, hem vaskülatör hem de bağışıklık sisteminin hücreleri üzerindeki farklı etkileriyle etkileme kabiliyetine sahip olduğu ortaya konmuştur (McShane ve diğerleri, 2019).

2.4. Gas6/Axl Sinyal Yolağı

Gas6/Axl sinyal yolağı, birçok hücresel fonksiyonun gerçekleştirilmesinde görev almaktadır. Axl sinyalinin migrasyon, antiapoptoz, invazyon, hücre adezyonu ve proliferasyon mekanizmalarında farklı rolleri vardır (Linger ve diğerleri, 2008).

Axl, ligand bağımlı dimerizasyon (temel olarak Gas-6 ile aktive olur), liganddan bağımsız dimerizasyon, iki monomer arasındaki etkileşim komşu hücrelerde ve heteromerik dimerizasyonda TAM olmayan bir reseptör olmak üzere 4 farklı mekanizma ile aktifleşebilmektedir (Şekil 2.6.) (Schmidt ve diğerleri, 2012).

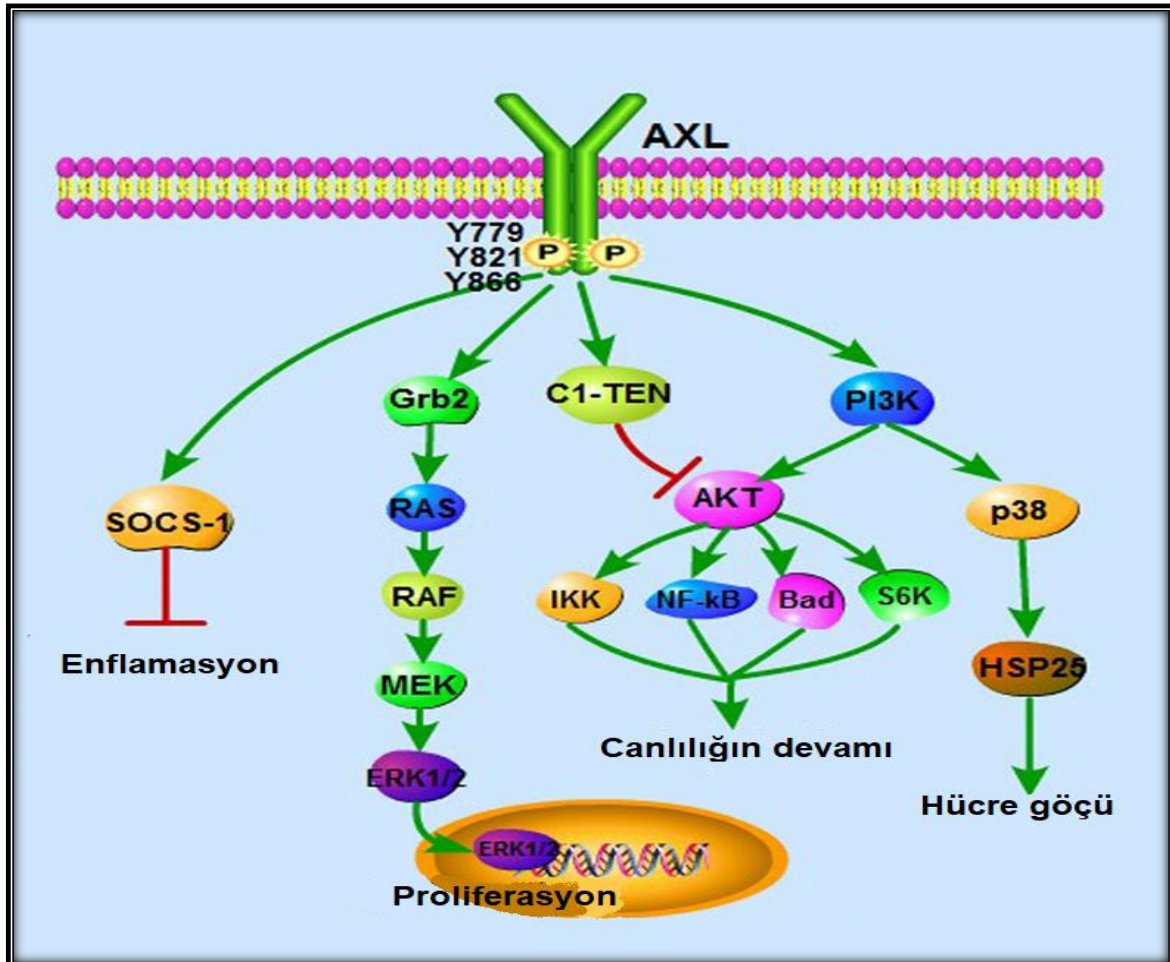


Şekil 2.6. Axl geninin farklı mekanizmalar ile aktivasyonu (Schmidt ve diğerleri, 2012).

Gas6/Axl hücre içi sinyalleri uyararak trombosit agregasyonu ve granülasyonunda düzenleyici etki göstermektedir (Gould ve diğerleri, 2005). Gas6/Axl sinyalizasyonun yaralanmalarda biyolojik bir sinyal oluşturduğunu gözlemlemiştir (Cavet ve diğerleri, 2008). Gas6/Axl sinyal yolu düz kas hücreleri ve NIH/3T3

fibroblastlarında antiapoptotik ve mitojenik cevap oluşturmaktadır (Goruppi ve diğerleri, 1997)

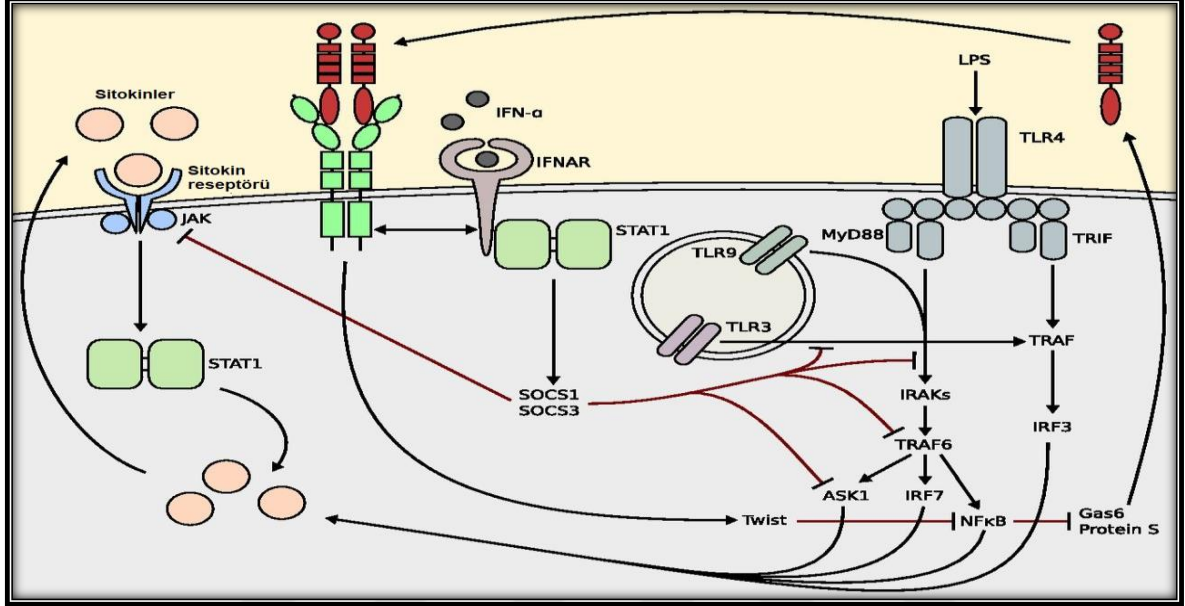
Gas6, TAM reseptörlerine farklı afinite seviyelerinde bağlanmaktadır. Sıralama $Axl \geq Tyro3 > Mer$ şeklindedir. Gas6'nın fonksiyonları, TAM reseptörlerinin aktivasyonunun etkileri ile sınırlı gibi görünmektedir (van der Meer ve diğerleri, 2014).



Şekil-2.7. Axl'nin farklı sinyal yolları ile farklı etki mekanizmaları (Schmidt ve diğerleri, 2012).

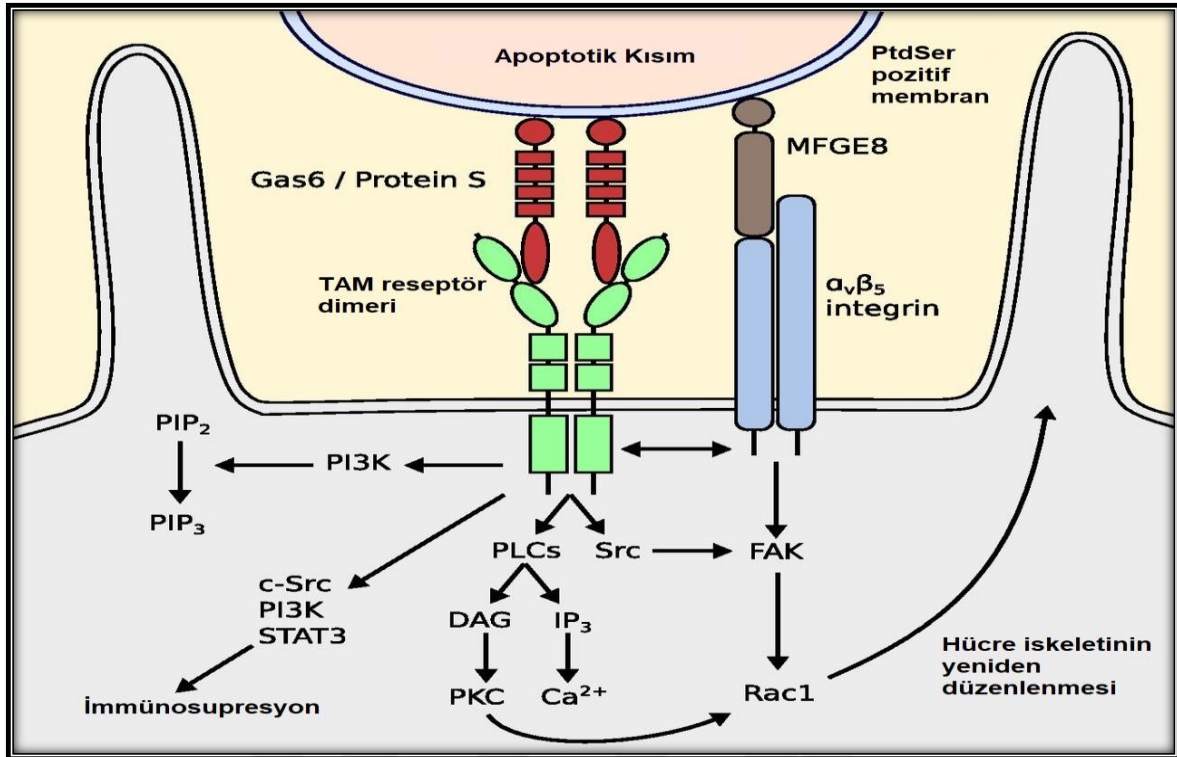
Enflamasyonda TAM reseptörlerinin Gas6 tarafından aktivasyonu, pro-enflamatuvar endotel hücre (EC) aktivasyonunu artırır, vasküler hücre yapışma molekülü-1 (VCAM-1) ve hücreler arası yapışma molekülü-1'in (ICAM-1) ekspresyonuna yol açar (Şekil 2.8). Trombositlerde ve EC'lerde TAM reseptörü fosforilasyonu, P-selektinin ekspresyonunun artmasına neden olur. Lökositler üzerindeki P-selektin glikoprotein ligand-1, P-selektine bağlanır. Yapışma moleküllerinin gelişmiş ifadesi, trombositlerin ve lökositlerin EC'ler ve birbirlerine

sekestrasyonunu indükler. Böylelikle, TAM reseptörleri lökosit ekstravazasyonunu, enflamasyonunu ve trombositlerin endotel hücrelere yapışmasını destekler. Aterosklerotik damarlarda protein S seviyeleri artmaktadır (van der Meer ve diğerleri, 2014).



Şekil 2.8. Enflamasyonda TAM reseptörlerinin Gas6 ile aktivasyonu (van der Meer ve diğerleri, 2014).

Diğer bir önemli antienflamasyon mekanizması ise TAM reseptörlerinin, apoptotik hücrelerin fagositozunu artırmasıdır (Şekil 2.9). Gas6 ve protein S, N-terminal GLA alanı (γ-karboksiglutamik alan) ile fosfatidilserin-pozitif kısımlara bağlanır. C-terminali makrofajlardaki Mer'e ve dendritik hücrelerde Axl ve Tyro3'e bağlanır ve hücre içi kinazı fosforile olur. Sinyal oluşum basamakları hala tam olarak aydınlatılmış olmamakla birlikte çeşitli sinyal moleküllerinin PI3K, fosfolipaz C2, Rac1, Src ailesi kinazlar ve αvβ5 integrin gibi enflamasyonla alakalı olduğu gösterilmiştir. Rac1, hücre iskeletinin yeniden düzenlemeden sorumludur. Kan-beyin bariyeri bütünlüğünün korunması, aynı zamanda beyin endotelinin Rac1 tarafından hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesi ile de meydana gelir. Bunun protein S'nin Tyro3'e bağlanmasıyla sağlanabileceği gösterilmiştir.



Şekil 2.9. Gas6/Axl sinyal yolağının apoptotik hücrelerin aktivasyonundaki fonksiyonu (van der Meer ve diğerleri, 2014).

TAM reseptörlerinden özellikle Axl ile kanser arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır. TAM reseptörü ve ligand ekspresyonunu çeşitli kanser türlerinde araştıran birçok makale ortaya çıkmıştır. Genel olarak, bu çalışmalar Axl, Mer, Tyro3 ve / veya Gas6'nın aşırı ekspresyonu veya up-regülasyonunu bildirmişlerdir. Lösemilerde TAM sinyal bileşenlerinin yüksek ekspresyon gösterdiği bildirilmiştir.

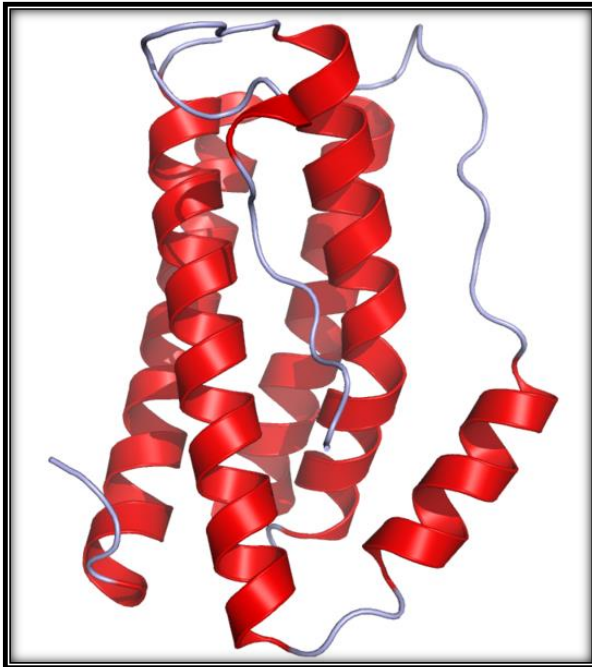
Ayrıca glioma, kolorektal karsinom, meme kanseri, gastrointestinal stromal tümör, hepatoselüler karsinom, melanom, pankreas adenokarsinoma, prostat kanseri ve tiroid kanseri üzerine yapılmış çalışmalar bulunmaktadır (Lemke, 2013; Hutterer ve diğerleri, 2008; Berclaz ve diğerleri, 2001).

Gas / Axl sinyal yolağı, kan damarı bütünlüğünün ve geçirgenliğinin homeostatik düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Axl ve Tyro3 bu endotelleri çevreleyen vasküler düz kas hücreleri tarafından da eksprese edilir ve Gas6 ve Pros1 hem in vitro hem de in vivo olarak bu hücreler üzerinde güçlü trofik etkilere sahiptir. PI3 kinaz/Akt yolu düz kasta TAM sinyal oluşumunun anahtar efektörü olarak gösterilmiştir (Lemke, 2013)

2.5. IL-6

Sitokinler; uyarılmış lenfositler, makrofajlar ve monositler ile bazı somatik hücreler tarafından salınımı yapılan 20-30 kDa molekül ağırlığına sahip, enflamatuvar yanıtı katılan hücrelerin etkinliğini artıran, peptid veya glikoprotein yapılı maddelerdir. Sitokinler başlıca; enflamasyon, hücre büyümesi, iyileşme ve yaralanmalara karşı enflamatuvar olayları ve bağışıklık mekanizmalarını düzenleyen moleküllerdir (Akdoğan ve Yöntem, 2018). Sitokinlerin yapıları hormonlara benzemekle birlikte hormon değildirler (Nororiha ve diğerleri, 1995).

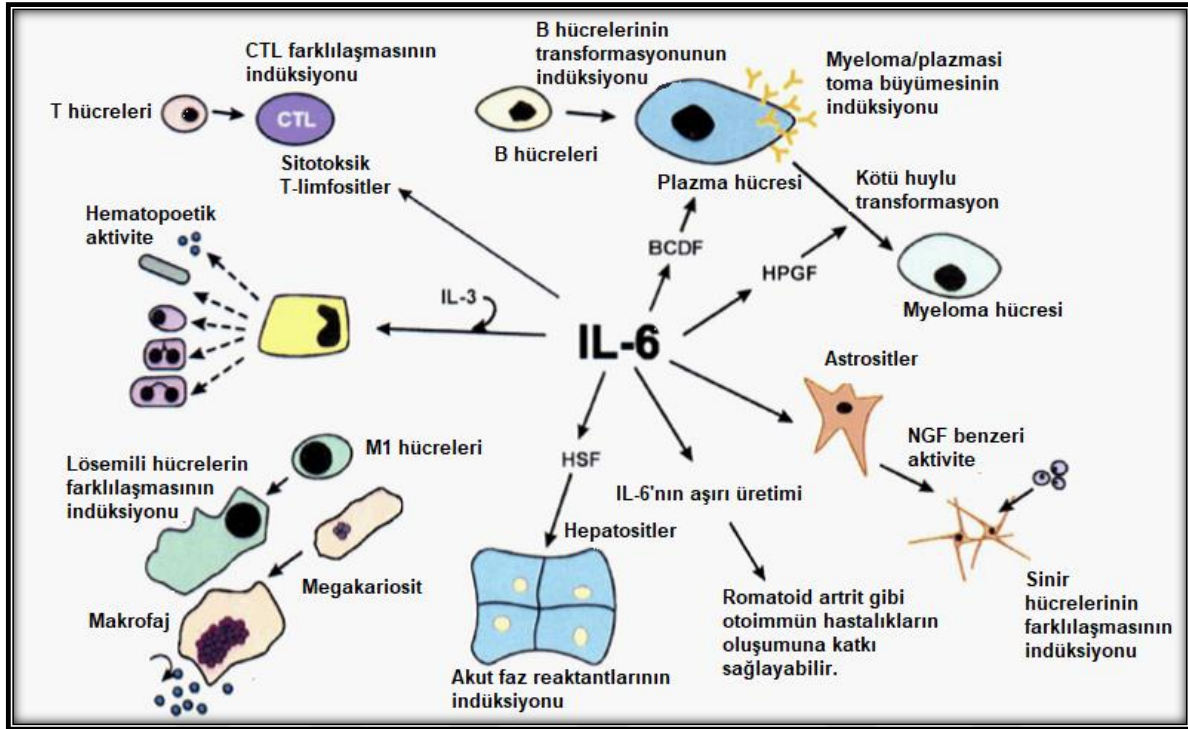
Sitokinler, üretildikleri kaynağa ve fonksiyonlarına göre farklı şekillerde sınıflandırılırlar. Fonksiyonlarına göre yapılan sınıflandırmada interferonlar, tümör nekroz faktör (TNF), interlökin-1 (IL-1) ve interlökin 6 (IL-6) temel proinflamatuvar sitokinler grubundadır. IL-6; 22-27 kDa molekül ağırlığına sahip, dörtlü alfa heliks yapılı, makrofajlardan, adipositlerden, aktive olmuş T ve B hücrelerinden, fibroblastlardan ve endotel hücrelerden salgılanan protein yapılı bir moleküldür (Şekil 2.10) (Kishimoto, 2010). İnsanda 7p21 kromozomu üzerinde kodlanmıştır (Simpson ve diğerleri, 1999).



Şekil 2.10. IL-6 proteini kristal yapısı (Somers ve diğerleri, 1997).

IL-6, çok çeşitli immün ve hematopoetik aktiviteler ve akut faz yanıtını indükleme potansiyeli nedeniyle immün sistem savunmasında önemli rol oynayan çok işlevli bir sitokindir (Şekil 2.11). IL-6'nın aşırı ekspresyonu, multipl miyelom, romatoid

artrit, Castleman hastalığı, sedef hastalığı ve menopoz sonrası osteoporoz da dâhil olmak üzere bir dizi hastalığın patolojisinde gösterilmiştir (Simpson ve diğerleri, 1999).



Şekil 2.11. IL-6 proteininin biyolojik aktiviteleri (Simpson ve diğerleri, 1999)

IL-6 sinyal iletimi; hücre zarına bağlı IL-6 molekülü reseptörü (IL-6R) veya çözünür şekildeki IL-6R'e bağlanarak gerçekleşmektedir. Membrana bağlı glikoprotein 130 (gp130) molekülü, IL-6 molekülünün reseptörüne bağlanmasından sonra sinyal iletim mekanizmasında önemli rol oynamaktadır. Hücre içine sinyal iletimi yalnızca gp130'u eksprese eden hücrelerin marifetiyle gerçekleşir. Birçok biyolojik aktivitenin oluşumu ve gen aktivasyonu bu hücre içi sinyal iletim mekanizmasının sayesinde gerçekleşmektedir (Friedman ve diğerleri, 2003).

IL-6'nın en dikkat çekici sistemik fonksiyonu C-reaktif protein (CRP) başta olmak üzere akut faz proteinleri üzerindedir. IL-6 hepatositlerin stimülasyonu yoluyla akut faz proteinlerinin sentezinde görevlidir. IL-6, IL-8, interferon gama, TNF-alfa, TGF- β , IL-1 β ve IL-10 inflamasyonla ilişkili olduğu ortaya konmuş olan başlıca sitokinlerdir (Brynskov ve diğerleri, 1989).

Guatrlı hastalar üzerine yapılan bir çalışmada IL-2, IL-6 ve TGF- β ekspresyonunun, özellikle hipertiroidizmin klinik belirtilerine sahip yaşlı hastalarda

hipertiroidi ile birlikte seyreden guatrın teşhisinde büyük öneme sahip olduğu belirlenmiştir (Zhang ve diğerleri, 2017).

Tiroid kanserli hastalar üzerinde yapılan çalışmada serum IL-6 seviyesi ile leptin, adiponektin, chemerin, IL-6, D vitamini ve tümör büyüklüğü ile serum konsantrasyonları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Warakomski ve diğerleri, 2018).

Tiroid kanseri üzerine yapılan başka bir araştırmada sağlıklı bireylere kıyasla, tiroid kanserli hastalarda ve PTK (papiller tiroid kanseri) olan hastalarda serum IL-6 seviyesi anlamlı derecede yüksek olduğu ve PTK (papiller tiroid kanseri) hastalarında serum IL-6 düzeyinin tiroid kanseri olan hastalara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (Kobawala ve diğerleri, 2016).

Prostat kanserli hastalar üzerinde yapılan çalışmada serum IL-6 seviyesinin prostat kanseri için önemli bir prognostik faktör olabileceği ileri sürülmüştür (Nakashima ve diğerleri, 2000) .

Monoklonal MGUS'li hastalar üzerinde yapılan çalışmada IL-6 düzeylerinin çoğunlukla normal veya düşük olduğu ve monoklonal gamopatilerden (MGUS) ayırımı ve prognozunun tayininde IL-6 ölçümünün dikkat çekici sonuçlar ortaya çıkardığı bulunmuştur (Moore ve diğerleri, 2012).

Meme kanseri üzerine yapılan çalışmada myelomalı hastaların büyük bir kısmında IL-6 seviyelerinin yüksek olduğu ve hastalığının aktivitesi yaşam süresi ve proliferasyon indeksi arasında belirgin bir ilişki olduğu ortaya konmuştur (Velázquez ve diğerleri (2015).

Meme kanserli hastalar üzerine yapılan başka bir çalışmada sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında hastaların IL-6, IL-8 ve IL-10 serum konsantrasyonlarının daha yüksek olduğunu bulunmuştur (Kozlowski ve diğerleri, 2003).

2.6. Oksidatif Stres ve Serbest Radikaller

Serbest radikaller, canlı hücrelerde normal metabolizma faaliyetleri sonucu veya kanserojen bileşikler ve iyonlaştırıcı radyasyonlar gibi ekzojen kaynaklar tarafından üretilmektedirler (Halliwell ve Gutteridge, 1999). Serbest radikaller bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron bulunduran atom veya moleküllerdir ve bu

elektronların varlığı yüzünden kimyasal yönden oldukça aktiftirler. Bu aktiflikleri sebebiyle hücre içi ve dışında gerçekleşen normal fizyolojik reaksiyonları etkilemektedirler. Serbest radikallerin kaynakları esas olarak iki şekildedir.

- Ekzojen kaynaklar: Bunlar metabolizma tarafından üretilmeyen ve vücuda dışarıdan giren veya dış etkiler ile oluşan serbest radikallerdir. Ksenobiyotikler, fotokimyasal hava kirliliği, hiperoksitler, pestisitler, sigara, solventler, anestezikler, aromatik hidrokarbonlar, X ve gama ışınları ve bazı ilaçlar bu kaynak türüne örnek verilebilir.

- Endojen kaynaklar: Metabolizmada gerçekleşen reaksiyonlar sonucu doğal olarak oluşan serbest radikallerdir. Bunlar; solunum zincirinde mitokondride, prostaglandin sentesinde hücre zarında, detoksikasyon reaksiyonlarında sitokrom P450'de ve fagositoz olayında aktif lökositlerde üretilmektedirler (Şensen ve diğerleri, 1999).

Serbest radikaller reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (RNS) olmak üzere başlıca iki gruba ayrılır (Çizelge 2.1) (Valko ve diğerleri, 2007). Serbest radikaller veya daha genel olarak ROS ile birlikte RNS normal hücrel metabolizmanın ürünleridir. ROS ve RNS, yaşamsal sistemlerde faydalı ve zararlı olmak üzere ikili karaktere sahiptirler (Valko ve diğerleri, 2006). Düşük ve orta düzeyde konsantrasyonda bulaşıcı antijenlere karşı savunmaya yardımcı olmak ve bir dizi hücrel sinyal iletim sisteminde görev almaları ile mitojenik yanıtın indüksiyonunda işlev görmeleri faydalı yönleri arasında gösterilebilir. Potansiyel biyolojik hasarlara sebep olan oksidatif ve nitrodatif strese yol açmaları ise zararlı etkilerinin temelini oluşturmaktadır (Valko ve diğerleri, 2001).

Çizelge 2.1. Reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (RNS)
(Büyüksulu ve Yiğitbaşı, 2015)

Radikaller		Radikal Olmayanlar	
Hidroksil	$\text{HO}^\bullet$	Hidrojen peroksit	H_2O_2
Alkoksil	$\text{RO}^\bullet$	Singlet oksijen	$^1\text{O}_2$
Peroksil	$\text{ROO}^\bullet$	Ozon	O_3
Süperoksit	$\text{O}_2^\bullet$	Hipoklorit asit	HOCl
Nitrik oksit	$\text{NO}^\bullet$	Lipit hidroperoksit	LOOH
Azot dioksit	NO_2	Peroksinitrit	ONOO

Oksidatif ve nitrozatif stres temel olarak bir yandan ROS ve RNS'nin aşırı üretimine sebep olurken diğer taraftan enzimatik veya enzimatik olmayan antioksidanlarda eksikliğe sebep olmaktadır. Başka bir deyişle, oksidatif stres, metabolik reaksiyonlarda oksijen kullanımı ve pro-oksidatif/antioksidatif dengenin bozulması ile ortaya çıkmaktadır. Oksidatif stres, hücrel lipitlere ve proteinlere zarar verir veya DNA'nın normal işlevini inhibe etmektedir. Bu sebeple, oksidatif stres birçok insanda özellikle yaşlanma ile birlikte ortaya çıkan hastalıkların oluşumunda etkilidir. Faydalı ve zararlı etkilerin üzerinde kurulduğu bu hassas denge canlılığın devamı için son derece önemlidir ve redoks regülasyonu adı verilen bir mekanizma ile düzenlenmektedir. Redoks regülasyonu yaşamsal olarak büyük öneme sahiptir ve hücre içinde "redoks homeostazi" ile kontrol edilir (Droge, 2002).

Serbest radikaller başlıca beş temel mekanizma ile oluşur. Bunlardan birincisi, atmosferik oksijen tarafından katalizlenen tipik bir serbest radikal zincir reaksiyonu olan otooksidasyondur. Serbest radikallerin oksijenle reaksiyonu oldukça hızlı gerçekleşir. Çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) ve fosfolipidler otooksidasyona oldukça eğilimlidirler (Navar, 1996). İkinci mekanizma geçiş metal iyonlarının etkisi ile oluşur. Bu mekanizmada demir ve bakır gibi geçiş metal iyonları canlı sistemlerde serbest radikal oluşumuna sebep olan güçlü birer oksidatif katalizör olarak görev yapmaktadırlar (Halliwell ve Gutheridge, 1990). Diyabet, Katarakt ve ateroskleroz gibi patolojik hastalıklarda metal iyonlarının serbest ve hasar verici şekilde bulunduğu dair güçlü tespitler yapılmıştır (Lavelli ve diğerleri, 2000). Serbest radikal oluşumuna sebep olan üçüncü mekanizma süperoksit anyonu oluşumuna sebep olan elektron transfer süreçlerini düzenleyen fotooksidasyon olayıdır (Foote, 1985). Dördüncü mekanizma, lipoksigenaz, siklooksigenaz, ksantin oksidaz, miyeloperoksidaz ve sitokrom P-450 gibi birçok enzimin aktivitesinin bir sonucu olarak reaktif oksijen türlerinin üretimidir (Meydani, 2001). Beşinci mekanizma halojenlenmiş hidrokarbonların varlığıdır. Kirletilmiş içme sularında bulunan halojenlenmiş hidrokarbonlar, azot oksitleri, karbontetraklorür (CCl_4) ve bromotriklorometan ($CBrCl_3$) gibi hidrokarbonların oksidatif stresin oluşumu üzerinde başlatıcı etkisi olduğu ortaya konmuştur (Chen ve Tappel, 1996).

Süperoksit radikali aerobik hücrelerde, mitokondri, kloroplast ve endoplazmik retikulum gibi organeller içerisinde gerçekleşen elektron transport zincirinde ksantin oksidaz gibi flavoenzimlerce katalizlenen mekanizmalarda O_2 molekülünün bir elektron alması ile oluşmaktadır. Ayrıca indirgenmiş geçiş metallerinin otooksidasyonu sonucu ile de oluşabilmektedir (Valko ve diğerleri, 2005). Süperoksit radikali hem yükseltgeyici hem de indirgeyici olarak işlev görmektedir. Süperoksit radikali güçlü indirgeyici etkisi ile sitkrom-c ve ferrik-EDTA gibi demir komplekslerini indirgeyebilir. Asıl indirgeyici etkisini hidrojen peroksit kaynağı olması ve geçiş metallerinin iyonlarını indirgemesi ile göstermektedir. Ayrıca nitrik oksit (NO) ile reaksiyonu sonucu radikal olmayan peroksinitrit oluşmaktadır. Süperoksit radikalının hücre membranından geçişi zordur. Membran üzerindeki fosfolipidlerin karbonil gruplarına nükleofilik etki yaparak membranın zarar görmesine sebep olmaktadır (Sheng ve diğerleri, 2014).

Hidrojen Peroksit (H_2O_2), serbest radikal olmamasına rağmen reaktif oksijen türleri arasında yer almaktadır. Hücre yapısında bulunan ürat oksidaz, glukoz oksidaz ve D-aminoasit oksidaz gibi birçok enzim iki elektronunu oksijene transfer ederek hidrojen peroksit molekülünü oluşturulur. H_2O_2 , Fe^{2+} veya diğer geçiş metallerinin ve O_2^- varlığında (Haber-Weiss reaksiyonu) en güçlü radikal olan hidroksil radikalini ($OH\bullet$) oluşturur. H_2O_2 , yağda çözünür özelliktedir ve Fe^{+2} içerikli hücresel membranlarda hasara sebep olmaktadır (Jomova ve Valko, 2011).

Hidroksil radikali ($OH\bullet$), geçiş metalleri varlığında hidrojen peroksidin indirgenmesi ile oluşan, reaktivliği yüksek, in vivo oluşan, yarılanma ömrü 9-10 saniye olan bir reaktif oksijen türüdür ve reaktif oksijen türleri arasında en etkini olarak kabul edilmektedir (Ayala ve diğerleri, 2014). Hücre içinde demir ve bakır elementlerinin dahil olduğu redoks reaksiyonları ile yakından ilişkilidir. Hücre içinde demir iyonlarının hidrojen peroksit ile reaksiyonu sonucu oluşmaktadır (Fenton reaksiyonu). Hidroksil radikali Haber-Weiss reaksiyonu ve suyun UV ışına maruz kalması sonucu da üretilmektedir. Özellikle tiyoller ve yağ asitleri ile reaksiyona girerek bu moleküllerden bir proton kopararak tiyil radikalleri ($RS\bullet$), karbon merkezli organik radikalleri ($R\bullet$), organik peroksitler ($RCOO\bullet$) gibi yeni radikallerin oluşmasına ve oksidatif hasara sebep olmaktadır (Yin ve diğerleri, 2011).

Reaktif azot türlerinin aşırı üretimi ile oluşan nitrozatif stres (Klat ve Lamas, 2000) sistemdeki reaktif azot türlerinin aşırı üretilmesi, sistemin onları etkisizleştirme ve elimine etme kabiliyetini aştığı durumlarda ortaya çıkabilmektedir. Nitrozatif stres, proteinlerin yapısını değiştirebilecek ve böylece normal fonksiyonlarını engelleyebilecek nitrozilasyon reaksiyonlarına neden olabilmektedir. Bağışıklık sisteminin hücreleri, enflamasyonda tetiklenen oksidatif patlama ile hem süperoksit anyon hem de nitrik oksit üretir. Bu koşullar altında, nitrik oksit ve süperoksit anyonu, DNA hasarına ve lipid oksidasyonuna neden olabilecek güçlü bir oksitleyici ajan olan peroksinitrit anyonunun (ONOO^-) önemli miktarlarda üretilmesi için birlikte reaksiyona girebilmektedirler (Carr ve diğerleri, 2000).

Yüksek konsantrasyonlarda ROS'un varlığı, hücre yapılarına, nükleik asitlere, lipitlere ve proteinlere zarar veren mekanizmaların önemli bileşenlerinden olmaktadır (Valko ve diğerleri, 2006). $\text{OH}^\bullet$ 'ın, DNA molekülünün tüm bileşenleri ile reaksiyona girdiği, hem pürin hem de pirimidin bazlarına ve ayrıca deoksiriboz yapısına zarar verdiği bilinmektedir. En kapsamlı araştırılan DNA hasarı 8-OH-G'nin oluşumudur. Bu oksidatif hasar olaylarından kaynaklanan genetik materyalin kalıcı modifikasyonu, mutajenez, karsinogenez ve yaşlanma ile ilgili ilk basamak olarak tanımlanmaktadır (Halliwell ve Gutheridge, 1999). Metal kaynaklı ROS türleri, sadece DNA'ya değil, aynı zamanda oksidasyona aşırı derecede duyarlı olan fosfolipid kalıntıları olan çoklu doymamış yağ asitlerinin de olduğu diğer hücresel bileşenlere hasar verirler (Siems ve diğerleri, 1995).

Reaktif oksijen türleri, biyolojik membranlarda PUFA'yı yükseltgeyerek lipid peroksidasyonu adı verilen hücresel hasara sebep olurlar (Gupta ve diğerleri, 2014). Lipit peroksidasyonu, memeli hücre zarlarında bulunan PUFA'nın reaktif oksijen türleri tarafından alkoller, aldehitler, peroksitler, etan, hidroksi yağ asitleri, malondialdehit (MDA) ve pentan gibi çeşitli ürünlere dönüştürülmesi tepkimesidir (Ayala ve diğerleri, 2014). Yağ asitlerinin peroksidasyonu zincir reaksiyonlar şeklinde devam eder ve hücresel hasar oluşumunun başlıca sebeplerindendir (Repetto ve diğerleri, 2012).

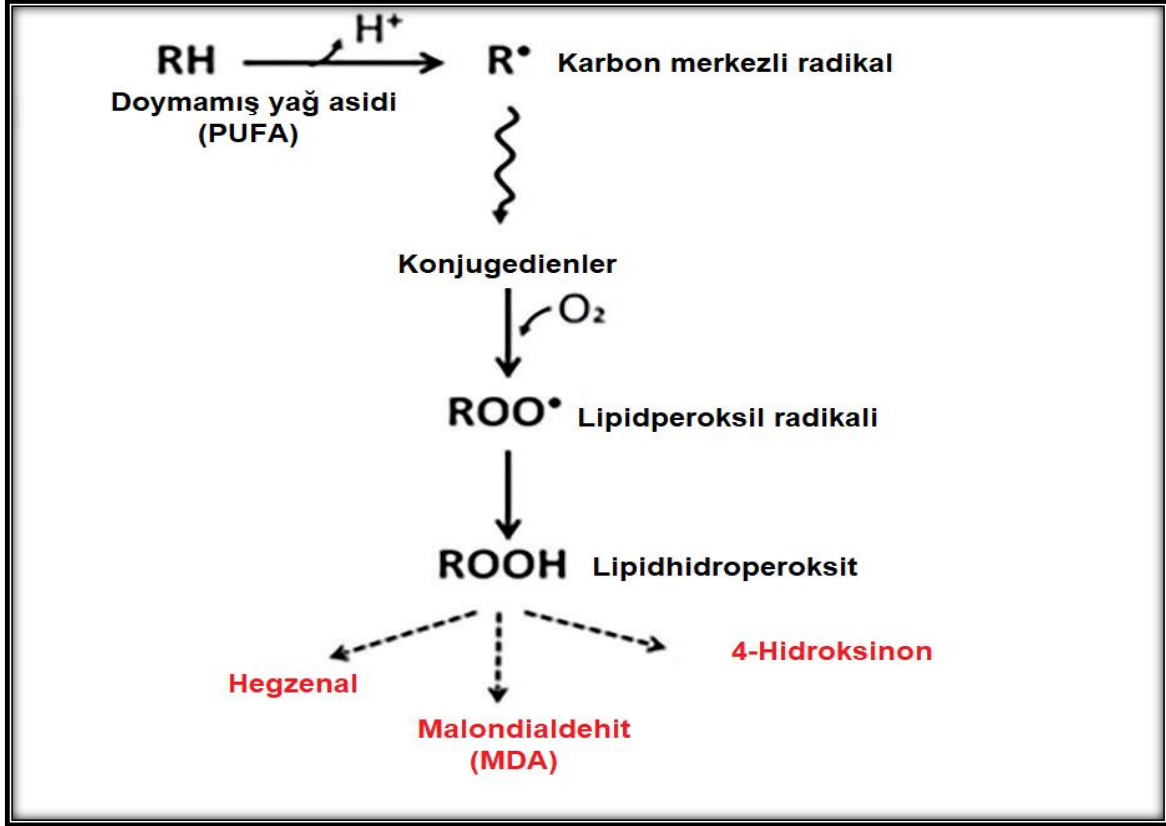
Hücre dışında oluşan serbest radikallerin hücre içine geçebilmesi için plazma zarını geçmeleri gereklidir. Bu şekilde, lipid yapılı plazma zarı serbest radikaller için potansiyel bir hedef haline gelmektedir. Oksijen molekülünün lipitlere bağlanma

afinitesi yüksektir. Hemoglobinden ayrılan oksijen molekülü plazma lipoproteinleri üzerinde veya eritrosit lipitlerinde çözünür. Yağ asitleri üzerindeki çift bağlar oksijen molekülü için bağlanma noktası oluşturur ve bu şekilde lipid yapısı peroksidasyona uğrar (Wong ve diğerleri, 2007).

Lipid peroksidasyonu metabolizmada enzimatik ve enzimatik olmayan olmak üzere iki şekilde gerçekleşir. Fakat her iki durumda da, lipid molekülü, lipid radikali oluşturacak şekilde oksitlenmektedir. Enzimatik olmayan lipid peroksidasyon reaksiyonlarının başlatıcıları esas olarak oksidatif zincir reaksiyonlarını başlatan hidroksil ve hidroperoksil radikalleridir. Peroksidasyon reaksiyonlarında reaktif oksijen türleri için hedef olan en hassas moleküller aralarında araşidonik, linoleik, linolenik, eikosapentaenoik asidin içinde olduğu PUFA'lar içeren membran fosfolipidleri ve dokoheksaenoik asitlerdir (Gęgotek ve Skrzydlewska, 2019). Enzimatik lipid peroksidasyonu, öncelikle siklooksijenazlar (COX) (Liu ve diğerleri, 2015) ve lipoksijenazlar (Brash, 2015) tarafından katalize edilmektedirler.

Lipit peroksidasyon ürünlerinin varlığı, lipit asimetrisini keserek, depolarizasyona neden olan lipit zarın hidrofobikliğini azaltır, içinde oluşturuldukları hücre zarlarının fiziksel özelliklerini ve işleyişini doğrudan etkilerler. Bu durum zamanla, zar bütünlüğünün kaybına neden olabilir. Lipid peroksidasyon ürünleri, yapıları ve elektrofilik özelliklerinden ötürü DNA, lipidler, peptidler ve proteinler gibi hücrenin nükleofilik bileşenlerinin çoğunluğu ile kolayca kimyasal etkileşime girebilen reaktif moleküllerdir (Sen ve diğerleri, 2006). Bu reaksiyonlar, hücre sinyal bozukluklarına sebep olan proteinler ile benzeri yapıların oluşumunu artırırken reaktif lipid peroksidasyon ürünlerinin seviyesini azaltmaktadır. Böylece hücresel işlev bozukluğuna ve apoptoza yol açan metabolik modifikasyonları uyarır (Sayre ve diğerleri, 2006). Kuvvetli bir yükseltgen radikalin yükseltgemesi ile hidrojen kaybeden yağ asiti moleküler yapı itibarıyla kendini yeniden düzenler ve konjuge dien yapısı ortaya çıkar. Oluşan konjuge dien yapısı oksijenle reaksiyona girer ve lipid peroksil radikali ($LOO\bullet$) oluşturmaktadır. Lipid peroksil radikali diğer yağ asitlerinin hidrojenini ayırarak zincirleme peroksidasyon reaksiyonlarını başlatır (Girotti, 1998). Bir dizi reaksiyon sonucunda lipit peroksit, siklik peroksit ve siklik endoperoksitler sonuçta sekonder veya son ürünler olarak Malondialdehit (MDA),

4-Hidroksinonenal (HNE) ve hegzanal aldehyitleri oluşur (Şekil 2.12).

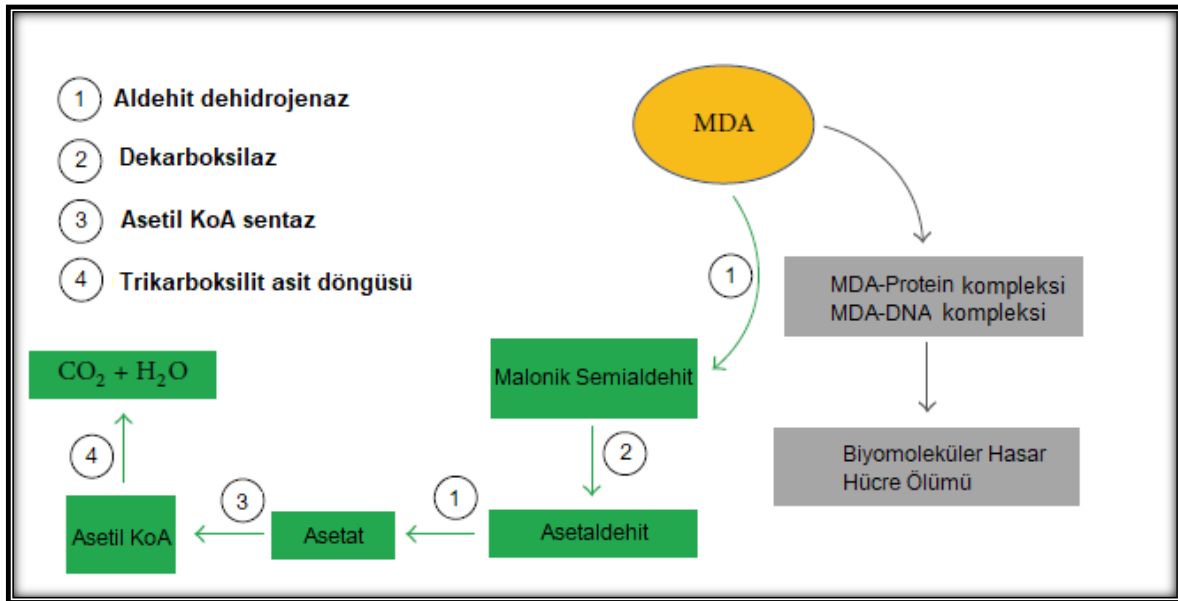


Şekil 2.12. Lipid peroksidasyonu ürünlerinin oluşumu (Özcan ve diğerleri, 2015).

Malondialdehit, lipid peroksidasyonu ve prostaglandin biyosentezi sonucu oluşan mutajenik ve kanserojen özellikli, araşidonik asit veya daha uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinin bir peroksidasyon ürünüdür (Marnet, 1999). MDA, hem enzimatik hem de enzimatik olmayan mekanizmalar ile oluşmaktadır. İlk defa 1972 yılında fareler üzerinde yapılan bir çalışmada kanserojen özellikli bir oksidatif stres bileşeni olarak tanımlanmıştır (Shamberger ve diğerleri, 1974). MDA, yüksek reaktivite özelliği ve birçok biyolojik molekül ile bağ yapma kabiliyeti gösterdiğinden, büyük kısmı proteinlerdeki DNA ve amino asit gruplarına bağlı olarak bulunur. MDA esas olarak iki farklı formdadır: serbest (bağ yapmamış) halde ve nükleik asitler, lipoproteinler ve çözülebilir amino asitler gibi proteinlere kovalent olarak bağlanmış haldedir. Dolaşımdaki MDA'nın büyük bir yüzdesi plazma proteinlerine bağlı haldedir (Tsikas, 2017).

MDA, enzimatik olarak metabolize edilebilir ya da biyomoleküler hasara yol açan katılım ürünü oluşturmak için hücrel proteinler, doku proteinleri veya DNA ile

birleşebilir. MDA metabolizması için muhtemel biyokimyasal yol mitokondriyal aldehit dehidrojenaz ile oksidasyonu sonucu malonik semialdehit oluşumu, ardından aldehit dehidrojenaz ile asetat oluşumu, devamında CoA sentaz ile Asetil CoA ve sonunda trikarboksilik asit döngüsü ile CO_2 ve H_2O 'ya oksitlenen asetaldehit üretmek için dekarboksilasyon oluşumudur (Şekil 2.13).



Şekil 2.13. Malondialdehit Metabolizması (Ayala ve diğerleri, 2014).

Otoimmün hastalıkların patogeneğinde oksidatif stresin rol oynadığı düşünüldüğünden aşırı tiroid hormon sentezi ile karakterize olarak gelişen Graves hastalığında da oksidatif stres önemli bir faktördür (Komosinska ve diğerleri, 2000). Hipertiroidili ve hipotiroidili hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hem hipertiroidili hem de hipotiroidili hastaların serum malondialdehit (MDA) düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu durumun sebebi olarak tiroid hastalıklarındaki doku oksijenasyonundaki bozulma gösterilmiş ve deneyde belirteç olarak serum MDA seviye ölçümü yapılmıştır (Dumitriu ve diğerleri, 1988). Tedaviye başlamamış hipertiroidili hastalar üzerinde yapılan başka bir çalışmada serum MDA seviye ölçümlerinde MDA seviyelerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu ilaç tedavisi sonrası ise azalma olduğu bulunmuştur. Sonuçta ilaçlar da dahil olmak üzere antitiroid tedavinin in vivo olarak serbest radikallerin etkisini azalttığı ve hatta serbest radikal temizleyicisi olabileceği değerlendirilmiştir (Gür ve diğerleri, 2005). Hipertiroidili ve hipotiroidili hastaların tedavi öncesi ve sonrası serum MDA düzeylerinin ölçüldüğü çalışmada hem hipertiroidili hem de hipertiroidili hastaların serum MDA düzeylerinin sağlıklı bireylere göre yüksek

olduğu ve tedavi sonrası serum MDA düzeyinde azalma görüldüğü bulunmuştur. Tiroit disfonksiyonunda oksidatif stresin artış gösterdiği ve tiroit hastalıklarında görülen aterosklerozun oluşumunda lipid peroksidasyonunun rol oynayabileceği değerlendirilmiştir. (Süleyman, 2014).

MDA plazma düzeylerinin, insüline bağımlı olmayan diabetes mellituslu (NIDDM) hastalarda, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Çalışmada ayrıca sadece diyabetik deneklerde MDA düzeylerinin glutatyon ve ürik asit ile korele olduğunu bulunmuştur (Dierckx ve diğerleri, 2003). Subklinik komplikasyonlu diyabetli hastalarda, MDA düzeyleri diyabetli eşleşmiş bir kontrol grubuna göre yüksek olduğu belirlenmiştir (Gallan ve diğerleri, 2003).

MDA'nın tiroit hastalıkları dışında başka birçok hastalık ve anomali ile ilişkilidir. MDA'nın kronik kalp hastalıkları (Garcia ve diğerleri, 2012), ateroskleroz (Lee ve diğerleri, 2012) Karaciğer hastalıkları (Mottaran ve diğerleri, 2002; Tuma, 2002; Sampey ve diğerleri, 2003), Parkinson hastalığı (Sanyal ve diğerleri, 2009), Alzheimer hastalığı (Padurariu ve diğerleri, 2010), protein mekanizmasında bozulma (Lyons ve diğerleri, 1991; Zarkovic, 2003), DNA hasarı ve mutasyonu (Esterbauer, 1993; Mukai ve Goldstein, 1976), baş ve boyun tümörleri (Yarıktaş ve diğerleri, 2003) ve nöron hasarı (Roberts ve Fessel, 2004) ile doğrudan veya dolaylı ilişkili olduğu literatür çalışmaları ile ortaya konmuştur.

2.7. Antioksidanlar

Organizmada reaktif oksijen türlerinin sebep olduğu oksidatif stresin ve reaktif nitrojen türlerinin sebep olduğu nitrozatif stresin sonucu oluşan hasarları gidermek ve bu stres elemanlarının düzeyini azaltmak için kurulmuş bir denge mekanizması olarak antioksidan sistem bulunmaktadır. Antioksidan sistem bu reaktif türler ile başlıca üç yolla savaştırmaktadır. Bunlar; ROS ve RNS'nin hücre içi ve dışında oluşturduğu hasarı gidermek, bu türlerin hücre içi veya vücut sıvılarındaki seviyesini düşürmek ve yine bu türlerin detoksifikasyonunu sağlamak şeklindedir (Karabulut ve Günay, 2016:65-76). Antioksidanların otooksidasyonu ve peroksidasyon reaksiyonlarını azaltma görevinin yanı sıra hücreleri serbest radikallerin toksik etkilerinden korumak ve oksidatif stres kaynaklı hastalıkların oluşmasını önlemeye katkı sağlamak gösterilebilir (Pham-Huy ve diğerleri, 2008). Antioksidanlar için farklı sınıflandırma şekilleri vardır.

1. Kaynaklarına göre başlıca üç gruba ayrılır: Endojen kaynaklı antioksidanlar, diyetle alınan antioksidanlar ve metal bağlı proteinleridir,
2. Molekül yapılarına göre iki gruba ayrılır: Enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar,
3. Aktif oldukları mekanizmalara göre dört gruba ayrılırlar: reaktif oksijen türlerini nötralize etmek veya yönlendirmek için katalizör görevi gören antioksidanlar, metal iyonlarının inaktivasyonu ile Haber-Weiss reaksiyonunun engellenmesi, reaktif oksijen türlerinin yapısını bozan antioksidanlar, reaktif oksijen türlerinin enerjileri yönünden inaktifleştirilmesini sağlayan antioksidan sistemlerdir (Pham-Huy ve diğerleri, 2008).

Endojen antioksidanlar vücuttaki metabolizma süreçleri içerisinde üretilen ve dışarıdan alınmayan enzim veya enzim olmayan moleküllerdir. Endojen enzimatik antioksidanlar Çizelge 2.2.'de gösterilmiştir.

Çizelge 2.2. Endojen kaynaklı enzimatik antioksidanlar (Aydemir ve Karadağ, 2009).

Antioksidan	Reaksiyonu
Süperoksit Dismutaz (SOD)	Serbest oksijen ve hidrojen peroksit radikallerinin moleküler oksijene dönüşümünü katalizler.
Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px)	Hidroperoksitlerin indirgenmesini katalizler.
Glutatyon Redüktaz	Hidroperoksitlerin indirgenmesini sonucu oluşan okside glutatyonun indirgenmiş glutatyonla dönüşümünü katalizler.
Glutatyon S-Transferaz (GST)	Lipid peroksidasyonuna karşı GSH-Px etkisi göstererek antioksidan savunma oluşturur.
Katalaz (CAT)	Hidrojen peroksit ve hidroksil radikallerinin oluşumunu engeller.
Mitokondriyal Sitokrom oksidaz	Solunum zincirinin son enzimi olup superoksit radikalini detoksifiye eder.

Endojen kaynaklı ve enzimatik özellik göstermeyen diğer antioksidanlar, melatonin, seruloplazmin, transferrin, laktoferrin, glutatyon (GSH), sistein, ürik asit, glukoz, albümin ve bilirubindir.

Ekzojen kaynaklı antioksidanlar, doğal metabolik süreçler içerisinde üretilmeyen ve vücuda dışarıdan alınan besinlerde veya ilaçlarda bulunan antioksidanlardır. Dışarıdan besinler ile alınan antioksidan vitaminler bu grupta yer almaktadır ve Çizelge 2.3'te gösterilmiştir.

Çizelge 2.3. Ekzojen kaynaklı antioksidan vitaminler (Aydemir ve Karadağ, 2009).

Antioksidan	Reaksiyonu
Vitamin E (α-tokoferol)	Süperoksit ve hidroksil radikallerini indirger. Membran lipidlerinde çözünerek lipid peroksidasyon zincirini kırar.
β-karoten	Serbest radikal türlerini toplar.
Vitamin C (Askorbik Asit)	Hidroksil radikal gidericisidir. Tokoferolü indirger.
Koenzim Q	Hücrelerde antioksidan savunma sisteminde yer alır.

Ekzojen kaynaklı antioksidanların diğer bir türü ise ilaç olarak kullanılanlardır. Bunlar; allopurinol, oksipurinol, pterin aldehit, tungsten, adenosin, lokal anestezikler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antienflamatuarlar, trolox-C, ebselen, asetilsistein, mannitol, desferroksamin ve demir şelatörleridir.

Antioksidanların reaktif oksijen türlerine karşı etki mekanizmaları altı farklı yolla gerçekleşir. Bunlar; toplayıcı etki, bastırıcı etki, zincir kırıcı etki, onarıcı etki, hücresel kinaz kayıplarını önleyici etki ve enzimatik etkidir (Akkuş, 1995).

- Bastırıcı etki: Reaktif oksijen türlerine hidrojen bağlanması ile oksidatif aktivitelerinin baskılanması ile oluşan etkidir. Flavanoidler ve vitaminler çoğunlukla bu şekilde etki göstermektedirler.
- Toplayıcı etki: Serbest oksijen türlerinin daha zayıf oksidan özellikli moleküllere dönüştürülmesi ile gösterilen etkidir. Antioksidan enzimler çoğunlukla bu mekanizmayı kullanarak oksidatif stres ile savaşmaktadırlar.
- Enzimatik etki: Enzimatik antioksidanların üretimini artırarak antioksidan mekanizmanın daha güçlü olmasını sağlayan etkidir
- Hücresel kinaz kayıplarını önleme: Oksidasyon reaksiyonlarını oluşmasını engelleyen etkidir.
- Zincir kırıcı etki: Reaktif oksijen moleküllerinin bağlarını kırarak inaktif olmasını sağlayan etkidir. Hemoglobin, seruloplazmin ve mineraller bu mekanizma ile etki gösterirler.
- Onarıcı etki: Oksidatif stresin oluşturduğu hasarı düzelten etkidir.

Total antioksidan ölçümü, antioksidanların tek tek ölçülmesinden daha kullanışlı bir yöntemdir. Antioksidanların tek tek ölçülmesi zaman alıcı, pahalı ve karmaşık birden farklı yöntemi uygulamayı gerektirmektedir. Total antioksidan ölçümü ise

daha kullanışlı ve pratiktir. Total antioksidan seviye, vücuttaki antioksidan elemanların toplam seviyesinin bir göstergesidir. Total antioksidan seviyenin büyük kısmını plazmaki antioksidan moleküller oluşturmaktadır. Plazmada transferrin ve seruloplazmin gibi proteinler yanında zincir kırıcı olarak görev yapan diğer antioksidanlar da bulunmaktadır. İnsan plazmasındaki total antioksidan seviyenin % 85 'lik kısmını Albumin, ürik asit ve askorbik asit molekülleri oluşturmaktadır (Çınar, 2010).

Tiroid hastalıkları ile antioksidan etki mekanizması arasındaki yakın ilişki olduğu birçok çalışma ile ortaya konmuştur. Hipertiroidili hastalarda total oksidan seviye (TOS) ve TAK düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada hipertiroidili hastaların serum TAK düzeyi sağlıklı bireylere göre düşük bulunmuştur. Ayrıca serum TAK düzeyi ile serum TSH düzeyi arasında anlamlı pozitif ilişki, serum TAK düzeyi ile tiroit hormonları arasında anlamlı negatif ilişkiler bulunmuştur. Araştırmacılar elde edilen bulguları hipertiroidide artan lipid peroksidasyonu sonucu oksidatif-antioksidatif dengenin oksidasyon yönüne kayması ile açıklamışlardır (Aslan ve diğerleri, 2011). Graves hastalığı kaynaklı hipertiroidili hastalarda serbest radikal aktiviteleri ve antioksidan savunma mekanizmasının araştırıldığı bir diğer çalışmada antioksidan savunma sistemi parametreleri graves hastalığı olanlarda sağlıklı bireylere göre yüksek bulunmuştur. Elde edilen sonuçlar bu hastalarda reaktif oksijen türlerinin artmış olduğunu, hücre içi ve hücre dışı antioksidan sistemlerde bozulma olduğunu göstermektedir (Komosinska ve diğerleri, 2000).

Tiroid dokusunun malign transformasyonunda oksidan-antioksidan dengesindeki değişikliklerin kesin bir rolü olduğu ortaya konmuştur. Malign olmayan tiroid tümörleri söz konusu olduğunda, oksidan-antioksidan (lipid peroksidasyon ürünleri – süperoksit dismutaz dengesi) dengede bir bozulma olmadığı görülmektedir (Stanley ve diğerleri, 2015).

Diabetes Mellituslu hastalar üzerinde yapılan çalışmada antioksidanların, serbest radikalleri tahrip eden enzimler gibi davrandığı, serbest radikallerin üretimini uyaran metalleri bağlama kabiliyeti ve dolayısıyla serbest radikallerin oluşumunu engelleyebilmesi gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla serbest radikallerin aktivitesini baskıladığı ve serbest radikallerin temizleyicileri olarak etki gösterdiği bildirilmiştir. (Zatalia ve Sanusi, 2013).

Antioksidanların başta kanser hastalıkları olmak üzere (Thyagarajan ve Sahu, 2018), kalp hastalıkları (Jain ve diğerleri, 2015), ateroskleroz (Kattoor ve diğerleri, 2017), birçok kanser türü (Wiseman ve Halliwell, 1996; Buschfort ve diğerleri, 1997) ve hepatit (Cuzzocrea ve diğerleri, 1998) olmak üzere birçok hastalık ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.



3. MATERYAL VE METOT

3.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Nitelikleri

3.1.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Belirlenmesi

Araştırma kapsamında, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji polikliniklerine başvuran yeni teşhis konmuş ve henüz tedaviye başlanmamış 18 – 65 yaş aralığında olan hipertiroidili 35 hasta, hipotiroidili 33 hasta ve sağlıklı kontrol grubu için herhangi bir sistemik veya metabolik hastalığı olmayan 36 gönüllü katılımcı ile çalışma grubu oluşturulmuştur.

3.1.2. Dışlama Kriterleri

1. Daha önceden hipotiroid / hipertiroid hastalığı olanlar,
2. Daha önceden sekonder hipotiroid teşhisi konmuş hastalar,
3. Daha önceden tiroid bezi ile ilgili herhangi bir ameliyatı geçirmiş olanlar,
4. Diyabet hastalığı olanlar,
5. Herhangi bir kanser hastalığı olanlar veya daha önceden kanser tedavisi görmüş olanlar,
6. Halen gebelik durumu olan hastalar,
7. Herhangi bir böbrek hastalığı teşhisi konmuş ve tedavi görmüş hastalar,
8. Herhangi bir karaciğer hastalığı teşhisi konmuş ve tedavi görmüş hastalar,
9. Kalp yetmezliği teşhisi konmuş, tedavi görmüş veya halen tedavi görmekte olan hastalar,
10. Ateroskleroz teşhisi konmuş hastalar,
11. Halen bir enflamasyon durumu olan hastalar,
12. Herhangi bir romatizmal rahatsızlığı olan hastalar,
13. 18 yaşından küçük ve 65 yaşından büyük hasta ve katılımcılar çalışma dışında tutulmuştur.

3.2. Etik Kurul Onayının Alınması

Araştırmamız, Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 12 Mart 2018 tarihli, 189 karar numaralı girişimsel olmayan araştırmalar karar formu ile “idrar, kan, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene, tahlil, tetkik ve

muayene işlemleri sırasında elde edilen materyallerle çalışılması konusunda” etik kurul onayı almıştır.

3.3. Kan Numunelerinin Toplanması

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji polikliniklerine başvuran yeni teşhis konmuş ve henüz tedaviye başlanmamış hipertiroidili ve hipotiroidili hastalardan poliklinik kan alma birimi vasıtasıyla K₃EDTA’lı tüp kullanılarak 5 mL kan örneği alınmıştır. Alınan kan örnekleri, Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma laboratuvarlarında, 2300 xg de 15 dak santrifüj edilerek plazması ayrılmıştır. Plazma ependorf tüplere pipetlenerek analiz yapıncaya kadar -80°C de muhafaza edilmiştir.

Hasta ve kontrol grubu için gönüllü olan bireylerden kan örneği alınmadan önce girişimsel olmayan klinik araştırmalar için bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ve hasta anket formu doldurulmuştur. Anket formu ile katılımcıların isim, soy isim, yaş, boy, kilo, iletişim bilgileri, BKİ (beden kitle indeksi), hasta anamnezi, ilaç kullanımı (hipertansiyon, psikiyatrik) ailesinde var olan hastalık (hipotiroidi, hipertansiyon, diyabet, kronik kalp hastalığı, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, guatr) bilgileri kayıt altına alınmıştır.

3.4. Laboratuvar Araç / Gereçleri, Çözelti ve Kitler

3.4.1. Kullanılan ticari kitler

- 1) Gas6 (Growth Arrest Specific-6 Gene) Human Elisa Kit (BioAssay),
- 2) Axl Human Elisa Kit (Sunred),
- 3) Interleukin-6 (IL-6) Human Elisa Kit (Bioassay),
- 4) Total Antioxidant Status Kolorimetrik Kit (Rel Assay).

3.4.2. Kullanılan kimyasallar

- 1) % 0,67’lik (a/h) Tiyobarbitürik Asit Çözeltisi,
- 2) % 20’lik (a/h) Trikloroasetik Asit Çözeltisi,
- 3) Distile su.

3.4.3. Kullanılan araç ve gereçler

- 1) Su banyosu,
- 2) ELISA okuyucu (Versemax),
- 3) Derin Dondurucu (Jouan WX 530),
- 4) Santrifüj (Jouan MR 18 22),
- 5) Vorteks (Firlabo 1640),
- 6) İnkübatör,
- 7) Mikropipet (Socorex 100-1000µL, Biohit 10-100 µL),
- 8) Santrifüj tüpü,
- 9) Mezür,
- 10) Balon joje,
- 11) Ependorf tüp,
- 12) Cam tüp,
- 13) Spatül,
- 14) Erlen,
- 15) Eldiven,
- 16) Pipet.

3.5. Deneysel Ölçümler

3.5.1. Plazma Gas6 ölçümü

Plazmada Gas6 ölçümü Bioassay marka kit kullanılarak ELISA yöntemi ile yapılmıştır. Yöntem örnek ilavesi ile plazma Gas6 proteininin kuyucuklardaki insan Gas6 antikoruyla bağlanması ve daha sonra biyotinlenmiş Gas6 antikorunun ilave edilerek plazma Gas6 proteinine bağlanması esasına dayanır.

Deneysel prosedür

Standart Çözeltilerin Hazırlanması

Standart stok solüsyonu (240 ng/ mL) kullanılarak 5 adet standart solüsyonu hazırlandı.

- 1) Standart stok solüsyonundan 120 µL alınıp 120 µL standart dilüent ile seyreltilerek 5 numaralı standart solüsyonu (120 ng/mL) hazırlandı.

- 2) 5 numaralı standart solüsyonundan 120 µL alınıp 120 µL standart dilüent ile seyreltilerek 4 numaralı standart solüsyonu (60 ng/mL) hazırlandı.
- 3) 4 numaralı standart solüsyonundan 120 µL alınıp 120 µL standart dilüent ile seyreltilerek 3 numaralı standart solüsyonu (30 ng/mL) hazırlandı.
- 4) 3 numaralı standart solüsyonundan 120 µL alınıp 120 µL standart dilüent ile seyreltilerek 2 numaralı standart solüsyonu (15 ng/mL) hazırlandı.
- 5) 2 numaralı standart solüsyonundan 120 µL alınıp 120 µL standart dilüent ile seyreltilerek 1 numaralı standart solüsyonu (7,5 ng/mL) hazırlandı.

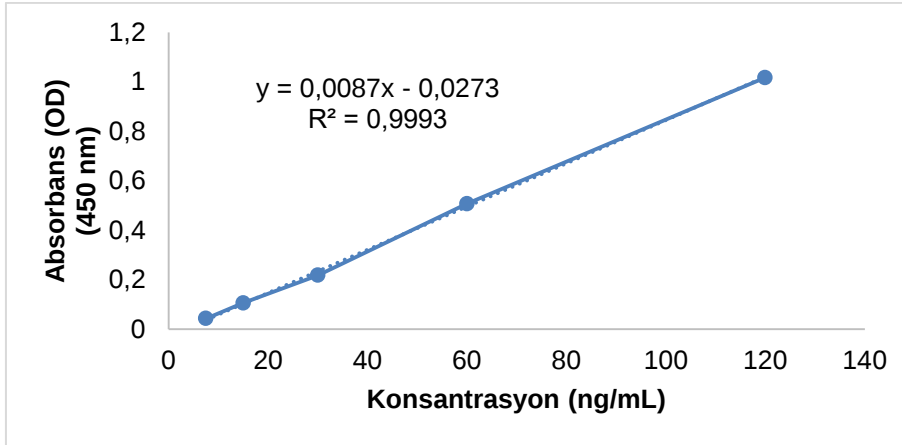
Deneyin Yapılışı

- 1) Deney öncesi plazma örnekleri ve tüm solüsyonlar oda sıcaklığına getirildi.
- 2) Yıkama tamponu (Wash Buffer-20 mL) distile su kullanılarak 500 mL'ye seyreltildi.
- 3) 96 kuyucuklu ELISA plate'in ilk 6 kuyucuğuna 50 µL standart solüsyonları ve kör solüsyonu ilave edildi.
- 4) Her bir kuyucuğa 40 µL plazma örneği eklendi, üzerine 10 µL Gas6 antibody solüsyonu ilave edildi. Numune ve standart eklenmiş kuyucuklara 50 µL streptavidin HRP solüsyonu eklendi. Plate 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.
- 5) İnkübasyondan alınan plate kuyucukları 5 defa 350 µL yıkama tamponu ile en az 1 dakika boyunca yıkandı.
- 6) Her bir kutucuğa önce 50 µL solüsyon A, daha sonra ise 50 µL solüsyon B eklendi. Plate, 10 dakika boyunca 37°C'de inkübe edildi.
- 7) Her bir kutucuğa 50 µL stop solüsyonu eklendi ve 450 nm dalga boyunda optik dansitesi ölçüldü.

Standart çözeltilerin konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbens değerleri çizelge 3.1'de verilmiştir. Konsantrasyonlara karşılık gelen absorbens değerleriyle oluşturulan kalibrasyon grafiği şekil 3.1'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.1. Gas6 standart çözeltilerinin absorbens değerleri.

Konsantrasyon (ng/mL)	Absorbans
7,5	0,043
15	0,106
30	0,218
60	0,507
120	1,017



Şekil 3.1. Gas6 kalibrasyon grafiği.

Yöntem kesinliği (gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik)

Çalışma grubuna ait rastgele örnekler seçilmiş ve bu örneklerin gün içi (çizelge 3.2) ve günler arası (çizelge 3.3) tekrarlanabilirlikleri standart sapma değerleri kullanılarak kontrol edilmiştir.

Çizelge 3.2. Gas6 gün içi tekrarlanabilirlik değerleri.

	Hipertiroidi Örneği	Hipotiroidi Örneği	Kontrol Örneği
1. Ölçüm (ng/mL)	10,61	4,96	7,16
2. Ölçüm (ng/mL)	10,92	5,12	7,39
Ortalama (ng/mL)	10,1	5,04	7,27
Standart Sapma	0,22	0,11	0,16
Varyasyon Katsayısı	2,03	2,24	2,23

Çizelge 3.3. Gas6 günler arası tekrarlanabilirlik değerleri.

	Hipertiroidi Örneği	Hipotiroidi Örneği	Kontrol Örneği
1. Ölçüm (ng/mL)	6,70	7,62	7,16
2. Ölçüm (ng/mL)	7,10	7,10	7,70
Ortalama (ng/mL)	6,90	7,36	7,43
Standart Sapma	0,28	0,37	0,38
Varyasyon Katsayısı	4,10	5,00	5,14

3.5.2. Plazma Axl ölçümü

Plazmada Axl ölçümü, Sunred marka kit kullanılarak ELISA yöntemi ile yapılmıştır. Yöntem örnek ilavesi ile plazma Axl proteininin kuyucuklardaki insan Axl

monoklonal antikoruna bağlanması ve daha sonra biyotinlenmiş Axl antikorunun ilave edilerek plazma Axl proteinine bağlanması esasına dayanır.

DeneySEL prosedür

Standart Çözeltilerin Hazırlanması

Standart stok solüsyonu (32 ng/ mL) kullanılarak 5 adet standart solüsyonu hazırlandı.

- 1) Standart stok solüsyonundan 120 µL alınıp 120 µL standart dilüent ile seyreltilerek 5 numaralı standart solüsyonu (16 ng/mL) hazırlandı.
- 2) 5 numaralı standart solüsyonundan 120 µL alınıp 120 µL standart dilüent ile seyreltilerek 4 numaralı standart solüsyonu (8 ng/mL) hazırlandı.
- 3) 4 numaralı standart solüsyonundan 120 µL alınıp 120 µL standart dilüent ile seyreltilerek 3 numaralı standart solüsyonu (4 ng/mL) hazırlandı.
- 4) 3 numaralı standart solüsyonundan 120 µL alınıp 120 µL standart dilüent ile seyreltilerek 2 numaralı standart solüsyonu (2 ng/mL) hazırlandı.
- 5) 2 numaralı standart solüsyonundan 120 µL alınıp 120 µL standart dilüent ile seyreltilerek 1 numaralı standart solüsyonu (1 ng/mL) hazırlandı.

Deneyin Yapılışı

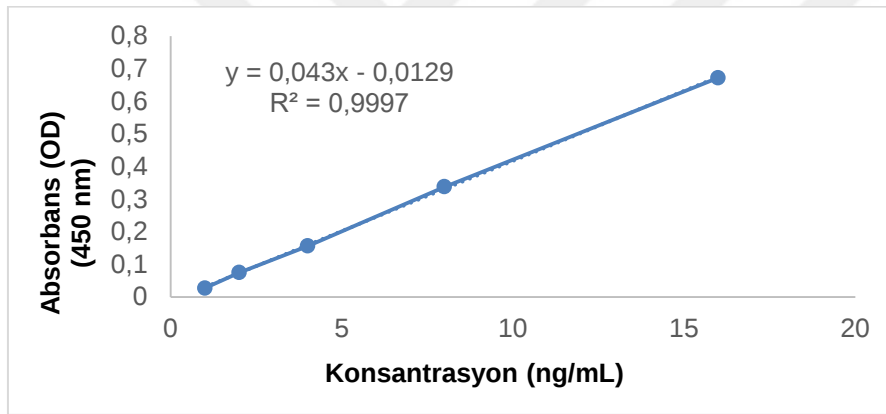
- 1) Deney öncesi plazma örnekleri ve tüm solüsyonlar oda sıcaklığına getirildi.
- 2) Yıkama tamponu (Wash Buffer-20 mL) distile su kullanılarak 600 mL'ye seyreltilti.
- 3) 96 kuyucuklu ELISA plate'in ilk 6 kuyucuğuna 50 µL standart solüsyonları ve kör solüsyonu ilave edildi.
- 4) Her bir kuyucuğa 40 µL plazma örneği eklendi, üzerine 10 µL Biotin Axl solüsyonu ilave edildi. Numune ve standart eklenmiş kuyucuklara 50 µL streptavidin HRP solüsyonu eklendi. Plate 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.
- 5) İnkübasyondan alınan plate kuyucukları 5 defa 350 µL yıkama tamponu ile en az 1 dakika boyunca yıkandı.
- 6) Her bir kutucuğa önce 50 µL kromojen solüsyon A, daha sonra ise 50 µL kromojen solüsyon B eklendi. Plate, 10 dakika boyunca 37°C'de inkübe edildi.

- 7) Her bir kutucuğa 50 µL stop solüsyonu eklendi ve 450 nm dalga boyunda optik dansitesi ölçüldü.

Standart çözeltilerin konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri çizelge 3.4'te verilmiştir. Konsantrasyonlara karşılık gelen absorbans değerleriyle oluşturulan kalibrasyon grafiği şekil 3.2'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.4. Axl standart çözeltilerinin absorbans değerleri.

Konsantrasyon (ng/mL)	Absorbans
1	0,027
2	0,075
4	0,156
8	0,338
16	0,672



Şekil 3.2. Axl kalibrasyon grafiği.

Yöntem kesinliği (gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik)

Çalışma grubuna ait rastgele örnekler seçilmiş ve bu örneklerin gün içi (çizelge 3.5) ve günler arası (çizelge 3.6) tekrarlanabilirlikleri standart sapma değerleri kullanılarak kontrol edilmiştir.

Çizelge 3.5. Axl gün içi tekrarlanabilirlik değerleri.

	Hipertiroidi Örneği	Hipotiroidi Örneği	Kontrol Örneği
1. Ölçüm (ng/mL)	1,62	1,73	1,55
2. Ölçüm (ng/mL)	1,69	1,72	1,44
Ortalama (ng/mL)	1,64	1,73	1,50
Standart Sapma	0,05	0,01	0,08
Varyasyon Katsayısı	2.99	0,41	5,20

Çizelge 3.6. Axl günler arası tekrarlanabilirlik değerleri.

	Hipertiroidi Örneği	Hipotiroidi Örneği	Kontrol Örneği
1. Ölçüm (ng/mL)	2,02	1,83	1,53
2. Ölçüm (ng/mL)	1,87	1,81	1,41
Ortalama (ng/mL)	1,95	1,82	1,47
Standart Sapma	0,11	0,01	0,08
Varyasyon Katsayısı	5,45	0,78	5,77

3.5.3. Plazma IL-6 ölçümü

Plazmada IL-6 ölçümü Bioassay marka kit kullanılarak ELISA yöntemi ile yapılmıştır. Yöntem örnek ilavesi ile plazma IL-6 proteininin kuyucuklardaki insan IL-6 antikoruna bağlanması ve daha sonra biyotinlenmiş IL-6 antikorunun ilave edilerek plazma IL-6 proteinine bağlanması esasına dayanır.

Deneysel prosedür

Standart Çözeltilerin Hazırlanması

Standart stok solüsyonu (640 ng/ mL) kullanılarak 5 adet standart solüsyonu hazırlandı.

- 1) Standart stok solüsyonundan 120 µL alınarak 120 µL standart dilüent ile seyreltilerek 5 numaralı standart solüsyonu (320 ng/mL) hazırlandı.
- 2) 5 numaralı standart solüsyonundan 120 µL alınıp 120 µL standart dilüent ile seyreltilerek 4 numaralı standart solüsyonu (160 ng/mL) hazırlandı.
- 3) 4 numaralı standart solüsyonundan 120 µL alınıp 120 µL standart dilüent ile seyreltilerek 3 numaralı standart solüsyonu (80 ng/mL) hazırlandı.
- 4) 3 numaralı standart solüsyonundan 120 µL alınıp 120 µL standart dilüent ile seyreltilerek 2 numaralı standart solüsyonu (40 ng/mL) hazırlandı.
- 5) 2 numaralı standart solüsyonundan 120 µL alınıp 120 µL standart dilüent ile seyreltilerek 1 numaralı standart solüsyonu (20 ng/mL) hazırlandı.

Deneyin Yapılışı

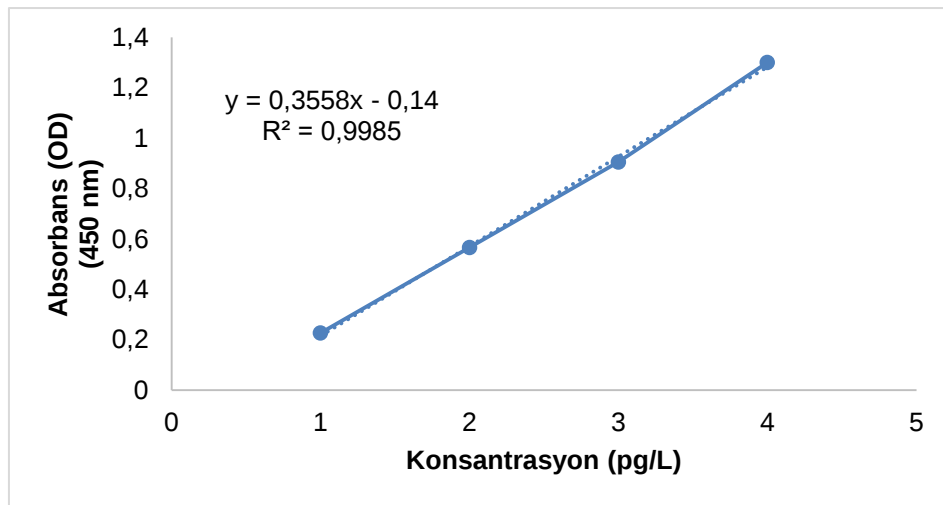
- 1) Deney öncesi plazma örnekleri ve tüm solüsyonlar oda sıcaklığına getirildi.
- 2) Yıkama tamponu (Wash Buffer-20 mL) distile su kullanılarak 500 mL'ye seyreltilti.

- 3) 96 kuyucuklu ELISA plate'in ilk 6 kuyucuğuna 50 µL standart solüsyonları ve kör solüsyonu ilave edildi.
- 4) Her bir kuyucuğa 40 µL plazma örneği eklendi, üzerine 10 µL IL-6 antibody solüsyonu ilave edildi. Numune ve standart eklenmiş kuyucuklara 50 µL streptavidin HRP solüsyonu eklendi. Plate 37 °C'de 60 dakika inkübe edildi.
- 5) İnkübasyondan alınan plate kuyucukları 5 defa 350 µL yıkama tamponu ile en az 1 dakika boyunca yıkandı.
- 6) Her bir kutucuğa önce 50 µL solüsyon A, daha sonra ise 50 µL solüsyon B eklendi. Plate, 10 dakika boyunca 37 °C'de inkübe edildi.
- 7) Her bir kutucuğa 50 µL stop solüsyonu eklendi ve 450 nm dalga boyunda optik dansitesi ölçüldü.

Standart çözeltilerin konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri çizelge 3.7'de verilmiştir. Konsantrasyonlara karşılık gelen absorbans değerleriyle oluşturulan kalibrasyon grafiği şekil 3.3'te gösterilmiştir.

Çizelge 3.7. IL-6 standart çözeltilerinin absorbans değerleri.

Konsantrasyon (pg/L)	Absorbans
40	0,227
80	0,566
160	0,905
320	1,300



Şekil 3.3. IL-6 kalibrasyon grafiği.

Yöntem kesinliği (gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik)

Çalışma grubuna ait rastgele örnekler seçilmiş ve bu örneklerin gün içi (çizelge 3.8) ve günler arası (çizelge 3.9) tekrarlanabilirlikleri standart sapma değerleri kullanılarak kontrol edilmiştir.

Çizelge 3.8. IL-6 gün içi tekrarlanabilirlik değerleri.

	Hipertiroidi Örneği	Hipotiroidi Örneği	Kontrol Örneği
1. Ölçüm (pg/mL)	1,93	1,40	1,81
2. Ölçüm (pg/mL)	1,92	1,46	1,82
Ortalama (pg/mL)	1,93	1,43	1,82
Standart Sapma	0,01	0,04	0,004
Varyasyon Katsayısı	0,41	2,97	0,22

Çizelge 3.9. IL-6 günler arası tekrarlanabilirlik değerleri.

	Hipertiroidi Örneği	Hipotiroidi Örneği	Kontrol Örneği
1. Ölçüm (pg/mL)	2,04	2,03	1,61
2. Ölçüm (pg/mL)	1,94	1,93	1,58
Ortalama (pg/mL)	1,99	1,98	1,60
Standart Sapma	0,07	0,07	0,02
Varyasyon Katsayısı	3,55	3,57	1,33

3.5.4 Plazma Malondialdehit (MDA) ölçümü

Plazmada Malondialdehit (MDA) ölçümü, MDA'nın tiyobarbitürik asit ile konjugasyonu reaksiyonuna dayalı yöntem ile yapıldı. Yöntem plazmadaki bir MDA molekülü ile iki TBA molekülünün kırmızı-pembe renkli kromojen bir kompleks oluşturması ve bu kompleksin 532 nm'de absorbansının ölçülmesi esasına dayanır (Yoshioka ve diğerleri, 1979).

DeneySEL prosedür

Standart Çözeltilerin Hazırlanması

- 1) 44 mM'lık stok-I çözeltisi hazırlamak için %97'lik 1,1,3,3-tetraetoksipropan çözeltisinden 10 µL alınıp distile su ile 10 mL'ye tamamlandı.
- 2) 44 µM'lık stok-II çözeltisi hazırlamak için stok-I çözeltisinden 10 µL alınarak distile su ile 10 mL'ye tamamlandı.

- 3) Stok-II çözeltisinden 1,5 mL alınıp distile su ile 5 mL'ye tamamlanarak 13,2 μM 'lık standart çözelti hazırlandı.
- 4) Stok-II çözeltisinden 1,25 mL alınıp distile su ile 5 mL'ye tamamlanarak 11,0 μM 'lık standart çözelti hazırlandı.
- 5) Stok-II çözeltisinden 1 mL alınıp distile su ile 5 mL'ye tamamlanarak 8,8 μM 'lık standart çözelti hazırlandı.
- 6) Stok-II çözeltisinden 0,75 mL alınıp distile su ile 5 mL'ye tamamlanarak 6,6 μM 'lık standart çözelti hazırlandı.
- 7) Stok-II çözeltisinden 0,5 mL alınıp distile su ile 5 mL'ye tamamlanarak 4,4 μM 'lık standart çözelti hazırlandı.
- 8) Stok-II çözeltisinden 0,375 mL alınıp distile su ile 5 mL'ye tamamlanarak 3,3 μM 'lık standart çözelti hazırlandı.
- 9) Stok-II çözeltisinden 0,250 mL alınıp distile su ile 5 mL'ye tamamlanarak 2,2 μM 'lık standart çözelti hazırlandı.
- 10) Stok-II çözeltisinden 0,125 mL alınıp distile su ile 5 mL'ye tamamlanarak 1,1 μM 'lık standart çözelti hazırlandı.
- 11) 402 gram katı tiyobarbitürik asit alınarak distile su ile toplam hacim 60 mL olacak şekilde % 0,67'lik (a/h) TBA çözeltisi hazırlandı.
- 12) 10 gram katı trikloroasetik asit alınarak distile su ile toplam hacim 20 mL olacak şekilde % 20'lik (a/h) TCA çözeltisi hazırlandı.

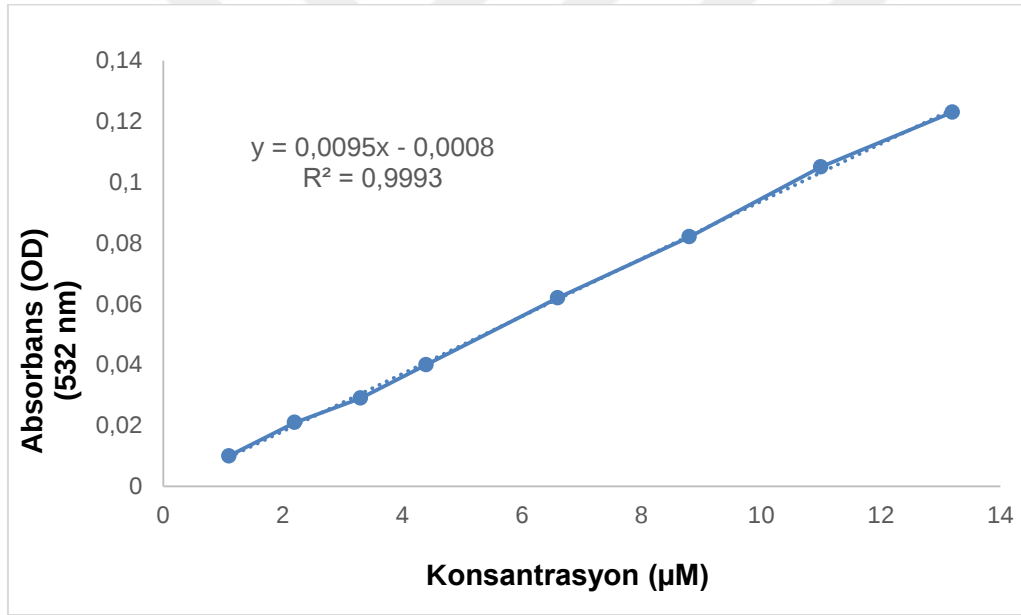
Deneyin Yapılışı

- 1) 100 μL plazma örneği üzerine 500 μL TCA çözeltisi ve 1000 μL TBA çözeltisi ilave edildi ve dikkatlice karıştırıldı.
- 2) Hazırlanan karışım 100 °C'lik su banyosunda 20 dakika bekletildi.
- 3) Karışım su banyosundan alınarak buz banyosunda soğutuldu.
- 4) Karışım +5 ° 'de iken 12000 xg'de 5 dakika santrifüj edildi.
- 5) Santrifüj sonrası deney tüpünün üst kısmında kalan sıvı fazın optik dansitesi 532 nm dalga boyunda ölçüldü.

Standart çözeltilerin konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri çizelge 3.10'da verilmiştir. Konsantrasyonlara karşılık gelen absorbans değerleriyle oluşturulan kalibrasyon grafiği şekil 3.4'te gösterilmiştir.

Çizelge 3.10. MDA standart çözeltilerinin absorbans değerleri.

Konsantrasyon (µM)	Absorbans
1,1	0,010
2,2	0,021
3,3	0,029
4,4	0,040
6,6	0,062
8,8	0,082
11,0	0,105
13,2	0,123



Şekil 3.4. MDA kalibrasyon grafiği.

Yöntem kesinliği (Gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik)

Çalışma grubuna ait rastgele örnekler seçilmiş ve bu örneklerin gün içi (çizelge 3.11) ve günler arası (çizelge 3.12) tekrarlanabilirlikleri standart sapma değerleri kullanılarak kontrol edilmiştir.

Çizelge 3.11. MDA gün içi tekrarlanabilirlik değerleri.

	Hipertiroidi Örneği	Hipotiroidi Örneği	Kontrol Örneği
1. Ölçüm (μM)	2,29	4,50	1,98
2. Ölçüm (μM)	2,18	4,19	1,87
Ortalama (μM)	2,24	4,35	1,93
Standart Sapma	0,08	0,22	0,08
Varyasyon Katsayısı	3,48	5,04	4,04

Çizelge 3.12. MDA günler arası tekrarlanabilirlik değerleri.

	Hipertiroidi Örneği	Hipotiroidi Örneği	Kontrol Örneği
1. Ölçüm (μM)	4,72	4,72	4,40
2. Ölçüm (μM)	5,03	5,15	4,73
Ortalama (μM)	4,88	4,94	4,57
Standart Sapma	0,22	0,30	0,23
Varyasyon Katsayısı	4,50	6,16	5,11

3.5.5. Plazma total antioksidan kapasite (TAK) ölçümü:

Plazmada Total Antioksidan Kapasite (TAK) ölçümü, Rel Assay marka kit kullanılarak kolorimetrik yöntem ile yapılmıştır. Yöntem plazmadaki antioksidan bileşenlerin koyu mavi renkli ABTS radikalini renksiz ABTS radikaline indirgemesi ve 660 nm’de oluşan absorbands değişiminin örnekteki toplam antioksidan seviyeye karşılık gelmesi esasına dayanır (Erel, 2005). TAK düzeyinin hesaplanması aşağıdaki formüle göre yapılır:

$$\Delta\text{Abs} = \text{Absorbans}_2 - \text{Absorbans}_1$$

$$\text{TAK} = \frac{[\Delta\text{Abs}_{(\text{H}_2\text{O})} - \Delta\text{Abs}_{(\text{Numune})}]}{[\Delta\text{Abs}_{(\text{H}_2\text{O})} - \Delta\text{Abs}_{(\text{Standart})}]}$$

Deneyel prosedür

Deneyin Yapılışı

- 1) Deney öncesi plazma örnekleri ve tüm solüsyonlar oda sıcaklığına getirildi.
- 2) 96 kuyucuklu plate’e 18 μL distile su, 18 μL standart (1mmol/L Trolox) ve her bir numuneden 18 μL eklendi.
- 3) Her bir kuyucuğun üzerine 300 μL reagent 1 (Asetat Buffer, 0,4 M, pH 5,8) ilave edildi.

- 4) 660 nm'de absorbans ölçüldü.
- 5) Her bir kuyucuğa 45 µL reagent 2 (prokromojen çözeltisi, 30 mM) ilave edildi.
- 6) 37 °C'de 5 dakika inkübe edildi.
- 7) 660 nm'de absorbansı ölçüldü.

Yöntem kesinliği (Gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik)

Çalışma grubuna ait rastgele örnekler seçilmiş ve bu örneklerin gün içi (çizelge 3.13) ve günler arası (çizelge 3.14) tekrarlanabilirlikleri standart sapma değerleri kullanılarak kontrol edilmiştir.

Çizelge 3.13. TAK gün içi tekrarlanabilirlik değerleri.

	Hipertiroidi Örneği	Hipotiroidi Örneği	Kontrol Örneği
1. Ölçüm (mM)	0,88	1,78	1,17
2. Ölçüm (mM)	0,85	1,83	1,15
Ortalama (mM)	0,87	1,81	1,16
Standart Sapma	0,02	0,04	0,02
Varyasyon Katsayısı	2,45	1,96	2,22

Çizelge 3.14. TAK günler arası tekrarlanabilirlik değerleri.

	Hipertiroidi Örneği	Hipotiroidi Örneği	Kontrol Örneği
1. Ölçüm (mM)	1,80	2,07	1,60
2. Ölçüm (mM)	1,78	1,99	1,66
Ortalama (mM)	1,79	2,03	1,63
Standart Sapma	0,01	0,06	0,04
Varyasyon Katsayısı	0,80	2,79	2,60

3.6. Rutin Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü

Çalışma kapsamında hasta ve kontrol gruplarında biyokimyasal parametrelerin ölçümleri Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarlarında yapılmıştır. Glukoz (AKŞ), Total Kolesterol ve Trigliserit düzeyleri Roche marka cihazlarda (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) ve Roche Cobas e501 analizör kiti kullanılarak kompetitif ELISA esasına dayanan elektrokemilüminesans immunoassay (ECLIA) yöntemi ile; TSH, serbest T₃ ve serbest T₄ düzeyleri ise Roche marka cihazlarda (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) roche cobas e6000 analizör kiti kullanılarak kompetitif ELISA esasına dayanan elektrokemilüminesans immunoassay (ECLIA) yöntemi ile ölçülmüştür.

Hastane biyokimya labortauvarında ölçümü yapılan parametrelerin referans aralıkları glukoz için 74 – 106 mg/dL, total kolesterol için 50 – 200 mg/dL, trigliserit için 0 – 200 mg/dL, TSH için 0,27 – 4,20 uIU/mL, serbest T₃ için 1,8 – 4,6 pg/mL, serbest T₄ için 0,90 – 1,70 ng/mL olarak belirtilmiştir.

3.7. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizleri SPSS 22.0 istatistik paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler aritmetik ortalama $\pm$ standart hata değerleri ile verilmiştir. Verilerin dağılımları Kolmogorov-Smirnov normallik testi ile incelenmiştir. Bağımsız iki grup ortalamaları arasındaki analizlerde “Independent Samples-testi”, ikiden çok grubun karşılaştırılmasında ise “tek yönlü varyans analizi” (ANOVA) uygulanmıştır. Bir değişken üzerinde birden çok faktörün etkisi “çoklu varyans analizi” ile incelenmiştir. Güven aralığı %95 olarak kabul edilmiş olup, 0,05’ten küçük olan p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Gas6, Axl, IL-6, MDA, TAK, glukoz (AKŞ), total kolesterol, trigliserit, serbest T₃, serbest T₄, TSH düzeyleri arasındaki ilişki için “pearson korelasyon katsayısı” kullanılmıştır.



4. BULGULAR

Çalışma grubu, Nisan 2018 – Haziran 2019 tarihleri arasında Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Polikliniklerine başvuran ve henüz tedaviye başlanmamış, 35 hipertiroidili hasta, 33 hipotiroidili hasta ve 36 sağlıklı kişiden oluşmuştur. Çalışma grubunun karakteristik özelliklerine ait bilgiler çizelge 4.1’de sunulmuştur. Cinsiyet, yaş, BKİ, ilaç kullanımı (hipertansiyon, psikiyatrik), ailesel kronik hastalık durumu (hipotiroidi, hipertansiyon, diyabet, kronik kalp hastalığı, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, guatr), sigara kullanım durumu, alkol kullanım durumu ve günlük fiziksel aktivite düzeylerine göre çalışma grupları istatistiksel olarak karşılaştırılmış ve anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$).

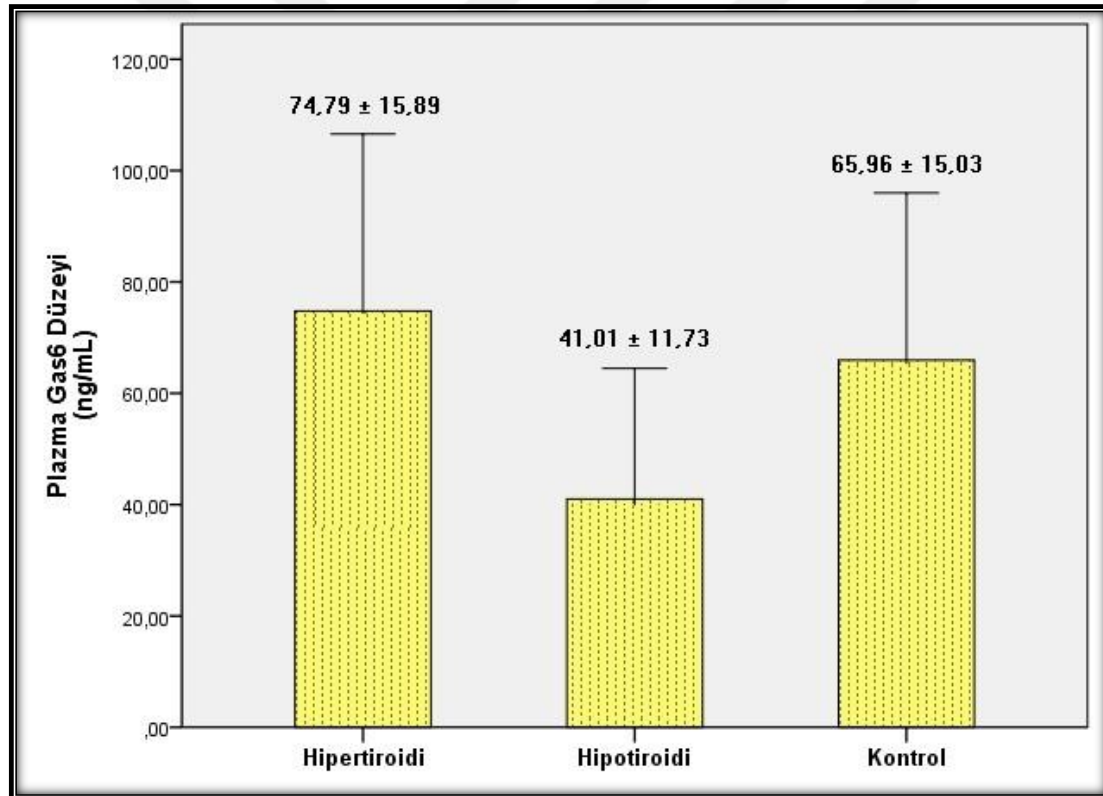
Çizelge 4.1. Çalışma grubunun karakteristik özellikleri.

Özellik		Hipertiroidili Hasta (N = 35)	Hipotiroidili Hasta (N = 33)	Kontrol Grubu (N = 36)	p
Cinsiyet	Kadın	19	25	23	> 0,05
	Erkek	16	8	13	
Yaş (X + SH)		39,77 ± 2,12	44,55 ± 2,63	42,11 ± 2,03	> 0,05
Yaş Grupları	< 35	14	8	13	> 0,05
	35 - 50	14	9	11	
	> 50	7	16	12	
Beden Kitle İndeksi (BKİ) (X + SH)		24,66 ± 0,51	27,84 ± 1,28	24,03 ± 0,50	> 0,05
Beden Kitle İndeksi Grupları	< 24,99	20	11	22	> 0,05
	25,00 – 29,99	13	11	13	
	> 30,00	2	11	1	
Düzenli İlaç Kullanımı	Var	4	5	2	> 0,05
	Yok	31	28	34	
Ailede Kronik Hastalık Durumu	Var	19	26	20	> 0,05
	Yok	16	7	16	
Ailede Var Olan Hastalık Türü	Hipotiroidi	1	2	-	> 0,05
	Hipertansiyon	8	5	6	
	DM	7	12	11	
	Kronik Kalp Hastalığı	1	4	1	
	Astım	-	1	-	
	KOAH	1	-	2	
	Guatr	1	1	-	

Çizelge 4.1 (devamı) Çalışma grubunun karakteristik özellikleri.

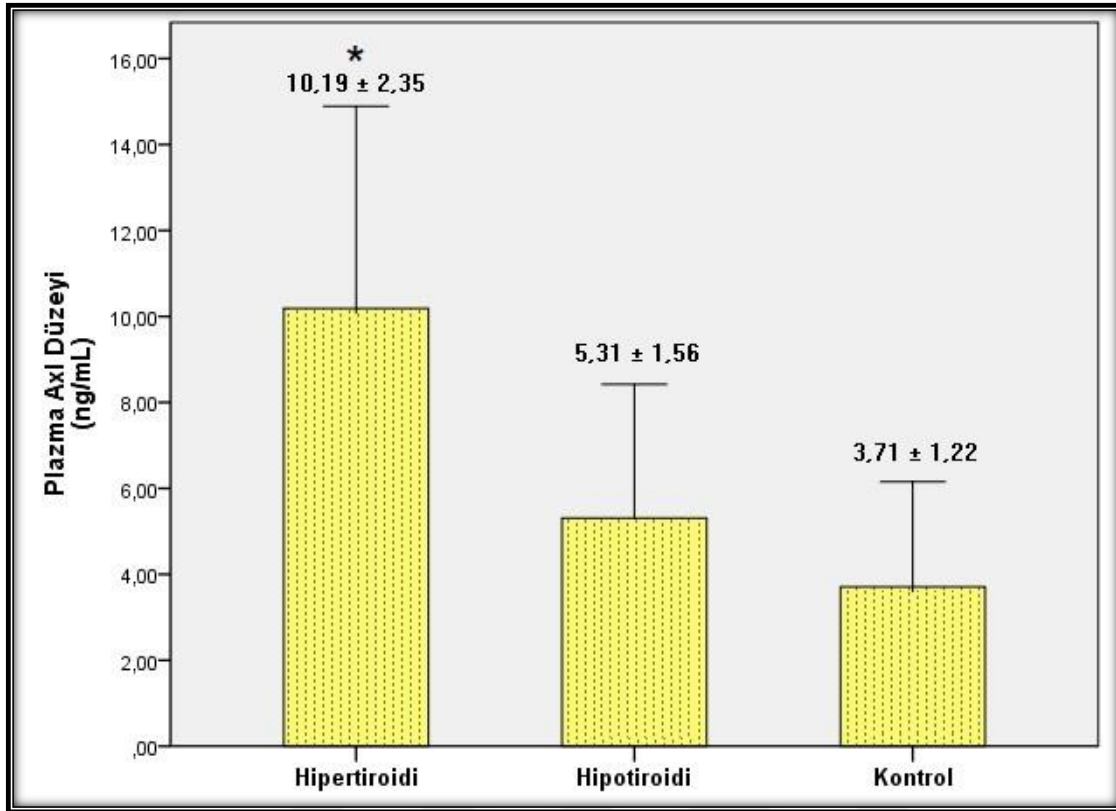
Sigara Kullanım Durumu	Var	10	6	11	> 0,05
	Yok	22	25	25	
	Geçmişte	3	2	-	
Alkol Kullanım Durumu	Var	1	1	3	> 0,05
	Yok	34	32	33	
Günlük Fiziksel Aktivite Düzeyi	Yok	7	4	2	> 0,05
	Hafif	5	5	15	
	Orta	23	24	19	

Hipertiroidili ve hipotiroidili hasta grupları ile kontrol grubu plazma Gas6 düzeyleri yönünden incelendiğinde gruplar arasında Gas6 bakımından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). (Şekil 4.1)



Şekil -4.1. Çalışma gruplarında plazma Gas6 düzeylerinin karşılaştırılması.

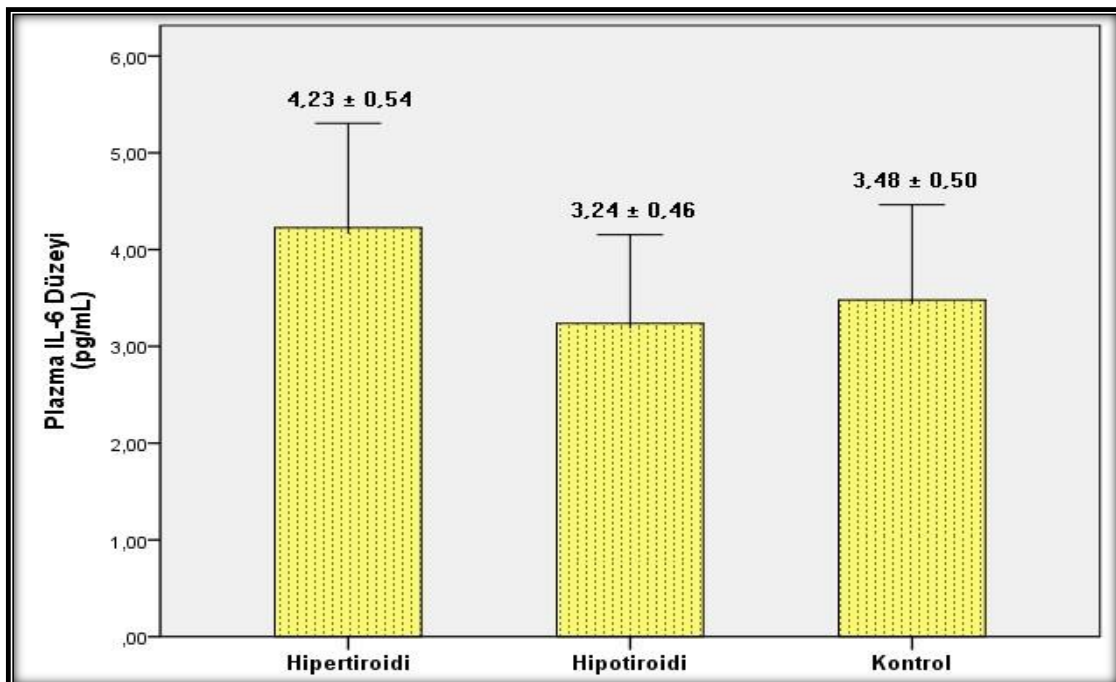
Hipertiroidili ve hipotiroidili hasta grupları ile kontrol grubu plazma Axl düzeyleri yönünden incelendiğinde hipertiroidili hasta grubunun plazma Axl düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Hipotiroidili hasta grubu ile kontrol grubu arasında ve hipertiroidili hasta grubu ile hipotiroidili hasta grubu arasında plazma Axl düzeyleri bakımından anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). (Şekil 4.2)



* Kontrol grubuna göre farklılık ($p < 0,05$)

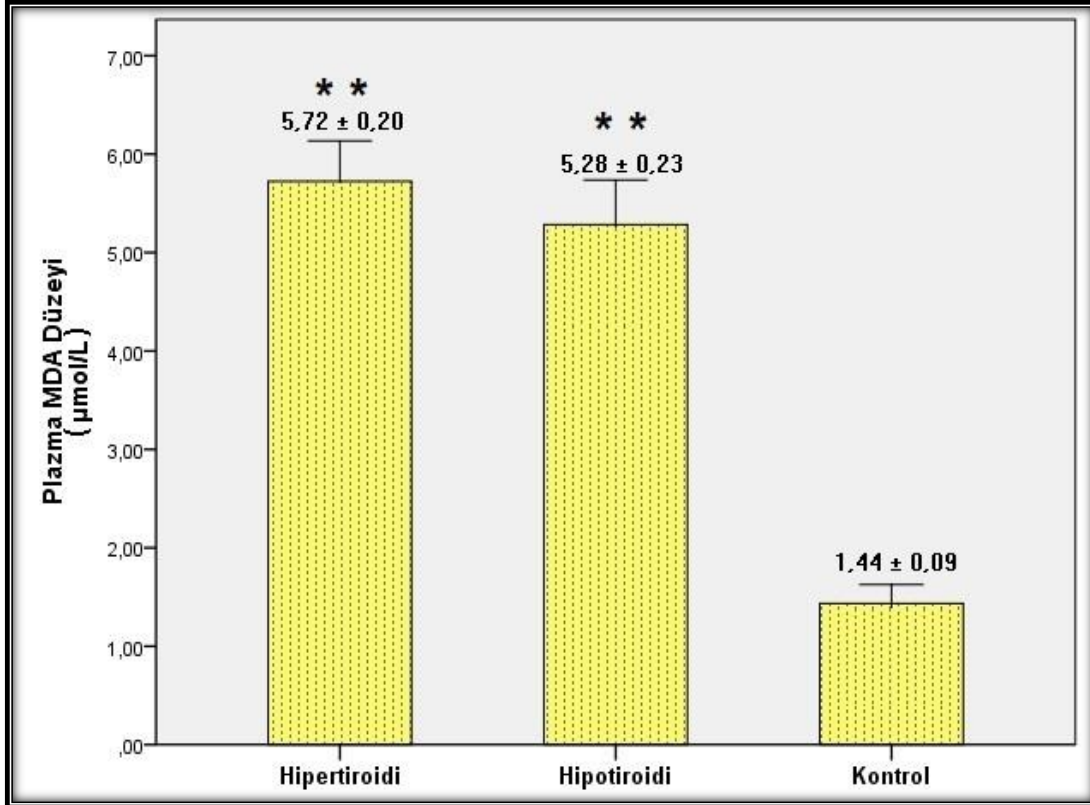
Şekil -4.2. Çalışma gruplarında plazma Axl düzeylerinin karşılaştırılması.

Hipertiroidili ve hipotiroidili hasta grupları ile kontrol grubu plazma IL-6 düzeyleri yönünden incelendiğinde gruplar arasında IL-6 bakımından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$). (Şekil 4.3)



Şekil -4.3. Çalışma gruplarında plazma IL-6 düzeylerinin karşılaştırılması.

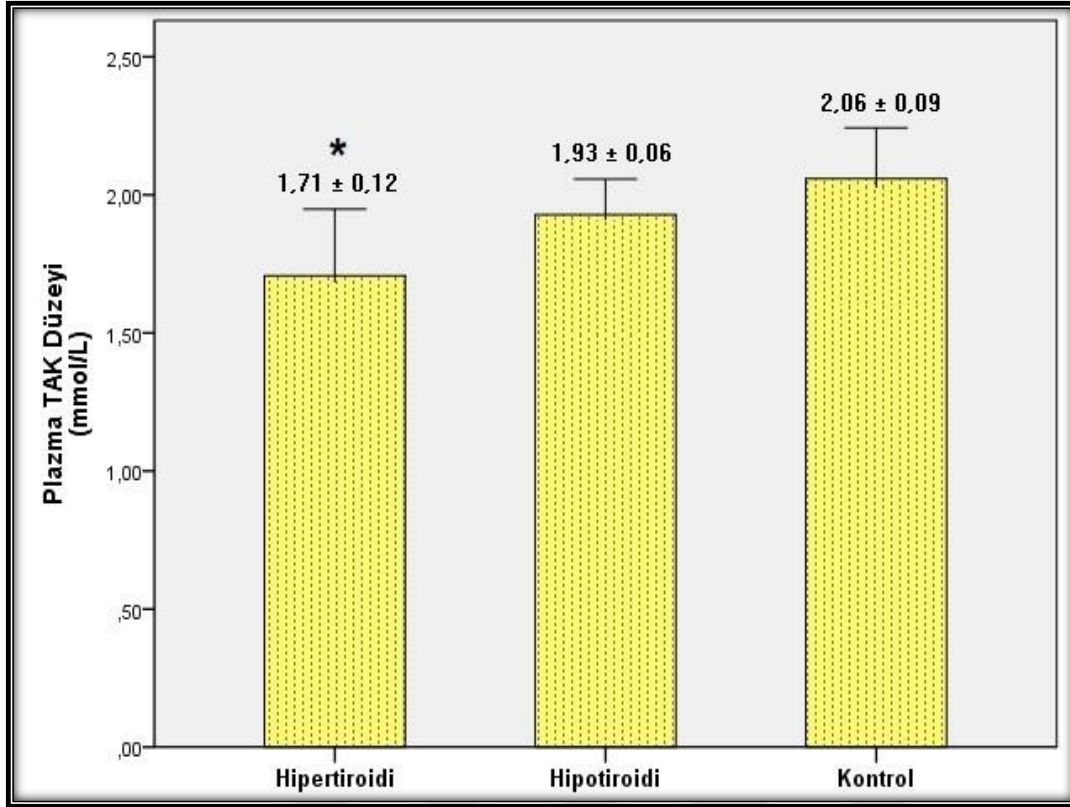
Hipertiroidili ve hipotiroidili hasta grupları ile kontrol grubu plazma MDA düzeyleri yönünden incelendiğinde hipertiroidili hasta grubu ve hipotiroidili hasta grubunun plazma MDA düzeyleri sağlıklı kontrol grubunun plazma MDA düzeyine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p < 0,01$, $p < 0,01$). Hipertiroidili hasta grubu ile hipertiroidili hasta gruplarının plazma MDA düzeyleri arasında ise anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$). (Şekil-4.4)



** Kontrol grubuna göre farklılık ($p < 0,01$).

Şekil -4.4. Çalışma gruplarında plazma MDA düzeylerinin karşılaştırılması.

Hipertiroidili ve hipotiroidili hasta grupları ile kontrol grubu plazma TAK düzeyleri yönünden incelendiğinde hipertiroidili hasta grubunun plazma TAK düzeyi sağlıklı kontrol grubunun plazma TAK düzeyine göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0,05$). Hipotiroidili hasta grubu plazma TAK düzeyi ile kontrol grubu plazma TAK düzeyi ve hipertiroidili hasta grubu plazma TAK düzeyi ile hipotiroidili hasta grubu plazma TAK düzeyi arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$). (Şekil-4.5)



* Kontrol grubuna göre farklılık ($p < 0,05$)

Şekil -4.5. Çalışma gruplarında plazma TAK düzeylerinin karşılaştırılması.

Hipertiroidili hasta grubu ile kontrol grubunun rutin biyokimyasal parametreleri incelendiğinde hipertiroidili hasta grubunun serbest T_3 , serbest T_4 düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek, TSH düzeyi ise istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşük bulunmuştur (sırasıyla, $p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$). Glukoz, total kolesterol ve trigliserit düzeyleri bakımından hipertiroidili hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (sırasıyla, $p > 0,05$, $p > 0,05$, $p > 0,05$). (Çizelge 4.2)

Çizelge 4.2. Hipertiroidili hasta ile kontrol grubunda biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması.

Parametre	Referans Aralık	Hipertiroidili Hasta (N = 35)	Kontrol Grubu (N = 36)	p
Glukoz (AKŞ) (mg/dL)	74-106 mg/dL	92,29 ± 1,43	91,69 ± 1,67	> 0,05
Total Kolesterol (mg/dL)	50-200 mg/dL	151,82 ± 5,42	140,25 ± 7,04	> 0,05
Trigliserit (mg/dL)	0-200 mg/dL	128,67 ± 12,78	124,55 ± 6,52	> 0,05
Serbest T_3 (pg/mL)	1,8-4,6 pg/mL	7,53 ± 0,94**	2,54 ± 0,13	< 0,01

Çizelge 4.2.(Devamı) Hipertiroidili hasta ile kontrol grubunda biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması.

Serbest T ₄ (ng/dL)	0,90-1,70 ng/mL	2,45 ± 0,24**	1,26 ± 0,05	< 0,01
TSH (uIU/mL)	0,27-4,20 uIU/mL	0,02 ± 0,006**	2,22 ± 0,16	< 0,01

** Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık (p<0,01).

Hipotiroidili hasta grubu ile kontrol grubunun rutin biyokimyasal test parametreleri incelendiğinde hipotiroidili hasta grubunun total kolesterol, serbest T₃ ve TSH ortalama düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek, serbest T₄ düzeyi ise anlamlı derecede düşük bulunmuştur, (sırasıyla, p<0,01, p<0,05, p<0,01, p<0,05). Glukoz ve trigliserit düzeyleri bakımından ise hipotiroidili hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (sırasıyla, p>0,05, p>0,05). (Çizelge 4.3)

Çizelge 4.3. Hipotiroidili hasta ile kontrol grubunda biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması.

Parametre	Referans Aralık	Hipotiroidili Hasta (N = 33)	Kontrol Grubu (N = 36)	p
Glukoz (AKŞ) (mg/dL)	74-106 mg/dL	91,52 ± 1,86	91,69 ± 1,68	> 0,05
Total Kolesterol (mg/dL)	50-200 mg/dL	179,36 ± 8,51**	140,25 ± 7,04	< 0,01
Trigliserit (mg/dL)	0-200 mg/dL	119,82 ± 12,05	124,55 ± 6,53	> 0,05
Serbest T ₃ (pg/mL)	1,8-4,6 pg/mL	3,08 ± 0,13*	2,54 ± 0,13	< 0,05
Serbest T ₄ (ng/dL)	0,90-1,70 ng/mL	1,09 ± 0,05*	1,26 ± 0,045	< 0,05
TSH (uIU/mL)	0,27-4,20 uIU/mL	12,77 ± 3,47**	2,22 ± 0,16	< 0,01

* Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık (p<0,05).

** Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık (p<0,01).

Hipertiroidili hasta grubu ile hipotiroidili hasta grubunun rutin biyokimyasal test parametreleri incelendiğinde hipotiroidili hasta grubunun total kolesterol ve TSH düzeyleri hipertiroidili hasta grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek (sırasıyla, p<0,01, p<0,01), serbest T₃ ve serbest T₄ düzeyi ise anlamlı derecede düşük bulunmuştur (sırasıyla, p<0,01, p<0,01). Glukoz ve trigliserit düzeyleri bakımından ise hipotiroidili hasta grubu ile hipotiroidili grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05). (Çizelge 4.4)

Çizelge 4.4. Hipertiroidili hasta ile hipotiroidili hasta grubunda biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması.

Parametre	Referans Aralık	Hipertiroidili Hasta (N = 35)	Hipotiroidili Hasta (N = 33)	p
Glukoz (AKŞ) (mg/dL)	74-106 mg/dL	92,29 ± 1,43	91,52 ± 1,86	> 0,05
Total Kolesterol (mg/dL)	50-200 mg/dL	151,82 ± 5,42**	179,36 ± 8,51	< 0,01
Trigliserit (mg/dL)	0-200 mg/dL	128,67 ± 12,78	119,82 ± 12,05	> 0,05
Serbest T ₃ (pg/mL)	1,8-4,6 pg/mL	7,53 ± 0,94**	3,08 ± 0,13	< 0,01
Serbest T ₄ (ng/dL)	0,90-1,70 ng/mL	2,45 ± 0,24**	1,09 ± 0,05	< 0,01
TSH (uIU/mL)	0,27-4,20 uIU/mL	0,02 ± 0,006**	12,77 ± 3,47	< 0,01

** Hipertiroidili hasta grubuna göre anlamlı farklılık (p<0,01).

Hipertiroidili hastalarda ölçülen parametreler yaş gruplarına göre incelendiğinde, <35 yaş grubunun plazma TAK düzeyi, 35-50 yaş grubu plazma TAK düzeyinden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0,05). Gas6, Axl, IL-6 ve MDA yönünden ayaş grupları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (p > 0,05). (Çizelge 4.5)

Çizelge 4.5. Hipertiroidili hastalarda yaş gruplarına göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.

Parametre	Yaş Grubu	N (35)	Ortalama ± SH	Minimum Değer	Maximum Değer	p
Gas6 (ng/mL)	< 35	14	82,19 ± 32,02	4,45	311,64	> 0,05
	35-50	14	86,95 ± 22,04	6,82	203,93	
	>50	7	35,64 ± 16,97	4,09	109,46	
Axl (ng/mL)	< 35	14	14,15 ± 4,88	1,63	51,86	> 0,05
	35-50	14	8,87 ± 2,85	0,97	31,41	
	>50	7	4,88 ± 2,73	1,44	21,07	
IL-6 (pg/mL)	< 35	14	4,48 ± 1,02	1,42	11,51	> 0,05
	35-50	14	4,50 ± 0,79	1,58	8,93	
	>50	7	3,14 ± 0,85	1,40	7,44	
MDA (µmol/L)	< 35	14	5,14 ± 0,21	4,19	6,40	> 0,05
	35-50	14	6,17 ± 0,33	4,19	9,14	
	>50	7	5,99 ± 0,61	4,19	8,93	
TAK (mmol/L)	< 35	14	2,03 ± 0,13	0,85	2,64	< 0,05*
	35-50	14	1,34 ± 0,21	0,43	2,75	
	>50	7	1,79 ± 0,24	0,68	2,72	

* 35-50 yaş grubunda < 35 yaş grubuna göre anlamlı farklılık (p < 0,05).

Hipotiroidili hastalarda ölçülen parametreler yaş gruplarına göre incelendiğinde <35 yaş grubunun plazma Axl düzeyi 35-50 ve >50 grubunun plazma Axl düzeyinden istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0,01$). Gas6, IL-6, MDA ve TAK düzeyleri yönünden yaş grupları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$). (Çizelge 4-6)

Çizelge 4.6. Hipotiroidili hastalarda yaş gruplarına göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.

Parametre	Yaş Grubu	N (33)	Ortalama $\pm$ SH	Minimum Değer	Maximum Değer	p
Gas6 (ng/mL)	< 35	8	79,67 $\pm$ 32,52	7,16	255,55	> 0,05
	35-50	9	34,23 $\pm$ 21,22	4,96	200,36	
	>50	16	25,50 $\pm$ 12,51	6,82	210,79	
Axl (ng/mL)	< 35	8	14,07 $\pm$ 5,42**	1,00	39,18	< 0,01
	35-50	9	2,30 $\pm$ 0,72	1,02	7,97	
	>50	16	2,62 $\pm$ 0,54	1,04	7,25	
IL-6 (pg/mL)	< 35	8	4,69 $\pm$ 1,10	1,80	9,46	> 0,05
	35-50	9	2,93 $\pm$ 0,96	1,40	10,37	
	>50	16	2,68 $\pm$ 0,52	1,56	10,08	
MDA (μ mol/L)	< 35	8	6,23 $\pm$ 0,72	4,72	10,40	> 0,05
	35-50	9	4,88 $\pm$ 0,38	3,35	7,14	
	>50	16	5,04 $\pm$ 0,15	4,29	6,19	
TAK (mmol/L)	< 35	8	2,01 $\pm$ 0,14	1,12	2,46	> 0,05
	35-50	9	1,79 $\pm$ 0,16	0,88	2,27	
	>50	16	1,96 $\pm$ 0,07	1,35	2,39	

** <35 ve 35-50 yaş gruplarına göre anlamlı farklılık ($p < 0,01$).

Sağlıklı kontrollerde ölçülen parametreler yaş gruplarına göre incelendiğinde Gas6, Axl, IL-6, MDA ve TAK düzeyleri bakımından yaş grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$). (Çizelge 4.7)

Çizelge 4.7. Kontrol grubunda yaş gruplarına göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.

Parametre	Yaş Grubu	N (36)	Ortalama $\pm$ SH	Minimum Değer	Maximum Değer	p
Gas6 (ng/mL)	< 35	13	82,63 $\pm$ 27,68	4,52	258,54	> 0,05
	35-50	11	40,56 $\pm$ 19,72	7,27	198,52	
	>50	12	71,18 $\pm$ 29,03	4,79	285,21	

Çizelge 4.7. (Devamı) Kontrol grubunda yaş gruplarına göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.

Axl (ng/mL)	< 35	13	3,66 ± 1,82	0,67	25,18	> 0,05
	35-50	11	1,86 ± 0,31	1,18	4,60	
	>50	12	5,45 ± 3,12	0,67	37,35	
IL-6 (pg/mL)	< 35	13	3,98 ± 0,93	1,43	10,26	> 0,05
	35-50	11	2,66 ± 0,53	1,49	7,22	
	>50	12	3,68 ± 0,98	1,42	10,34	
MDA (µmol/L)	< 35	13	1,61 ± 0,15	0,71	2,82	> 0,05
	35-50	11	1,40 ± 0,20	0,51	2,61	
	>50	12	1,27 ± 0,15	0,61	2,51	
TAK (mmol/L)	< 35	13	2,04 ± 0,16	0,96	3,12	> 0,05
	35-50	11	1,87 ± 0,13	0,81	2,38	
	>50	12	2,25 ± 0,18	0,85	3,06	

Hipertiroidili hastalarda ölçülen parametreler yönünden cinsiyete göre yapılan değerlendirmede Gas6, Axl, IL-6, MDA ve TAK düzeyleri bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$). (Çizelge 4.8)

Çizelge 4.8. Hipertiroidili hastalarda cinsiyete göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.

Parametre	Cinsiyet	N (35)	Ortalama ± SH	Minimum Değer	Maximum Değer	p
Gas6 (ng/mL)	Erkek	17	55,47 ± 20,99	5,01	300,61	> 0,05
	Kadın	18	93,04 ± 23,47	4,09	311,64	
Axl (ng/mL)	Erkek	17	8,07 ± 3,20	1,11	48,23	> 0,05
	Kadın	18	12,18 ± 3,46	0,97	51,86	
IL-6 (pg/mL)	Erkek	17	3,62 ± 0,73	1,46	11,51	> 0,05
	Kadın	18	4,80 ± 0,79	1,40	11,16	
MDA (µmol/L)	Erkek	17	5,86 ± 0,35	4,19	9,14	> 0,05
	Kadın	18	5,59 ± 0,23	4,19	7,56	
TAK (mmol/L)	Erkek	17	1,77 ± 0,16	0,57	2,75	> 0,05
	Kadın	18	1,65 ± 0,18	0,43	2,72	

Hipotiroidili hastalarda ölçülen parametreler yönünden cinsiyete göre yapılan değerlendirmede Gas6, Axl, IL-6, MDA ve TAK düzeyleri bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$). (Çizelge 4.9)

Çizelge 4.9. Hipotiroidili hastalarda cinsiyete göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.

Parametre	Cinsiyet	N (33)	Ortalama $\pm$ SH	Minimum Değer	Maximum Değer	p
Gas6 (ng/mL)	Erkek	8	67,55 $\pm$ 35,47	7,74	255,55	> 0,05
	Kadın	24	32,53 $\pm$ 10,61	4,96	210,79	
Axl (ng/mL)	Erkek	8	7,21 $\pm$ 4,61	1,43	39,18	> 0,05
	Kadın	24	4,70 $\pm$ 1,49	0,99	29,69	
IL-6 (pg/mL)	Erkek	8	4,12 $\pm$ 1,29	1,53	10,37	> 0,05
	Kadın	24	2,95 $\pm$ 0,45	1,40	10,08	
MDA (μ mol/L)	Erkek	8	4,94 $\pm$ 0,35	3,35	6,19	> 0,05
	Kadın	24	5,39 $\pm$ 0,28	4,19	10,40	
TAK (mmol/L)	Erkek	8	1,77 $\pm$ 0,19	0,88	2,24	> 0,05
	Kadın	24	1,98 $\pm$ 0,06	1,12	2,46	

Sağlıklı kontrollerde ölçülen parametreler yönünden cinsiyete göre yapılan değerlendirmede Gas6, Axl, IL-6, MDA ve TAK düzeyleri bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$). (Çizelge 4.10)

Çizelge 4.10. Kontrol grubunda cinsiyete göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.

Parametre	Cinsiyet	N (36)	Ortalama $\pm$ SH	Minimum Değer	Maximum Değer	p
Gas6 (ng/mL)	Erkek	13	63,08 $\pm$ 25,65	7,39	258,54	> 0,05
	Kadın	23	67,59 $\pm$ 18,95	4,52	285,21	
Axl (ng/mL)	Erkek	13	4,54 $\pm$ 2,75	1,14	37,35	> 0,05
	Kadın	23	3,24 $\pm$ 1,17	0,67	25,18	
IL-6 (pg/mL)	Erkek	13	3,30 $\pm$ 0,81	1,49	10,19	> 0,05
	Kadın	23	3,58 $\pm$ 0,63	1,42	10,34	
MDA (μ mol/L)	Erkek	13	1,42 $\pm$ 0,17	0,72	2,82	> 0,05
	Kadın	23	1,44 $\pm$ 0,12	0,51	2,61	
TAK (mmol/L)	Erkek	13	2,32 $\pm$ 0,16	0,96	3,12	> 0,05
	Kadın	23	1,91 $\pm$ 0,10	0,81	2,92	

Hipertiroidili hastalarda ölçülen parametreler yönünden BKI gruplarına göre yapılan değerlendirmede Gas6, Axl, IL-6, MDA ve TAK düzeyleri bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$). (Çizelge 4.11)

Çizelge 4.11. Hipertiroidili hastalarda beden kitle indeksine göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.

Parametre	BKİ	N (35)	Ortalama $\pm$ SH	Minimum Değer	Maximum Değer	p
Gas6 (ng/mL)	< 24,99	20	76,52 $\pm$ 22,08	4,45	311,64	> 0,05
	25,00 – 29,99	13	71,65 $\pm$ 26,00	4,09	300,61	
	> 30,00	2	77,94 $\pm$ 70,09	7,85	148,04	
Axl (ng/mL)	< 24,99	20	8,81 $\pm$ 2,98	0,97	51,86	> 0,05
	25,00 – 29,99	13	13,58 $\pm$ 4,30	1,44	48,23	
	> 30,00	2	1,86 $\pm$ 0,07	1,79	1,94	
IL-6 (pg/mL)	< 24,99	20	4,24 $\pm$ 0,71	1,58	11,16	> 0,05
	25,00 – 29,99	13	4,12 $\pm$ 0,93	1,40	11,51	
	> 30,00	2	4,77 $\pm$ 2,99	1,77	7,76	
MDA (μ mol/L)	< 24,99	20	5,45 $\pm$ 0,27	4,19	9,14	> 0,05
	25,00 – 29,99	13	6,06 $\pm$ 0,35	4,19	8,93	
	> 30,00	2	6,24 $\pm$ 0,16	6,08	6,40	
TAK (mmol/L)	< 24,99	20	1,84 $\pm$ 0,16	0,57	2,75	> 0,05
	25,00 – 29,99	13	1,53 $\pm$ 0,18	0,43	2,72	
	> 30,00	2	1,54 $\pm$ 0,95	0,59	2,49	

Hipotiroidili hastalarda ölçülen parametreler yönünden BKİ gruplarına göre yapılan değerlendirmede Gas6, Axl, IL-6, MDA ve TAK düzeyleri bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$). (Çizelge 4.12)

Çizelge 4.12. Hipotiroidili hastalarda beden kitle indeksine göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.

Parametre	BKİ	N (33)	Ortalama $\pm$ SH	Minimum Değer	Maximum Değer	p
Gas6 (ng/mL)	< 24,99	11	37,16 $\pm$ 16,42	4,96	147,16	> 0,05
	25,00 – 29,99	11	32,19 $\pm$ 17,25	7,62	200,36	
	> 30,00	11	53,67 $\pm$ 27,02	6,82	255,55	
Axl (ng/mL)	< 24,99	11	7,23 $\pm$ 3,20	0,98	29,70	> 0,05
	25,00 – 29,99	11	2,61 $\pm$ 0,71	1,02	7,97	
	> 30,00	11	6,08 $\pm$ 3,37	1,04	39,18	
IL-6 (pg/mL)	< 24,99	11	3,05 $\pm$ 0,73	1,40	7,50	> 0,05
	25,00 – 29,99	11	3,01 $\pm$ 0,77	1,64	10,37	
	> 30,00	11	3,65 $\pm$ 0,93	1,82	10,08	

Çizelge 4.12.(Devamı) Hipotiroidili hastalarda beden kitle indeksine göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.

MDA ($\mu\text{mol/L}$)	< 24,99	11	5,61 $\pm$ 0,55	4,08	10,40	> 0,05
	25,00 – 29,99	11	5,16 $\pm$ 0,38	3,35	8,29	
	> 30,00	11	5,09 $\pm$ 0,17	4,40	6,08	
TAK (mmol/L)	< 24,99	11	1,79 $\pm$ 0,15	0,88	2,46	> 0,05
	25,00 – 29,99	11	1,98 $\pm$ 0,09	1,25	2,27	
	> 30,00	11	2,01 $\pm$ 0,08	1,57	2,39	

Sağlıklı kontrollerde ölçülen parametreler yönünden BKİ gruplarına göre yapılan değerlendirmede Gas6, Axl, IL-6, MDA ve TAK düzeyleri bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$). (Çizelge 4.13)

Çizelge 4.13. Kontrol grubunda beden kitle indeksine göre ölçülen parametrelerin sonuçları.

Parametre	BKİ	N (36)	Ortalama $\pm$ SH	Minimum Değer	Maximum Değer	p
Gas6 (ng/mL)	< 24,99	22	88,81 $\pm$ 21,43	4,52	285,21	> 0,05
	25,00 – 29,99	13	31,99 $\pm$ 16,42	4,98	202,63	
	> 30,00	1	4,79 $\pm$ 0,00	4,79	4,79	
Axl (ng/mL)	< 24,99	22	4,51 $\pm$ 1,90	0,67	37,35	> 0,05
	25,00 – 29,99	13	2,55 $\pm$ 1,05	0,67	15,02	
	> 30,00	1	1,30 $\pm$ 0,00	1,30	1,30	
IL-6 (pg/mL)	< 24,99	22	4,26 $\pm$ 0,73	1,43	10,34	> 0,05
	25,00 – 29,99	13	2,31 $\pm$ 0,39	1,58	6,68	
	> 30,00	1	1,42 $\pm$ 0,00	1,42	1,421	
MDA ($\mu\text{mol/L}$)	< 24,99	22	1,54 $\pm$ 0,13	0,51	2,82	> 0,05
	25,00 – 29,99	13	1,18 $\pm$ 0,11	0,61	1,66	
	> 30,00	1	2,51 $\pm$ 0,00	2,51	2,51	
TAK (mmol/L)	< 24,99	22	1,96 $\pm$ 0,11	0,81	3,12	> 0,05
	25,00 – 29,99	13	2,25 $\pm$ 0,17	0,85	3,06	
	> 30,00	1	1,65 $\pm$ 0,00	1,65	1,65	

Hipertiroidili hastalarda ölçülen parametreler yönünden sigara kullanım durumuna göre yapılan değerlendirmede Gas6, Axl, IL-6, MDA ve TAK düzeyleri bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$). (Çizelge 4.14)

Çizelge 4.14. Hipertiroidili hastalarda sigara kullanım durumuna göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.

Parametre	Sigara Kullanımı	N (35)	Ortalama $\pm$ SH	Minimum Değer	Maximum Değer	p
Gas6 (ng/mL)	Evet	13	67,13 $\pm$ 26,68	5,01	300,61	> 0,05
	Hayır	22	79,32 $\pm$ 20,20	4,09	311,64	
Axl (ng/mL)	Evet	13	11,56 $\pm$ 4,42	1,44	48,23	> 0,05
	Hayır	22	9,37 $\pm$ 2,75	0,97	51,86	
IL-6 (pg/mL)	Evet	13	3,88 $\pm$ 0,94	1,42	11,51	> 0,05
	Hayır	22	4,43 $\pm$ 0,67	1,40	11,16	
MDA (μ mol/L)	Evet	13	6,17 $\pm$ 0,41	4,19	9,14	> 0,05
	Hayır	22	5,46 $\pm$ 0,21	4,19	7,56	
TAK (mmol/L)	Evet	13	1,53 $\pm$ 0,16	0,57	2,38	> 0,05
	Hayır	22	1,81 $\pm$ 0,17	0,43	2,75	

Hipotiroidili hastalarda ölçülen parametreler yönünden sigara kullanım durumuna göre yapılan değerlendirmede Gas6, Axl, IL-6, MDA ve TAK düzeyleri bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$). (Çizelge 4.15)

Çizelge 4.15. Hipotiroidili hastalarda sigara kullanım durumuna göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.

Parametre	Sigara Kullanımı	N (33)	Ortalama $\pm$ SH	Minimum Değer	Maximum Değer	p
Gas6 (ng/mL)	Evet	8	34,39 $\pm$ 23,72	7,62	200,36	> 0,05
	Hayır	25	43,13 $\pm$ 13,75	4,96	255,55	
Axl (ng/mL)	Evet	8	1,74 $\pm$ 0,11	1,14	2,11	> 0,05
	Hayır	25	6,45 $\pm$ 2,01	0,99	39,18	
IL-6 (pg/mL)	Evet	8	2,97 $\pm$ 1,06	1,57	10,37	> 0,05
	Hayır	25	3,32 $\pm$ 0,51	1,40	10,08	
TAK (mmol/L)	Evet	8	1,84 $\pm$ 0,12	1,25	2,21	> 0,05
	Hayır	25	1,96 $\pm$ 0,08	0,88	2,46	
MDA (μ mol/L)	Evet	8	5,20 $\pm$ 0,53	3,35	8,29	> 0,05
	Hayır	25	5,31 $\pm$ 0,25	4,08	10,40	

Sağlıklı kontrollerde ölçülen parametreler yönünden sigara kullanım durumuna göre yapılan değerlendirmede Gas6, Axl, IL-6, MDA ve TAK düzeyleri bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$). (Çizelge 4.16)

Çizelge 4.16. Kontrol grubunda sigara kullanım durumuna göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.

Parametre	Sigara Kullanımı	N (33)	Ortalama $\pm$ SH	Minimum Değer	Maximum Değer	p
Gas6 (ng/mL)	Evet	11	57,09 $\pm$ 23,23	7,39	214,31	> 0,05
	Hayır	25	69,86 $\pm$ 19,32	4,52	285,21	
Axl (ng/mL)	Evet	11	1,74 $\pm$ 0,27	0,67	3,86	> 0,05
	Hayır	25	4,58 $\pm$ 1,74	0,67	37,35	
IL-6 (pg/mL)	Evet	11	3,60 $\pm$ 0,95	1,49	10,26	> 0,05
	Hayır	25	3,43 $\pm$ 0,58	1,42	10,34	
MDA (μ mol/L)	Evet	11	1,55 $\pm$ 0,16	0,93	2,61	> 0,05
	Hayır	25	1,38 $\pm$ 0,12	0,51	2,82	
TAK (mmol/L)	Evet	11	1,95 $\pm$ 0,17	0,81	2,38	> 0,05
	Hayır	25	2,11 $\pm$ 0,11	0,85	3,12	

Hipertiroidili hastalarda ölçülen parametreler yönünden ilaç kullanım durumuna göre yapılan değerlendirmede Gas6, Axl, IL-6, MDA ve TAK düzeyleri bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$). (Çizelge 4.17)

Çizelge 4.17. Hipertiroidili hastalarda ilaç kullanım durumuna göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.

Parametre	İlaç Kullanımı	N (35)	Ortalama $\pm$ SH	Minimum Değer	Maximum Değer	p
Gas6 (ng/mL)	Evet	4	36,79 $\pm$ 24,39	6,70	109,46	> 0,05
	Hayır	31	79,70 $\pm$ 17,57	4,09	311,64	
Axl (ng/mL)	Evet	4	7,31 $\pm$ 4,64	1,53	21,07	> 0,05
	Hayır	31	10,56 $\pm$ 2,60	0,97	51,86	
IL-6 (pg/mL)	Evet	4	3,59 $\pm$ 1,30	1,94	7,44	> 0,05
	Hayır	31	4,31 $\pm$ 0,59	1,40	11,51	
MDA (μ mol/L)	Evet	4	5,01 $\pm$ 0,14	4,72	5,35	> 0,05
	Hayır	31	5,82 $\pm$ 0,23	4,19	9,14	
TAK (mmol/L)	Evet	4	2,21 $\pm$ 0,19	1,80	2,72	> 0,05
	Hayır	31	1,64 $\pm$ 0,13	0,43	2,75	

Hipotiroidili hastalarda ölçülen parametreler yönünden ilaç kullanım durumuna göre yapılan değerlendirmede Gas6, Axl, IL-6, MDA ve TAK düzeyleri bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$). (Çizelge 4.18)

Çizelge 4.18. Hipotiroidili hastalarda ilaç kullanım durumuna göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.

Parametre	İlaç Kullanımı	N (33)	Ortalama $\pm$ SH	Minimum Değer	Maximum Değer	p
Gas6 (ng/mL)	Evet	5	79,57 $\pm$ 40,92	8,20	210,79	> 0,05
	Hayır	28	34,13 $\pm$ 11,68	4,96	255,55	
Axl (ng/mL)	Evet	5	8,47 $\pm$ 5,41	1,44	29,70	> 0,05
	Hayır	28	4,74 $\pm$ 1,59	0,10	39,18	
IL-6 (pg/mL)	Evet	5	4,78 $\pm$ 1,69	1,82	10,08	> 0,05
	Hayır	28	2,96 $\pm$ 0,45	1,40	10,37	
MDA (μ mol/L)	Evet	5	5,26 $\pm$ 0,49	4,40	7,14	> 0,05
	Hayır	28	5,29 $\pm$ 0,26	3,35	10,40	
TAK (mmol/L)	Evet	5	2,03 $\pm$ 0,03	1,96	2,12	> 0,05
	Hayır	28	1,91 $\pm$ 0,08	0,88	2,46	

Sağlıklı kontrollerde ölçülen parametreler yönünden ilaç kullanım (hipertansiyon, psikiyatrik) durumuna göre yapılan değerlendirmede düzenli ilaç kullanan hastaların plazma Axl düzeyleri ilaç kullanmayanların plazma Axl düzeylerine göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0,01$). Gas6, IL-6, MDA ve TAK düzeyleri yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$). (Çizelge 4.19)

Çizelge 4.19. Kontrol grubunda ilaç kullanım durumuna göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.

Parametre	İlaç Kullanımı	N (36)	Ortalama $\pm$ SH	Minimum Değer	Maximum Değer	p
Gas6 (ng/mL)	Evet	2	98,77 $\pm$ 90,34	8,43	189,11	> 0,05
	Hayır	34	64,03 $\pm$ 15,40	4,52	285,21	
Axl (ng/mL)	Evet	2	19,32 $\pm$ 18,02**	1,30	37,35	< 0,01
	Hayır	34	2,80 $\pm$ 0,80	0,67	25,18	
IL-6 (pg/mL)	Evet	2	5,90 $\pm$ 4,29	1,62	10,19	> 0,05
	Hayır	34	3,34 $\pm$ 0,48	1,42	10,34	

Çizelge 4.19. (Devamı) Kontrol grubunda ilaç kullanım durumuna göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.

MDA ($\mu\text{mol/L}$)	Evet	2	$1,45 \pm 0,21$	1,24	1,66	> 0,05
	Hayır	34	$1,43 \pm 0,10$	0,50	2,82	
TAK (mmol/L)	Evet	2	$2,30 \pm 0,10$	2,20	2,39	> 0,05
	Hayır	34	$2,04 \pm 0,10$	0,81	3,12	

** İlaç kullanmayanlara göre anlamlı farklılık ($p < 0,01$)

Hipertiroidili hastalarda ölçülen parametreler yönünden ailesel kronik hastalık durumuna göre yapılan değerlendirmede Gas6, Axl, IL-6, MDA ve TAK düzeyleri bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$). (Çizelge 4.20)

Çizelge 4.20. Hipertiroidili hastalarda ailesel kronik hastalık olup olmadığına göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.

Parametre	Kronik Hastalık	N (35)	Ortalama $\pm$ SH	Minimum Değer	Maximum Değer	p
Gas6 (ng/mL)	Var	19	$70,75 \pm 20,66$	4,09	311,64	> 0,05
	Yok	16	$79,59 \pm 25,33$	5,22	300,61	
Axl (ng/mL)	Var	19	$7,71 \pm 2,87$	1,11	51,86	> 0,05
	Yok	16	$13,13 \pm 3,82$	0,97	48,23	
IL-6 (pg/mL)	Var	19	$4,09 \pm 0,68$	1,40	10,92	> 0,05
	Yok	16	$4,39 \pm 0,88$	1,41	11,51	
MDA ($\mu\text{mol/L}$)	Var	19	$5,78 \pm 0,29$	4,19	8,93	> 0,05
	Yok	16	$5,66 \pm 0,30$	4,19	9,14	
TAK (mmol/L)	Var	19	$1,66 \pm 0,18$	0,43	2,75	> 0,05
	Yok	16	$1,76 \pm 0,16$	0,68	2,54	

Hipotiroidili hastalarda ölçülen parametreler yönünden ailede kronik hastalık durumuna göre yapılan değerlendirmede Gas6, Axl, IL-6, MDA ve TAK düzeyleri bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$). (Çizelge 4.21)

Çizelge 4.21. Hipotiroidili hastalarda ailesel kronik hastalık olup olmadığına göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.

Parametre	Kronik Hastalık	N (33)	Ortalama $\pm$ SH	Minimum Değer	Maximum Değer	p
Gas6 (ng/mL)	Var	26	$36,23 \pm 12,64$	4,96	255,55	> 0,05
	Yok	7	$58,77 \pm 30,40$	7,16	200,36	
Axl (ng/mL)	Var	26	$5,20 \pm 1,78$	1,02	39,18	> 0,05
	Yok	7	$5,68 \pm 3,47$	0,10	26,04	

Çizelge 4.21. (Devamı) Hipotiroidili hastalarda ailesel kronik hastalık olup olmadığına göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.

IL-6 (pg/mL)	Var	26	3,01 ± 0,47	1,40	10,08	> 0,05
	Yok	7	4,07 ± 1,31	1,57	10,36	
MDA (µmol/L)	Var	26	5,35 ± 0,27	4,08	10,40	> 0,05
	Yok	7	5,03 ± 0,35	3,35	6,19	
TAK (mmol/L)	Var	26	1,99 ± 0,06	0,88	2,39	> 0,05
	Yok	7	1,70 ± 0,19	1,12	2,46	

Sağlıklı kontrollerde ölçülen parametreler yönünden ailede kronik hastalık durumuna göre yapılan değerlendirmede Gas6, Axl, IL-6, MDA ve TAK düzeyleri yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$). (Çizelge 4.22)

Çizelge 4.22. Kontrol grubunda ailesel kronik hastalık olup olmadığına göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.

Parametre	Kronik Hastalık	N (36)	Ortalama ± SH	Minimum Değer	Maximum Değer	p
Gas6 (ng/mL)	Var	20	66,22 ± 19,97	4,79	258,54	> 0,05
	Yok	16	65,63 ± 23,55	4,52	285,21	
Axl (ng/mL)	Var	20	3,55 ± 1,79	0,67	37,35	> 0,05
	Yok	16	3,91 ± 1,66	0,67	25,18	
IL-6 (pg/mL)	Var	20	3,38 ± 0,65	1,42	10,26	> 0,05
	Yok	16	3,60 ± 0,77	1,43	10,34	
MDA (µmol/L)	Var	20	1,34 ± 0,13	0,51	2,61	> 0,05
	Yok	16	1,55 ± 0,15	0,72	2,82	
TAK (mmol/L)	Var	20	2,10 ± 0,14	0,81	3,12	> 0,05
	Yok	16	2,01 ± 0,11	1,32	2,92	

Hipertiroidili hastalarda ölçülen parametreler yönünden fiziksel aktivite düzeylerine göre yapılan değerlendirmede Gas6, Axl, IL-6, MDA ve TAK düzeyleri bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$). (Çizelge 4.23)

Çizelge 4.23. Hipertiroidili hastalarda günlük fiziksel aktivite düzeyine göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.

Parametre	Fiziksel Aktivite Düzeyi	N (35)	Ortalama $\pm$ SH	Minimum Değer	Maximum Değer	p
Gas6 (ng/mL)	Yok	7	56,34 $\pm$ 41,08	6,81	300,61	> 0,05
	Hafif	5	88,13 $\pm$ 37,00	5,01	189,34	
	Orta	23	77,51 $\pm$ 19,83	4,09	311,64	
Axl (ng/mL)	Yok	7	9,10 $\pm$ 6,56	0,97	48,23	> 0,05
	Hafif	5	1,87 $\pm$ 0,05	1,71	2,02	
	Orta	23	12,32 $\pm$ 2,92	1,11	51,86	
IL-6 (pg/mL)	Yok	7	3,62 $\pm$ 1,34	1,78	11,51	> 0,05
	Hafif	5	4,55 $\pm$ 1,24	1,46	7,76	
	Orta	23	4,34 $\pm$ 0,68	1,40	11,16	
MDA (μ mol/L)	Yok	7	5,42 $\pm$ 0,31	4,40	6,40	> 0,05
	Hafif	5	6,80 $\pm$ 0,71	4,72	8,93	
	Orta	23	5,58 $\pm$ 0,24	4,19	9,14	
TAK (mmol/L)	Yok	7	2,24 $\pm$ 0,17	1,30	2,64	> 0,05
	Hafif	5	1,05 $\pm$ 0,27	0,59	1,80	
	Orta	23	1,69 $\pm$ 0,14	0,43	2,75	

Hipotiroidili hastalarda ölçülen parametreler yönünden fiziksel aktivite düzeylerine göre yapılan değerlendirmede Gas6, Axl, IL-6, MDA ve TAK düzeyleri bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$). (Çizelge 4.24)

Çizelge 4.24. Hipotiroidili hastalarda günlük fiziksel aktivite düzeyine göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.

Parametre	Fiziksel Aktivite Düzeyi	N (33)	Ortalama $\pm$ SH	Minimum Değer	Maximum Değer	p
Gas6 (ng/mL)	Yok	4	41,18 $\pm$ 33,10	7,39	140,49	> 0,05
	Hafif	5	49,12 $\pm$ 40,42	8,08	210,79	
	Orta	24	40,32 $\pm$ 13,96	4,96	255,55	
Axl (ng/mL)	Yok	4	8,50 $\pm$ 7,07	1,02	29,70	> 0,05
	Hafif	5	1,48 $\pm$ 0,11	1,11	1,75	
	Orta	24	5,72 $\pm$ 1,90	1,00	39,18	
IL-6 (pg/mL)	Yok	4	3,29 $\pm$ 1,41	1,80	7,50	> 0,05
	Hafif	5	3,45 $\pm$ 1,66	1,53	10,08	
	Orta	24	3,23 $\pm$ 0,53	1,40	10,37	
MDA (μ mol/L)	Yok	4	6,53 $\pm$ 1,33	4,61	10,40	> 0,05
	Hafif	5	5,03 $\pm$ 0,35	4,08	5,87	
	Orta	24	4,99 $\pm$ 0,16	3,35	7,14	
TAK (mmol/L)	Yok	4	2,20 $\pm$ 0,05	2,08	2,28	> 0,05
	Hafif	5	1,64 $\pm$ 0,07	0,88	2,00	
	Orta	24	1,94 $\pm$ 0,20	1,12	2,46	

Sağlıklı kontrollerde ölçülen parametreler yönünden fiziksel aktivite düzeylerine göre yapılan değerlendirmede Gas6, Axl, IL-6, MDA ve TAK düzeyleri bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$). (Çizelge 4.25)

Çizelge 4.25. Kontrol grubunda günlük fiziksel aktivite düzeyine göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.

Parametre	Sigara Kullanımı	N (36)	Ortalama $\pm$ SH	Minimum Değer	Maximum Değer	p
Gas6 (ng/mL)	Yok	2	98,37 $\pm$ 90,75	7,62	189,11	> 0,05
	Hafif	5	63,04 $\pm$ 23,78	4,79	285,21	
	Orta	19	54,09 $\pm$ 18,74	4,52	245,21	
Axl (ng/mL)	Yok	2	19,24 $\pm$ 18,10	1,14	37,35	> 0,05
	Hafif	5	2,46 $\pm$ 0,91	0,67	15,02	
	Orta	19	2,98 $\pm$ 1,32	0,67	25,18	
IL-6 (pg/mL)	Yok	2	5,88 $\pm$ 4,31	1,58	10,19	> 0,05
	Hafif	5	3,24 $\pm$ 0,69	1,42	10,34	
	Orta	19	3,41 $\pm$ 0,71	1,43	10,26	
MDA (μ mol/L)	Yok	2	0,98 $\pm$ 0,26	0,72	1,24	> 0,05
	Hafif	5	1,40 $\pm$ 0,14	0,61	2,51	
	Orta	19	1,52 $\pm$ 0,15	0,51	2,82	
TAK (mmol/L)	Yok	2	2,50 $\pm$ 0,30	2,20	2,80	> 0,05
	Hafif	5	2,16 $\pm$ 0,14	0,85	3,06	
	Orta	19	1,87 $\pm$ 0,11	0,81	2,66	

Hipertiroidili hastalarda ölçülen parametreler ve rutin biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkiler çizelge 4.26'da gösterilmiştir. Gas6 düzeyleri ile Axl düzeyleri arasında pozitif ilişki ($p < 0,001$) (Şekil 4.6), Gas6 düzeyleri ile IL-6 düzeyleri arasında pozitif ilişki ($p < 0,001$) (Şekil 4.9), Axl düzeyleri ile IL-6 düzeyleri arasında pozitif ilişki ($p < 0,001$), glukoz düzeyleri ile serbest T_3 düzeyleri arasında pozitif ilişki ($p < 0,001$), glukoz düzeyleri ile serbest T_4 düzeyleri arasında pozitif ilişki ($p < 0,001$), serbest T_3 düzeyleri ile serbest T_4 düzeyleri arasında pozitif ilişki ($p < 0,001$), MDA düzeyleri ile TSH düzeyleri arasında negatif ilişki ($p < 0,05$) ve glukoz düzeyleri ile TSH düzeyleri arasında negatif ilişki ($p < 0,05$) bulunmuştur.

Hipotiroidili hastalarda ölçülen parametreler ve rutin biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkiler çizelge 4.27'de gösterilmiştir. Gas6 düzeyleri ile Axl düzeyleri arasında pozitif ilişki ($p < 0,001$) (Şekil 4.7), Gas6 düzeyleri ile IL-6 düzeyleri

arasında pozitif ilişki ($p<0,001$) (Şekil 4.10), Gas6 düzeyleri ile serbest T_3 düzeyleri arasında pozitif ilişki ($p<0,05$), Gas6 düzeyleri ile serbest T_4 düzeyleri arasında pozitif ilişki ($p<0,05$), Axl düzeyleri ile IL-6 düzeyleri arasında pozitif ilişki ($p<0,001$), IL-6 düzeyleri ile serbest T_3 düzeyleri arasında pozitif ilişki ($p<0,05$), IL-6 düzeyleri ile serbest T_4 düzeyleri arasında pozitif ilişki ($p<0,05$), serbest T_3 düzeyleri ile serbest T_4 düzeyleri arasında pozitif ilişki ($p<0,001$), total kolesterol düzeyleri ile trigliserit düzeyleri arasında pozitif ilişki ($p<0,05$), total kolesterol düzeyleri ile TSH düzeyleri arasında pozitif ilişki ($p<0,05$) ve trigliserit düzeyleri ile TSH düzeyleri arasında pozitif ilişki ($p<0,001$) bulunmuştur .

Kontrol grubunda ölçülen parametreler ve rutin biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkiler çizelge 4.28'de gösterilmiştir. Gas6 düzeyleri ile Axl düzeyleri arasında pozitif ilişki ($p<0,05$) (Şekil 4.8), Gas6 düzeyleri ile IL-6 düzeyleri arasında pozitif ilişki ($p<0,001$) (Şekil 4.11), Gas6 düzeyleri ile serbest T_4 düzeyleri arasında pozitif ilişki ($p<0,05$), Axl düzeyleri ile IL-6 düzeyleri arasında pozitif ilişki ($p<0,001$), Axl düzeyleri ile trigliserit düzeyleri arasında pozitif ilişki ($p<0,05$), IL-6 düzeyleri ile serbest T_3 düzeyleri arasında pozitif ilişki ($p<0,05$), MDA düzeyleri ile total kolesterol düzeyleri arasında pozitif ilişki ($p<0,001$) ve glukoz düzeyleri ile trigliserit düzeyleri arasında pozitif ilişki ($p<0,05$) bulunmuştur.

Çizelge 4.27. Hipotiroidili hasta grubu içerisinde rutin biyokimyasal parametreler ve ölçülen parametrelerin ilişki tablosu

	Gas6	Axl	IL-6	TAK	MDA	Glukoz	Kolesterol	Trigliserit	Serbest T ₃	Serbest T ₄	TSH
Gas6	Korelasyon Katsayısı	1.000	0.695**	-0.137	-0.182	-0.627	-0.235	-0.067	0.466**	0.386*	-0.142
	Anlamlılık (p)	0.000	0.000	0.447	0.311	0.000	0.187	0.712	0.006	0.026	0.431
Axl	Korelasyon Katsayısı	1.000	0.636**	0.022	0.001	-0.473	-0.080	-0.210	0.324	0.211	-0.127
	Anlamlılık (p)		0.000	0.905	0.996	0.005	0.660	0.242	0.066	0.239	0.481
IL-6	Korelasyon Katsayısı		1.000	-0.121	-0.222	-0.603	-0.223	-0.050	0.521**	0.370*	-0.127
	Anlamlılık (p)			0.504	0.215	0.000	0.213	0.783	0.002	0.034	0.481
TAK	Korelasyon Katsayısı			1.000	0.229	0.015	0.224	0.048	0.159	0.058	0.106
	Anlamlılık (p)				0.200	0.936	0.210	0.790	0.376	0.749	0.557
MDA	Korelasyon Katsayısı				1.000	-0.171	-0.256	-0.270	0.171	0.225	-0.119
	Anlamlılık (p)					0.341	0.150	0.129	0.342	0.207	0.510
Glukoz	Korelasyon Katsayısı					1.000	0.272	-0.046	-0.312	-0.050	-0.056
	Anlamlılık (p)						0.126	0.800	0.077	0.781	0.758
Kolesterol	Korelasyon Katsayısı						1.000	0.476**	-0.481	-0.525	0.509**
	Anlamlılık (p)							0.005	0.005	0.002	0.002
Trigliserit	Korelasyon Katsayısı							1.000	-0.476	-0.583	0.584**
	Anlamlılık (p)								0.005	0.000	0.000
Serbest T ₃	Korelasyon Katsayısı								1.000	0.644**	-0.609
	Anlamlılık (p)									0.000	0.000
Serbest T ₄	Korelasyon Katsayısı									1.000	-0.636
	Anlamlılık (p)										0.000
TSH	Korelasyon Katsayısı										1.000
	Anlamlılık (p)										

* Anlamlılık Katsayısı p<0.05

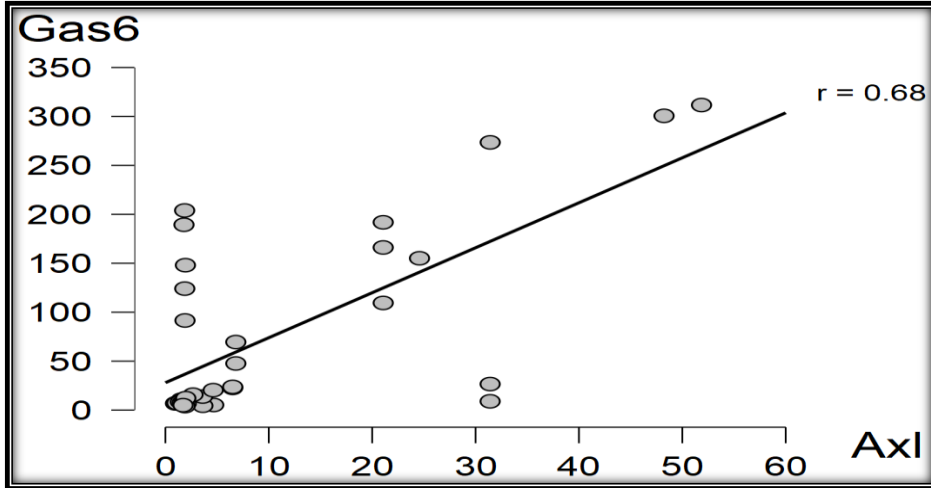
** Anlamlılık Katsayısı p<0.01

Çizelge 4.28. Kontrol grubu içerisinde rutin biyokimyasal parametreler ve ölçülen parametrelerin ilişki tablosu

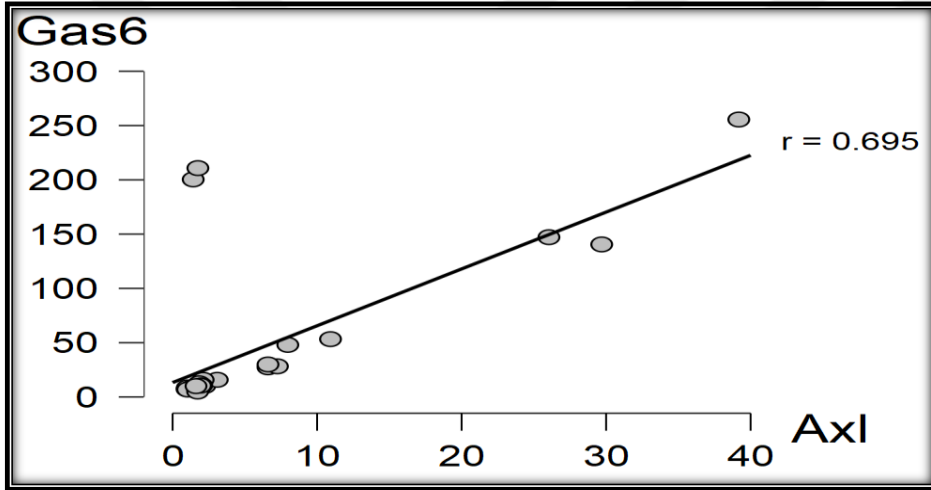
	Gas6	Axl	IL-6	TAK	MDA	Glukoz	Kolesterol	Trigliserit	Serbest T ₃	Serbest T ₄	TSH
Gas6	Korelasyon Katsayısı	1,000	0,420*	-0,129	0,084	0,022	-0,056	0,078	-0,296	0,395*	-0,118
	Anlamlılık (p)		0,011	0,455	0,627	0,899	0,747	0,650	0,079	0,017	0,494
Axl	Korelasyon Katsayısı	1,000	0,564**	0,236	-0,105	0,082	-0,164	0,349*	-0,204	0,181	-0,167
	Anlamlılık (p)		0,000	0,166	0,544	0,633	0,340	0,037	0,234	0,292	0,330
IL-6	Korelasyon Katsayısı		1,000	-0,080	-0,008	-0,010	-0,143	0,084	0,348*	0,259	-0,205
	Anlamlılık (p)			0,641	0,964	0,954	0,407	0,626	0,037	0,128	0,230
TAK	Korelasyon Katsayısı			1,000	-0,449	0,222	-0,254	0,090	-0,090	-0,049	-0,154
	Anlamlılık (p)				0,006	0,193	0,135	0,603	0,602	0,778	0,369
MDA	Korelasyon Katsayısı				1,000	-0,153	0,520**	-0,063	0,125	-0,268	0,187
	Anlamlılık (p)					0,372	0,001	0,716	0,468	0,115	0,274
Glukoz	Korelasyon Katsayısı					1,000	-0,012	0,426**	0,093	0,007	0,143
	Anlamlılık (p)						0,943	0,010	0,588	0,968	0,404
Kolesterol	Korelasyon Katsayısı						1,000	-0,080	0,142	-0,175	0,238
	Anlamlılık (p)							0,643	0,408	0,307	0,162
Trigliserit	Korelasyon Katsayısı							1,000	0,061	-0,008	0,285
	Anlamlılık (p)								0,726	0,961	0,093
Serbest T ₃	Korelasyon Katsayısı								1,000	0,025	0,257
	Anlamlılık (p)									0,886	0,130
Serbest T ₄	Korelasyon Katsayısı									1,000	-0,048
	Anlamlılık (p)										0,780
TSH	Korelasyon Katsayısı										1,000
	Anlamlılık (p)										

* Anlamlılık Katsayısı p<0,05

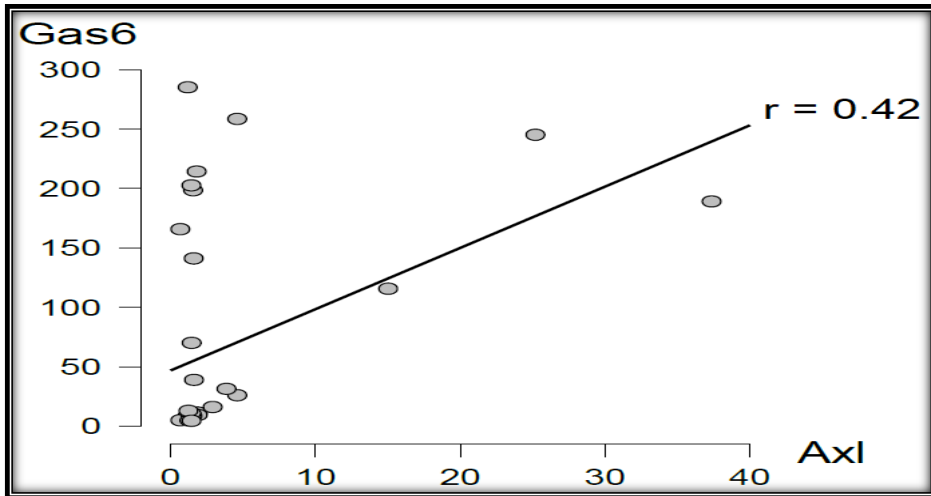
** Anlamlılık Katsayısı p<0,01



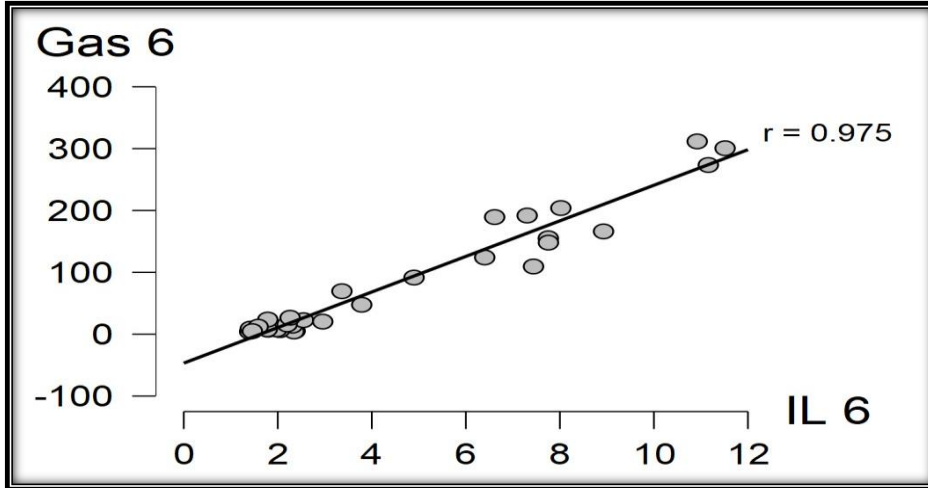
Şekil 4.6. Hipertiroidili hasta grubunun plazma Gas6 ve Axl düzeylerinin ilişki grafiği.



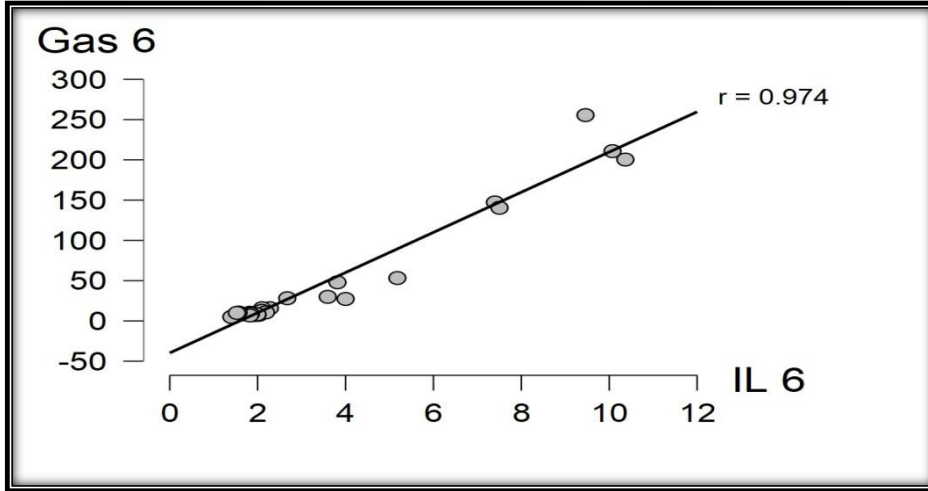
Şekil 4.7. Hipotiroidili hasta grubunun plazma Gas6 ve Axl düzeylerinin ilişki grafiği.



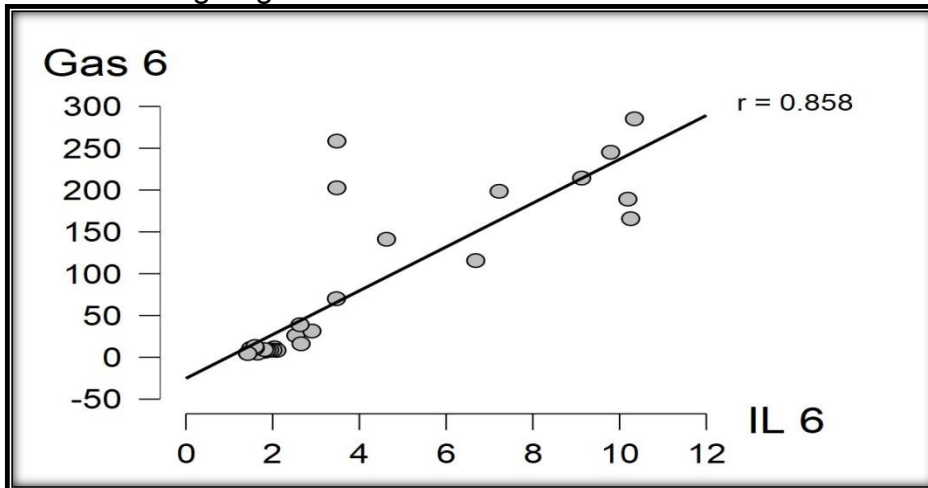
Şekil 4.8. Kontrol grubunun plazma Gas6 ve Axl düzeylerinin ilişki grafiği.



Şekil 4.9. Hipertiroidili hasta grubunun plazma Gas6 ve IL-6 düzeylerinin ilişki grafiği.



Şekil 4.10. Hipotiroidili hasta grubunun plazma Gas6 ve IL-6 düzeylerinin ilişki grafiği.



Şekil 4.11. Kontrol grubunun plazma Gas6 ve IL-6 düzeylerinin ilişki grafiği.



5. TARTIŞMA

Tiroid bezi vücutta kritik metabolik süreçlerde düzenleyici olarak görev yapan T_3 ve T_4 hormonlarının sentez, depolanma ve sekresyonundan sorumlu bir endokrin bezdir. Vücuttaki tiroid hormonlarının seviyesi hipofiz bezinden salgılanan tiroid uyarıcı hormon (TSH) tarafından düzenlenmektedir. T_3 ve T_4 başta karbohidrat, lipit ve protein metabolizması olmak üzere vücutta bazal metabolizmanın hormon, kolesterol ve glukoz metabolizmalarının düzenlenmesinde görev almaktadır (İşgör, 2013).

Hücre büyümesi, canlılığının devamı, migrasyon, antiapoptoz, hücre adezyonu, ve proliferasyon gibi birçok hücresel fonksiyonun gerçekleştirilmesinde görev alan Gas6/Axl sinyal yolağının tiroit kanseri ile olan ilişkisi üzerine birçok çalışma yapılmış olmakla birlikte hipertiroidi ve hipotiroide yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda hipertiroidili ve hipotiroidili hastalarda plazma Gas6 ve Axl'nin yanı sıra IL-6, MDA ve TAK seviyelerinin ölçümü ve bunların rutin biyokimyasal parametreler olan glukoz (AKŞ), total kolesterol ve trigliserit, serbest T_3 , serbest T_4 ve TSH düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Sun ve diğerleri (2019) tarafından Gas6 gen ekspresyonunun iyot ile uyarılmış otoimmün tiroidit üzerindeki olası etkileri araştırmak amacıyla yapılan çalışmada 24 adet fare üç çalışma grubuna ayrılmıştır. Birinci grup kontrol, ikinci grup su ile birlikte iyot verilen, üçüncü grup su ile iyot verildikten sonra intravenöz (i.v.) olarak rekombinant fare Gas6 geni verilen gruptur. Çalışmada Gas6, Caspase 3, TAM reseptörleri, (Axl ve MerTK), nükleer faktör kappa B, (NF- κ B) ve I-kappa-B α düzeyleri ölçülmüştür. Yapılan çalışma sonucunda iyot verilen grupta yüksek olan Gas6'nın mRNA ve protein ekspresyonu düzeyleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Serum TNF- α , IL-6 ve IL-1 β düzeyleri rekombinant fare Gas6 geni verildikten sonra azalmıştır. Araştırmacılar, Gas6'nın enflamasyona maruz kalmış tiroit dokusunda azalmış olduğunu ve rekombinant Gas6 ile tedavi edilen farelerde antienflamatuvar etki gösterdiğini, rekombinant Gas6'nın otoimmün tiroiditli hastalar için muhtemel terapötik bir değer taşıdığını belirtmişlerdir.

Hung ve diğerleri (2010) tarafından plazma Gas6 seviyesinin enflamasyon, endotel disfonksiyonu ve glukoz toleransı üzerinde etkilerinin araştırıldığı çalışmada glukoz toleransı normal olan 96 kişi, bozulmuş glukoz toleransı olan 82

kişi ve Tip 2 diyabeti olan 100 kişi yer almıştır. Çalışma grubunda plazma Gas6, biyokimyasal parametreler olarak trigliserit, HDL kolesterol, oral glukoz toleransı; enflamasyon belirteci olarak TNF- α , IL-6 ve hsCPR; endotel disfonksiyon belirteci olarak e-selektin, VCAM-1 ve ICAM-1; antropometrik ölçüm olarak ise beden kitle indeksi, sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçülmüştür. Tip 2 diyabeti olan hastalar ile bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda plazma Gas6 konsantrasyonunun normal glukoz toleransı olan sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur. Plazma Gas6 düzeyleri ile TNF- α , IL-6 ve VCAM arasında negatif ilişkiler elde edilmiştir. Araştırma sonucunda, plazma Gas6 düzeyinin bozulmuş glukoz toleransı, enflamasyon ve endotel disfonksiyonu ile yakından ilişkili olduğu, Gas6'nın Tip 2 diyabet için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve enflamasyon ile endotel disfonksiyonu için potansiyel bir biyobelirteç olabileceği ileri sürülmüştür.

Holden ve diğerleri (2019) tarafından yüksek kardiyak risk taşıyan hastalarda plazma Gas6 düzeyleri ile karotid aterosklerotik plak oluşumu arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada koroner anjiyografi için başvuran 204 hasta yer almıştır. Çalışmada laboratuvar parametreleri olarak kreatinin, eGFR, Gas6, ilaç kullanım parametreleri, karotid ultrason ölçümleri ve antropometrik ölçümler yapılmıştır. Artan Gas6 düzeylerinin azalmış karotid plak yüksekliği ve azalmış toplam plak alanı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca kardiyak risk taşıyan hastalarda diyabeti olanların diyabeti olmayanlara göre plazma Gas6 düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak, Gas6 bağımsız olarak advers kardiyovasküler risk profili olan toplam plak alanı ile ilişkili olduğu, diyabet ve obezitesi olanlarda daha yüksek risk faktörü ile birlikte Gas6 seviyesinde artış olduğu bulunmuştur. Elde edilen bulgular Gas6'nın insan aterosklerotik plak oluşumunda rol oynayabileceğini desteklemektedir. Bu bulgu Gas6'nın ateroskleroz için koruyucu bir faktör olarak potansiyel rolüne işaret eden başka çalışmalar (Clauser, 2012) ile uyumludur. Çalışmada kardiyak risk taşıyan hastalarda beden kitle indeksi ≥ 30 olanların < 30 olanlara göre Gas6 seviyesinin anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur.

Tjwa ve diğerleri (2008) tarafından Gas6 ile enflamasyon oluşumu arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla yapılan çalışmada enflamasyonda Gas6'nın trombositler, lökositler ve endotel hücreler arasındaki etkileşimleri irdelenmiştir. Elde edilen bulgular sonucunda endotelyal hücrelerden salınan Gas6'nın endotel

hücre aktivasyonunu arttırdığı, Axl'nin Gas6'ya endotel yanıtta aracılık ettiği, Gas6'nın aktifleşmiş endotele trombositlerin ve lökositlerin birikimini artırdığı bulunmuştur. Araştırmacılar Gas6'nın trombositlerin ve lökositlerin endotelyuma birikimini hızlandığını ve enflamasyonu arttırdığını ileri sürmüşlerdir.

Ağır sepsisli hastalarda artmış Gas6 düzeyi ile akut akciğer hasarı arasındaki ilişkinin araştırıldığı Yeh ve diğerleri (2017) tarafından yapılan çalışmada akut akciğer hasarı olan ve olmayan 129 hasta yer almıştır. Çalışmada plazma Gas6, IL-6, IL-8, ileri glikasyon son ürünü (sRAGE) ve von Willebrand faktörü (vWF) düzeyleri ölçülmüştür. Araştırma sonucunda akut akciğer hasarı olan hastaların plazma Gas6, IL-6 ve IL-8 düzeyleri olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmasına rağmen, sRAGE ve vWF yönünden anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Araştırmacılar, plazmadaki daha yüksek Gas6 seviyesinin akut akciğer hasarı gelişimi ile ilişkili olduğunu ve plazma Gas6 seviyesindeki erken artışın akut akciğer hasarının patogenezinde ortaya çıkan endotel hasar için önemli olduğunu öne sürmüşlerdir.

Çalışmamızda, hipertiroidili hastaların plazma Gas6 düzeyi $74,79 \pm 15,89$ ng/mL, hipotiroidili hastaların $41,01 \pm 11,73$ ng/mL ve sağlıklı kontrollerin $65,96 \pm 15,03$ ng/mL olarak ölçülmüştür. Hipertiroidili hastalarda Gas6 düzeyi hipotiroidili ve kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte çalışma grupları arasında Gas6 düzeyleri bakımından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Holden ve diğerleri (2010), Tjwa ve diğerleri (2008) ile Yeh ve diğerlerinin (2017) yaptığı çalışmalarda görüldüğü üzere plazma Gas6 düzeyi enflamasyon için terapötik bir biyobelirteç özelliği taşımaktadır.

Ekman ve diğerleri (2019) tarafından sistemik lupus eritematosuz (SLE) hastalığında plazma Gas6 ve Axl düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmaya 96 SLE hastası dâhil edilmiştir. Çalışmada plazma Gas6, Axl, CRP, SLEDAI düzeyleri ve biyokimyasal parametrelerden olan hemoglobin, trombosit, lökosit ve kreatinin düzeyleri ölçülmüştür. Araştırma sonucunda plazma Gas6 ve Axl düzeyleri arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Benzer şekilde plazma Gas6 ve Axl düzeyleri ile SLEDAI arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Araştırmacılar plazma Gas6 ve Axl'nin lupus patogenezinde önemli bir rol oynadığını ve plazma Gas6 ve

Axl arasındaki ilişkinin SLE hastalığının aktivitesi için önemli bir belirteç olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Battle ve diğerleri (2014) tarafından kronik kalp yetmezliği olan hastalarda Axl'nin miyokardiyal ekspresyonu ve serum düzeyleri arasındaki ilişkiyi açıklamak için yapılan çalışmaya kronik kalp yetmezliği olan 192 hasta ve kontrol grubu olarak 67 sağlıklı kişi dâhil edilmiştir. Çalışmada, serum Axl düzeyi, rutin biyokimyasal, elektrokardiyografik (ECG), ekokardiyografik parametreler ve antropometrik değerler ölçülmüştür. Kronik kalp yetmezliği olan hastaların serum Axl düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca Axl'nin miyokardiyal dokudaki ekspresyonun da sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olduğu bildirilmiştir. Kalp transplantasyonu yapılan son evre kalp yetmezliği hastalarının miyokard biyopsilerindeki Axl proteininin kalp donörü olan kontrollere kıyasla 6 kat yüksek olduğu bulunmuştur. Araştırma sonucunda Axl'nin hem miyokardiyal ekspresyonunda hem de serum konsantrasyonlarında artış görülmüştür.

Avilla ve diğerlerinin (2011) tiroit kanserinde yaptıkları çalışmada, 27 kanserli hastadan toplanan hücre kültüründe Axl geninin tiroit kanseri ile ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmada kanserli tiroit dokusunda Gas6 ve Axl'nin birlikte eksprese oldukları, Gas6 ile uyarılmış kanser hücrelerinin hayatta kalma ve proliferasyonlarının arttığı, siRNA aracılı olarak Axl'nin aktivitesinin azaltılmasının kanser hücrelerinin canlılığını durdurduğu bulunmuştur. Sonuç olarak; Gas6/Axl sinyal yolağının tiroit kanserinin tedavisi için terapötik bir hedef olabileceği, bu amaçla sentezlenen bileşiklerin tedavi amacıyla kullanılabileceği ortaya konmuştur.

Gong ve diğerleri (2019) tarafından Gas6 ve TAM reseptörlerinin aktivasyon ve ilişkilerinin araştırıldığı çalışmada 68 lupus nefritisli SLE hastasının ve lupus nefritisi olmayan 54 SLE hastasının plazma Gas6 ve Axl düzeyleri ölçülmüştür. Çalışmada serum Gas6, Axl ve Mer düzeyleri, rutin biyokimyasal ölçümler ve renal biyopsi çalışması yapılmıştır. Çalışma sonucunda, lupus nefritisli SLE hastalarının serum Gas6, Axl ve Mer düzeyleri lupus nefritisi olmayan SLE hastalarına göre yüksek bulunmuştur. Gas6 ve serum Axl düzeyleri arasında ve serum Gas6 ile serum Mer düzeyleri arasında anlamlı pozitif ilişki bulmuşlardır. Araştırmacılar

plazma Gas6, Axl ve Mer düzeylerinin lupus nefritisin şiddeti için klinik belirteç olabileceğini düşünmüşlerdir.

Çalışmamızda, Hipertiroidili hastaların plazma Axl düzeyi $10,19 \pm 2,35$ ng/mL, hipotiroidili hastaların $5,31 \pm 1,56$ ng/mL ve kontrol grubunun $3,71 \pm 1,22$ ng/mL olarak ölçülmüştür. Hipertiroidili hasta grubunun plazma Axl düzeyi kontrol grubunun plazma Axl düzeyinden anlamlı derecede yüksektir. Hipertiroidili hasta grubunun plazma Axl düzeyi hipotiroidili hasta grubunun plazma Axl seviyesinden yüksek olmasına rağmen anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Hipertiroidili hasta grubunun plazma Axl düzeyinin yüksek oluşu hipertiroidizmde Gas6 aracılı Axl sinyal yolağının aktivasyonundaki artış ile açıklanabilir. Ayrıca hem hipertiroidili hasta grubu hem hipotiroidili hasta grubu hem de kontrol grubunda plazma Gas6 ile plazma Axl düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur. Bu anlamlılık Gong ve diğerleri (2019) ile Ekman ve diğerlerinin (2011) çalışmaları ile uyumlu olup Gas6'nın Axl'nin ligandı olmasının ve Gas6/Axl sinyal yolağında birlikte fonksiyon göstermelerinin doğal bir sonucu olarak açıklanabilir.

Jia ve diğerleri (2017) tarafından yapılan çalışmada, 60 yaş üzerinde olan guatrla birlikte seyreden hipertiroidili 128 hasta, 60 yaş üzerinde olan guatrı olmayan hipertiroidili 128 hasta yer almıştır. Çalışmada enflamasyon parametreleri olan IL-6, IL-2 ve TGF- β 'nin ekspresyonu ile rutin biyokimyasal parametrelerden total T₃, total T₄, serbest T₃, serbest T₄ ve TSH ölçümleri yapılmıştır. Guatr ile birlikte seyreden hipertiroidili hasta grubunun IL-6 düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Özellikle guatr ile birlikte seyreden hipertiroidili hastaların tiroit foliküllerinde yüksek oranda IL-6 ekspresyonu gözlenmiştir. Araştırmacılar, IL-6'nın guatrla birlikte seyreden hipertiroidide atipik klinik semptomların teşhisi için kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Er (2015) tarafından klinik hipertiroidili 16, subklinik hipertiroidili 15, klinik hipotiroidili 15, subklinik hipotiroidili 15 hasta ve kontrol grubu olarak 29 sağlıklı bireyde D vitamini düzeyleri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada serum IL-6, IL-17, MDA, glutatyon, TNF- α ve IFN- γ düzeyleri ve rutin biyokimyasal ölçümler ile tiroit hormonlarının düzeyleri ölçülmüştür. Serum IL-6 düzeyleri hem hipertiroidili hem

de hipotiroidili hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunurken, IL-17 düzeyleri subklinik hipotiroidili hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek, klinik hipotiroidili, subklinik ve klinik hipertiroidili hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Araştırmacılar, tiroit disfonksiyonu ile sitokinler arasındaki bağlantının daha iyi anlaşılabilmesi için daha fazla sayıda hasta ile yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu belirtmişlerdir.

Şekeroğlu ve diğerleri (2006) tarafından hem hipertiroidili hem de hipotiroidili hastaların serum sitokin düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada 35 hipertiroidili ve 31 hipotiroidili hasta grubu ve herhangi bir tiroit hastalığı olmayan 15 sağlıklı kişi yer almıştır. Çalışmada, enflamasyon parametreleri olan IL-6 ve TNF- α , rutin biyokimyasal parametreler total T₃, total T₄, serbest T₃, serbest T₄ ve TSH düzeyleri ölçülmüştür. Çalışma sonucunda hipertiroidili hasta grubunun serum IL-6 düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Elde edilen bulgular hipertiroidide artan hızdaki kemik döngüsünde IL-6'nın rolünü desteklemektedir.

Davies ve diğerleri (1996) tarafından herhangi bir tiroit hastalığı olmayan karaciğer hastası 41 kişi, böbrek hastası 99 kişi, yoğun bakım hastası 19 kişi, kalp hastası 22 kişi ve genel ilaç kullanımı veya cerrahi durumu olan 89 olmak üzere beş ayrı grup üzerinde yapılan çalışmada, IL-6 ve tiroit hormon düzeyleri karşılaştırılmıştır. Çalışmada serum IL-6 düzeyleri ile total T₃ ve total T₄ seviyeleri arasında negatif ilişki bulunmuştur. Araştırmacılar, artmış serum IL-6 konsantrasyonları ile bu hastaların serum tiroit hormon konsantrasyonlarında azalma olduğunu ortaya koymuşlardır.

Siddiqi ve diğerleri (1999) tarafından tirotoksikozda enflamasyon sitokinlerinin serum düzeylerinin araştırıldığı çalışmada IL-6, IL-8, IL-11, IL-1 β ve TNF- α ve tiroit hormon düzeyleri ölçülmüştür. Tirotoksikozlu hastaların serum IL-6 ve IL-8 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. IL-6 düzeyleri ile serbest T₃ ve T₄ düzeyleri arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur. IL-11, IL-1 β ve TNF- α düzeyleri yönünden hasta grubu ile sağlıklı bireyler arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Araştırmacılar, Serum IL-6 ve IL-8'in yanı sıra kemik oluşumu ve rezorpsiyon belirteçlerinin, tedavi edilmemiş tirotoksikozda yükseldiğini ve antitiroit tedavisi ile sitokin seviyelerinin normale döndüğünü ortaya koymuşlardır.

Çalışmamızda, hipertiroidili hastaların plazma IL-6 düzeyi $4,23 \pm 0,54$ pg/mL, hipotiroidili hastaların $3,24 \pm 0,46$ pg/mL ve kontrol grubunun $3,47 \pm 0,49$ pg/mL olarak ölçülmüştür. Ölçülen değerler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bununla birlikte literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumlu olacak şekilde hipertiroidili hastaların plazma IL-6 düzeyi yüksek bulunmuştur. Elde ettiğimiz veriler IL-6 düzeyinin tiroit hormon mekanizmasındaki bozulma ile birlikte seyrettiğini ortaya koyan Er (2015) ve Şekeroğlu ve diğerlerinin (2006) çalışmaları ile uyumludur.

Çalışmamızda hipertiroidili hasta grubu, hipotiroidili hasta grubu ve kontrol grubu plazma Gas6 ile plazma IL-6 düzeyleri yönünden karşılaştırıldığında anlamlı pozitif bir ilişki bulunmuştur. Bu veri Ekman ve diğerlerinin (2010) çalışması ile uyumlu olup, enflamatuvar sitokin olan IL-6 ile birlikte Gas6'nın enflamasyon durumları için bir belirteç olabileceği düşüncesini desteklemektedir. Ayrıca çalışma gruplarında plazma Axl ile IL-6 düzeyleri arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur. Bu durum yine enflamatuvar sitokin olan IL-6 ile pozitif ilişkili olan Axl'nin Gas6 aracılı Axl sinyal yolağının enflamasyon durumları için bir biyobelirteç olabileceği ile açıklanabilir.

Gür ve diğerleri (2005) tarafından hipertiroidili hastaların tedavi öncesi ve sonrası MDA ve antioksidan parametrelerin değerlendirilmesinin amaçlandığı çalışmada hipertiroidi teşhisi konmuş 22 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışmada serum MDA, CAT, GSH-Px ve SOD düzeyleri ile tiroit hormon düzeyleri ölçülmüştür. Hipertiroidili hastalarda MDA, CAT ve SOD düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunurken GSH-Px düzeyleri düşük bulunmuştur. Tedavi öncesinde kontrol grubuna göre yüksek olan serum MDA ve CAT düzeyleri antitiroit ilaç tedavisi sonrası anlamlı derecede düşmüştür. Araştırmacılar, yüksek düzeydeki tiroit hormonları ile indüklenen reaktif oksijen türlerinin lipid peroksidasyon ürünü olan MDA düzeyinin yükselmesine sebep olduğunu ve tedavi ile birlikte MDA düzeylerinde normalleşme olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Tejovathi ve diğerleri (2013) tarafından hipotiroidili hastalarda endotel disfonksiyonu ile birlikte lipid peroksidasyonunun etkilerinin araştırıldığı çalışmada 25 hipotiroidi hastası ve sağlıklı 25 kişi yer almıştır. Çalışmada MDA, nitrat ve asimetrik dimetiltarjinin (ADMA) ve tiroit hormon düzeyleri ölçülmüştür. Çalışma

sonucunda hipotiroidili hastaların plazma MDA ve ADMA düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunurken nitrat düzeyleri düşük bulunmuştur. Araştırmacılar, bu hastalarda artan MDA düzeylerinin reaktif oksijen türlerinin oluşumuna işaret ettiğini ve oksidatif stresin hipotiroidizmde endotel disfonksiyonu üzerinde etkisi olabileceğini belirtmişlerdir.

Torun ve diğerleri (2009) tarafından aşikar ve subklinik hipotiroidili hastaların serum total antioksidan ve MDA düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmada aşikar hipotiroidili 20 hasta, subklinik hipertiroidili 40 hasta ve sağlıklı kontrol grubu olarak 40 kişiyi yer almıştır. Çalışmada MDA, TAK, CPR, kolesterol ile tiroit hormon düzeyleri ölçülmüştür. Çalışma sonucunda serum MDA düzeyi hem aşikar hipotiroidi hem de subklinik hipotiroidi hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunurken TAK düzeyleri yönünden gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Yapılan çalışma ile hem aşikar hipotiroidizm hem de subklinik hipotiroidizm durumlarında oksidatif stresin arttığı ve bunun antioksidan yetersizlik ile meydana geldiği düşünülmüştür.

Erem ve diğerleri (2015) tarafından aşikar hipertiroidili ve subklinik hipertiroidili hastalarda yapılan çalışmada MDA, trigliserit, HDL kolesterol, LDL kolesterol, glukoz ve tiroit hormon düzeyleri ölçülmüş ve tiroit ilaçlarının oksidatif stres parametreleri üzerindeki etkileri incelenmiştir. Çalışmada yeni teşhis konmuş ve henüz tedaviye başlamamış 45 aşikar hipertiroidili ve 20 subklinik hipertiroidili hasta yer almıştır. Aşikar hipertiroidili ve subklinik hipertiroidili hastaların serum MDA düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Araştırmacılar, hipertiroidizmde oluşan oksidatif hasarın göstergesi olan MDA düzeylerindeki artışın metimazol ve tiourasil tedavisi ile düştüğünü ve lipid peroksidasyonunun tiroit hormonları ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

ER tarafından (2015) yapılan çalışmada hipertiroidili ve hipotiroidili MDA, Glutatyon, TNF- α ve IFN- γ düzeyleri, rutin biyokimyasal testler ile tiroit hormon düzeyleri ölçülmüştür. Çalışma sonucunda hipertiroidili ve hipotiroidili hastalarda serum MDA düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu bulunmuştur. Araştırmacılar, hipertiroidizmde artan bazal metabolizma hızına bağlı olarak serbest radikal üreten elektron transport zincirinin aktivasyonunun sonucu MDA düzeyinin yükseldiğini ileri sürmüşlerdir.

Çalışmamızda hipertiroidili hastaların plazma MDA düzeyi $5,72 \pm 0,202 \mu\text{mol/L}$, hipotiroidili hastaların $5,28 \pm 0,23 \mu\text{mol/L}$ ve kontrol grubunun $1,44 \pm 0,09 \mu\text{mol/L}$ olarak ölçülmüştür. Hipertiroidili hasta grubunun plazma MDA düzeyi kontrol grubunun düzeyine göre yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde hipotiroidili hasta grubunda kontrol grubuna göre artan plazma MDA düzeyleri ölçülmüştür. Bu durum, mevcut literatür çalışmaları (Gür ve diğerleri, 2005; Erem ve diğerleri, 2015) ile uyumlu olup hem hipertiroidizmde hem de hipotiroidizmde artan lipid peroksidasyonunu göstermektedir. Hipertiroidizmde ve hipotiroidizmde meydana gelen MDA artışının antioksidan savunmadaki azalmayla ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Aslan ve diğerleri (2011) tarafından hipertiroidili hastalarda total oksidan seviye (TOS) ve TAK düzeylerinin değerlendirildiği çalışmada hipertiroidili 36 hasta ve sağlıklı 30 kişi yer almıştır. Çalışmada TOS, TAK, ve TOS/TAK oranı olan oksidatif stres indeksi (OSİ) ölçümlerinin yanı sıra tiroit hormon düzeylerinin ölçümleri yapılmıştır. Hipertiroidili hastaların serum TAK düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ayrıca serum TAK düzeyi ile serum TSH düzeyi arasında anlamlı pozitif ilişki, serum TAK düzeyi ile serbest T_3 düzeyi ve serbest T_4 arasında anlamlı negatif ilişkiler bulunmuştur. Araştırmacılar elde edilen bulguları hipertiroidide artan lipid peroksidasyonu sonucu oksidatif-antioksidatif dengenin oksidasyon yönüne kayması ile açıklamışlardır.

Komosinska ve diğerleri (2000) tarafından Graves hastalığı kaynaklı hipertiroidili hastalarda serbest radikal aktiviteleri ve antioksidan savunma mekanizmasının araştırıldığı bir diğer çalışmada yeni teşhis konmuş ve henüz tedaviye başlamamış 30 hasta ve sağlıklı 30 kişi yer almıştır. Çalışmada konjuge dienler (CD), tiyobarbitürik asit ile reaksiyon veren maddeler (TBARS), plazma tiyol grupları (PSH), eritrosit liyaz tiyol grupları (LSH), SOD, CAT, GPx, glutatyon redüktaz (GR), TAK ve tiroit hormon düzeyleri ölçülmüştür. Graves hastalığında serbest radikal aktivite göstergeleri olan CD, TBARS, PSH ve LSH düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Buna karşılık antioksidan savunma sistemi parametreleri Graves hastalığı olanlarda kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Elde edilen sonuçlar bu hastalarda reaktif oksijen türlerinin

artmış olduğunu, hücre içi ve hücre dışı antioksidan sistemlerde bozulma olduğunu göstermektedir.

Joshi ve diğerleri (2018) tarafından hipertiroidi ve hipotiroidide lipid peroksidasyonu ve total antioksidan kapasitenin araştırıldığı çalışmada 20 hipertiroidili 30 hipotiroidili ve 40 sağlıklı kadın yer almıştır. Çalışmada serum MDA, TAK düzeyleri ile tiroit hormon düzeyleri ölçülmüştür. Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hem hipertiroidili hem de hipotiroidili hasta grubunda serum TAK düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur. Araştırmacılar tiroit hormonlarının değişmesi ile birlikte oluşan doku hasarının antioksidan savunma sisteminde değişikliğe yol açabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Gomathi ve diğerleri (2012) tarafından yapılan hipotiroidili hastalarda total antioksidan seviye ve lipid parametrelerinin değerlendirildiği çalışmada 12 subklinik hipertiroidili, 15 aşikar hipotiroidili hasta ve kontrol grubu olarak 24 sağlıklı kişi yer almıştır. Çalışmada, TAK, total kolesterol ve LDL kolesterol ve tiroit hormon düzeyleri ölçülmüştür. Hem aşikar hem de subklinik hipertiroidili hastaların serum TAK düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu, hastaların TAK düzeylerinin T_3 düzeyleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızda, hipertiroidili hastaların plazma TAK düzeyi $1,71 \pm 0,12$ mmol/L, hipotiroidili hastaların $1,93 \pm 0,06$ mmol/L ve kontrol grubunun $2,06 \pm 0,09$ mmol/L olarak ölçülmüştür. TAK düzeyleri incelendiğinde hipertiroidili hasta grubunun plazma TAK düzeyi sağlıklı kontrol grubunun plazma TAK düzeyine göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Hipotiroidili hasta grubu plazma TAK düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre düşük olmakla birlikte plazma TAK düzeyi arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Elde ettiğimiz veriler hipertiroidizmde artan tiroit hormon düzeyinin oksidatif stresi artırdığı ve oksidatif-antioksidatif dengeyi oksidasyon yönünden bozduğunu ortaya koyan Aslan ve diğerleri (2012) ile Joshi ve diğerlerinin (2018) elde ettikleri veriler ile uyumludur.

Gomathi ve diğerleri (2012) tarafından yapılan aşikar hipotiroidili hastalarda lipid parametrelerinin ve total antioksidan düzeyin değerlendirildiği çalışmada 12 subklinik hipertiroidili ve 15 aşikar hipotiroidili hasta ve kontrol grubu olarak 24 sağlıklı kişi yer almıştır. Çalışmada tiroit hormon düzeyleri, total kolesterol ve LDL kolesterol ölçümleri yapılmıştır. Çalışma sonucunda aşikar hipotiroidili hastaların

total kolesterol düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Buna rağmen Torun ve diğerleri (2008) tarafından aşikar hipertiroidili ve subklinik hipertiroidili hastaların serum TAK ve lipid peroksidasyon belirteci olarak malondialdehit düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmada LDL kolesterol, HDL kolesterol düzeyleri ile tiroit hormon düzeyleri ölçülmüştür. Aşikâr hipotiroidili hastaların total kolesterol düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda hipotiroidili hastaların total kolesterol düzeyleri hem hipertiroidili hastaların hem de sağlıklıların total kolesterol düzeylerinden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Elde ettiğimiz veriler Joshi ve diğerleri (2018) ile Gomathi ve diğerlerinin (2012) çalışmalarını desteklemektedir. Bu durumun tiroit hormon eksikliğine bağlı olarak azalan metabolizma hızının kandaki total kolesterol düzeyini artırması sebebiyle olabileceği düşünülmektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji polikliniklerine başvuran yeni teşhis konmuş ve henüz tedaviye başlamamış hipertiroidili 35 hasta, hipotiroidili 33 hasta ve kontrol grubu olarak dışlama kriterlerini sağlayan 36 kişi ile gerçekleştirilmiştir. Çalışma gruplarının rutin biyokimyasal testleri (Glukoz, Total Kolesterol ve Trigliserit) ve tiroit hormon testleri (TSH, serbest T₃ ve serbest T₄) Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Laboratuvarlarında ölçülmüştür. Plazmada Gas6, Axl, IL-6, düzeyleri ticari ELISA kitleri ile plazma malondialdehit düzeyi kolorimetrik olarak ve total antioksidan kapasite düzeyleri ticari kolorimetrik kit ile Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi araştırma laboratuvarlarında ölçülmüştür. Çalışmada elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir.

- Hipertiroidili hastalarda Gas6 düzeyi hipotiroidili hasta ve kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte çalışma grupları arasında Gas6 düzeyleri bakımından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.
- Hipertiroidili hasta grubunun plazma Axl düzeyi kontrol grubunun plazma Axl düzeyinden anlamlı derecede yüksektir. Hipotiroidili hasta grubunun plazma Axl düzeyi kontrol grubunun plazma Axl seviyesinden yüksek olmasına rağmen anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.
- Hipertiroidili ve hipotiroidili hasta grupları ile kontrol grubu arasında IL-6 düzeyleri bakımından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.
- MDA düzeyleri hem hipertiroidili hem de hipotiroidili hasta gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksektir.
- Hipertiroidili hasta grubunun plazma TAK düzeyi sağlıklı kontrol grubunun TAK düzeyine göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Hipotiroidili hasta grubu plazma TAK düzeyi ile sağlıklı kontrol grubu TAK düzeyi arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

- Hipertiroidili hastalarda ölçülen parametreler yaş gruplarına göre incelendiğinde, <35 yaş grubunun plazma total antioksidan kapasite (TAK) düzeyi, 35-50 yaş grubu plazma total antioksidan kapasite (TAK) düzeyinden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Gas6, Axl, IL-6 ve MDA yönünden yaş grupları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.
- Hipotiroidili hastalarda ölçülen parametreler yaş gruplarına göre incelendiğinde 35-50 yaş grubu ve > 50 grubunun plazma Axl düzeyi < 35 yaş grubunun plazma Axl düzeyinden anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Gas6, IL-6, MDA ve TAK düzeyleri yönünden yaş grupları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.
- Sağlıklı kontrollerde ölçülen parametreler yönünden ilaç kullanım (hipertansiyon, psikiyatrik) durumuna göre yapılan değerlendirmede düzenli ilaç kullanan hastaların plazma Axl düzeyleri ilaç kullanmayanların plazma Axl düzeylerine göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulunmasına rağmen ilaç kullanan sadece 2 kişi olması sebebiyle bu bulgu klinik açıdan değerli kabul edilmemiştir.
- Hipertiroidili hastalarda Gas6 düzeyleri ile Axl düzeyleri arasında pozitif ilişki, Gas6 düzeyleri ile IL-6 düzeyleri arasında pozitif ilişki ve Axl düzeyleri ile IL-6 düzeyleri arasında pozitif ilişki bulunmuştur.
- Hipotiroidili hastalarda Gas6 düzeyleri ile Axl düzeyleri arasında pozitif ilişki ve Gas6 düzeyleri ile IL-6 düzeyleri arasında pozitif ilişki bulunmuştur.
- Kontrol grubunda Gas6 düzeyleri ile Axl düzeyleri arasında pozitif ilişki ve Gas6 düzeyleri ile IL-6 düzeyleri arasında pozitif ilişki bulunmuştur.

Diabetes mellitustan sonra en yaygın endokrin sistem hastalığı olan tiroit hastalıkları toplumda yaygın şekilde en hafif klinik tablodan en ağır klinik tabloya değişen aralıkta görülmektedir. Tiroit hormonlarının düzeylerinin bozulmasına

bağlı olarak oluşan hipertiroidizm ve hipotiroidizm en sık görülen tiroit hastalıklarıdır.

Sonuç olarak hipertiroidizm ve hipotiroidizmde; hücre büyümesi, migrasyon, canlılığın devamı ve proliferasyon gibi önemli yaşamsal fonksiyonların gerçekleştirilmesinde görev yapan Gas6 ve Axl'nin plazma düzeylerindeki değişimleri araştırdığımız çalışma literatürde ilk olma özelliğini taşımaktadır. Hipertiroidili hastaların Axl düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre yüksek olması ve hem hipertiroidili hem de hipotiroidili hastalarda Gas6 ile Axl arasındaki güçlü pozitif ilişki bulunması bu hastalıkların patogenezinde tiroit hormonlarının mekanizmasına Gas6/Axl sinyal yolağının dâhil olabileceği hipotezini desteklemektedir. Hem hipertiroidizmde hem de hipotiroidizmde değişen tiroit hormonlarına bağlı olarak lipid peroksidasyonunun arttığı ve antioksidan savunmanın bozulduğu düşünülmektedir. Bu alandayapılacak yeni çalışmalarla Gas6/Axl sinyal yolağının tiroit hormon mekanizması üzerindeki etkilerinin yeni çalışmalarla desteklenmesi gerektiği düşüncesindeyiz.



KAYNAKLAR

- Adam B., Göker Z., Ardiçoğlu Y. Hormonlar. (2000). *Temel ve Klinik Biyokimya*. Ankara: Atlas yayıncılık, 150-171,
- Akçakaya A., Koç B., Ferhatoğlu F., (2012). Tiroit Anatomisi ve Cerrahi Yaklaşım. *Ok Meydanı Tıp Dergisi* ;28:1-9.
- Akdoğan M, Yöntem M, (2018), Sitokinler, *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi* Cilt 3, Sayı 1, 36-45.
- Akkuş İ., (1995). *Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri* Konya: Mimoza Yayınları,35-45.
- Altun, B., (2011). *Endokrinolojide Temel ve Klinik Bilgiler*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 45-55.
- Angelillo-Scherrer A., de Frutos P., Aparicio C., Melis E., Savi P., Lupu F., (2001). Deficiency or inhibition of Gas6 causes platelet dysfunction and protects mice against thrombosis. *Nature Medicine*, 7:215–221.
- Aoki Y.,Belin RM.,Clickner R., (2007). Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey, *Thyroid*,17,1211-1217.
- Aslan M., Cosar N., Celik H., Aksoy N., Dulger AC., Begenik H., (2011). Evaluation of oxidative status in patients with hyperthyroidism, *Endocrine*, 40(2), 285-289.
- Asvold BO., Nilsen TI., Vatten LJ., (2007). Tobacco smoking and thyroid function: a population-based study, *Archives of Internal Medicine*, 167, 1428.
- Avanzi GC., Gallicchio M., Bottarel F., Gammaitoni L., Cavalloni G., Buonfiglio D., (1998). Gas6 inhibits granulocyte adhesion to endothelial cells, *Blood*, 91 (7), 2334–2340.
- Avilla E., Guarino V., Visciano C., Liotti F., Svelto M., Krishnamoorthy G., (2011). Activation of TYRO3/AXL tyrosine kinase receptors in thyroid cancer, *Cancer Research*, 71(5), 1792-804.
- Axelrod H., Pienta K., (2014). Axl as a mediator of cellular growth and survival, *Oncotarget*, 5(19), 8818–8852.
- Ayala A., Munoz MF., Arguelles S.. (2014). Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 360438, 1-31.

- Aydemir B., Karadağ E., (2009). Antioksidanlar ve Büyüme Faktörleri ile İlişkisi, *Kocatepe Vet Journal*, 2 (2), 56-60
- Batchu S., Dugbartey G., Wadosky K., Mickelsen D., Ko K., Wood R., (2018). Innate Immune Cells Are Regulated by Axl in Hypertensive Kidney, *The American Journal of Pathology*, Volume 188, Issue 8, 1794-1806.
- Batlle M., Recarte-Pelz P., Roig E., Castel MA., Cardona M., Farrero M., (2014). AXL receptor tyrosine kinase is increased in patients with heart failure, *International Journal of Cardiology*, 173(3), 402-409.
- Bellosta P., Zhang Q., Goff SP., Basilico C.. (1997). Signaling through the ARK tyrosine kinase receptor protects from apoptosis in the absence of growth stimulation, *Oncogene*, (15), 2387–2397.
- Berclaz G., Altermatt HJ., Rohrbach V., Kieffer I., Dreher E., Andres AC., (2001). Estrogen dependent expression of the receptor tyrosine kinase axl in normal and malignant human breast, *Annals of Oncology*, (12), 819–824.
- Brash, AR., (2015). Lipoxygenases: a chronological perspective on the synthesis of S and R fatty acid hydroperoxides, *Bioactive Lipid Mediators*, 3(3), 34-45.
- Brynskov J., Freund L., Rasmussen SN., (1989). A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of cyclosporine therapy in active, chronic Crohn's disease, *The New England Journal of Medicine*, (321), 845-850.
- Buschfort C, Seeber S, Rajewsky MF, Thomale J. DNA (1997), Excision repair profiles of normal and leukemic human lymphocytes: functional analysis at the single-cell level. *Cancer Research*, 57: 651–8.
- Büyükuslu N., Yiğitbaşı T., (2015). Reaktif Oksijen Türleri ve Obezitede Oksidatif Stres, *Journal of Marmara University Institute of Health Sciences*, 5(3), 197-203.
- Cai F., Dupertuis YM., Pichard C., (2012). Role of polyunsaturated fatty acids and lipid peroxidation on colorectal cancer risk and treatments, *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 15(2), 99–106.
- Carr A., McCall MR., (2000). Oxidation of LDL by myeloperoxidase and reactive nitrogen species-reaction pathways and antioxidant protection, *Arteriosclerosis, Trombosis, Vascular Biology*, (20), 1716–1723.
- Cavet ME., Smolock EM., Ozturk OH., World C., Pang J., Konishi A., (2008). Gas6-axl receptor signaling is regulated by glucose in vascular smooth muscle cells, *Arteriosclerosis, Trombosis, Vascular Biology*, (28), 886–891.

- Chan MC., Mather JP., McCray G., Lee, WM., (2000). Identification and regulation of receptor tyrosine kinases Rse and Mer and their ligand Gas6 in testicular somatic cells, *Jornal of Andrology*, 21 (2), 291–302.
- Chen, H., Tappel, AL., (1996). Protection of multiple antioxidants against heme protein oxidation and lipid peroxidation induced by CBrCl₃ in liver, lung, kidney, heart, and spleen, *Journal of Agriculture and Food Chemistry*, 44(3), 854-858.
- Clauser S., Meilhac O., Bieche I., Raynal P., Bruneval P., Michel JB., (2012). Increased secretion of Gas6 by smooth muscle cells in human atherosclerotic carotid plaques, *Thrombosis Haemostasis*, 140-149.
- Clauser S., Peyrard S., Gaussem P., (2007). Development of a novel immunoassay for the assessment of plazma Gas6 concentrations and their variation with hormonal status, *Clinical Chemistry*, 53, 1808-1813.
- Clemente C., (2011). *Anatomy: A Regional Atlas of Human Body* (Sixth Edition), Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 345.
- Cnop, M., (2003). Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex, *Diabetologia*, 46(4), 459-469.
- Collett G., Wood A., Alexander MY., Varnum BC., Boot-Handford RP., Ohanian V., (2003). Receptor tyrosine kinase Axl modulates the osteogenic differentiation of pericytes, *Circulation Research*, (92), 1123–1129.
- Cosemans JM., Van Kruchten R., Olieslagers S., Schurgers LJ., Verheyen FK., Munnix IC., (2010). Potentiating role of Gas6 and Tyro3, Axl and Mer (TAM) receptors in human and murine platelet activation and thrombus stabilization. *Journal of Thrombosis Haemostasis*, (8), 1797–1808.
- Cuzzocrea S., Zingarelli B., Villari D., Caputi AP., Longo G.. (1998). Evidence for in vivo peroxynitrite production in human chronic hepatitis. *Life Science*; (63), 25–30.
- Çınar K, (2010), *Düşük Ve Yüksek Dereceli Glial Tümörlü Hastalarda Total Oksidan Ve Total Antioksidan Kapasitenin Karşılaştırılması*, Tıpta Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, 85-87.
- Davies PH., Black EG., Sheppard MC., Franklyn JA., (1996). Relation between serum interleukin-6 and thyroid hormone concentrations in 270 hospital in-patients with non-thyroidal illness, *Clinical Endocrinology*, 44(2), 199-205.

- Dierckx N., Horvath G., van Gils C., (2003). Oxidative stress status in patients with diabetes mellitus: relationship to diet, *European Journal of Clinical Nutrition*, (57), 999-1008.
- Droge W., (2002). Free radicals in the physiological control of cell function, *Physiology. Review*, (82), 47–95.
- Dumitriu L., Bartoc R., Ursu H., Purice M., Ionescu V., (1988). Significance of high levels of serum malonyl dialdehyde (MDA) and ceruloplasmin (CP) in hyperand hypothyroidism, *Endocrinologie*, (26), 35-38.
- Ekman C., Gottsäter A., Lindblad B., Dahlbäck B., (2010). Plasma concentrations of Gas6 and soluble Axl correlate with disease and predict mortality in patients with critical limb ischemia, *Clinical Biochemistry*, (43), 873–876.
- Ekman C., Jönsen A., Sturfelt G., Bengtsson AA., Dahlbäck B., (2011). Plasma concentrations of Gas6 and sAxl correlate with disease activity in systemic lupus erythematosus, *Rheumatology*, 50(6), 1064-1069.
- Ekman C., Linder A., Akesson P., Dahlbäck B., (2010). Plasma concentrations of Gas6 (growth arrest specific protein 6) and its soluble tyrosine kinase receptor sAxl in sepsis and systemic inflammatory response syndromes. *Critical Care*, 14(4), 158.
- Ekman C., Site DF., Gottsäter A., Lindblad B., Dahlbäck B., (2010). Plasma concentrations of growth arrest specific protein 6 and the soluble form of its tyrosine kinase receptor Axl as markers of large abdominal aortic aneurysms, *Clinical Biochemistry*, 43(1-2), 110-114.
- Er HB, (2015). *Hipertiroidizm ve Hipotiroidizmlili Hastalarda Vitamin D Düzeylerinin Değerlendirilmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Afyonkarahisar, 44, 56.
- Erel Ö., (2005). A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status, *Clinical Biochemistry*, 38(12), 1103-1111.
- Erem C., Suleyman AK., Civan N., Mentese A., Nuhoglu İ., Uzun A., (2015). Ischemia-modified albumin and malondialdehyde levels in patients with overt and subclinical hyperthyroidism: effects of treatment on oxidative stress, *Endocrinology Journal*, 62(6), 493-501.
- Esterbauer H., (1993). Cytotoxicity and genotoxicity of lipid-oxidation products, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 57(5), 779–786.
- Fitzgerald SP., Bean NG., (2018). Thyroid stimulating hormone (TSH) autoregulation reduces variation in the TSH response to thyroid hormones, *Temperature*, 5(4), 380-389.

- Foot, CS., (1985). Chemistry of reactive oxygen species, *Finley (Eds)*, 17-32.
- Fridell YW., Villa J., Attar EC., Liu ET., (1998). GAS6 induces Axl-mediated chemotaxis of vascular smooth muscle cells, *Journal of Biological Chemistry*, (273), 7123–7126.
- Friedman SL., McQuaid KR., Grendell JH., (2003). *Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology*, (Second edition), New York: McGraw-Hill Company, 108-130.
- Furie B., Furie BC., (1988). The molecular basis of blood coagulation. *Cell*, 53(4), 505-518.
- Garcia SC., Grotto D., Bulcão RP., Moro AM., Roehrs M., Valentini J., (2012). Evaluation of lipid damage related to pathological and physiological conditions, *Drug and Chemical Toxicology*, 36(3), 306-312.
- Gęgotek A., Skrzydlewska E., (2019). Biological effect of protein modifications by lipid peroxidation products, *Chemistry and Physics of Lipids*, (221), 46-52.
- Gheita T., Bassyouni I., Bassyouni R., (2012). Plasma concentrations of growth arrest specific protein 6 and the soluble form of its tyrosine kinase receptor Axl in patients with Systemic lupus erythematosus and Behçets disease, *Journal of Clinical Immunology*, 32(6), 1279–1286.
- Girotti AW., (1998). Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems, *Journal of Lipid Research*, (39), 1529-1542.
- Godowski PJ., Mark MR., Chen J., Sadick MD., Raab H., Hammonds RG., (1995). Reevaluation of the roles of protein S and Gas6 as ligands for the receptor tyrosine kinase Rse/Tyro 3. *Cell*, (82), 355–358.
- Gomathi KG., Khan N., Shaafie IA., Basha SA., (2012). Total antioxidant status and lipid parameters among patients of hypothyroidism, *Gulf Medical Journal*, (2), 46-50.
- Gong S., Xu Z., Liu Y., Xing L., Ma J., Yu C., (2019). Plasma sMer, sAxl and GAS6 levels correlate with disease activity and severity in lupus nephritis, *European Journal of Clinical Investigation*, 49(3), 13064.
- Goruppi S., Ruaro E., Varnum B., Schneider C., (1997). Requirement of phosphatidylinositol 3-kinase-dependent pathway and Src for Gas6-Axl mitogenic and survival activities in NIH 3T3 fibroblasts, *Molecular Cellular Biology*, 17(8), 4442-4453.

- Gould WR., Baxi SM., Schroeder R., Peng YW., Leadly RJ., Petersn JT., (2005). Gas6 receptors Axl, Tyro3 (Sky) and Mer enhance platelet activation and regulate thrombotic responses. *Jorunal of Thrombosis Haemostasis*, (3), 733–741.
- Gupta RK., Patel AK., Shah N., (2014). Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: a review. *Asian Pacific Journal of Cancer Preview* (15), 4405-4409.
- Guyton & Hall, (2013). *Tıbbi Fizyoloji* (çev. Yeğen B., Alican İ., Solakoğlu Z.,) Ankara: Nobel Tıp Kitabevi Yayınları, (Eserin orijinali 2001’de yayımlandı.) 858-868.
- Gür B., Halifeoğlu İ., Telo S., Tolun F., (2005). Hipertiroid Hastalarda Tedavi Öncesi ve Sonrası Malondialdehit ve Antioksidan Enzim Düzeyleri, *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*,19(3), 221-226.
- Hafizi S, Dahlback B. (2006), Gas6 and protein S: vitamin K-dependent ligands for the Axl receptor tyrosine kinase subfamily, *Federation of European Biochemistry Society Journal*, (273), 5231–5244.
- Halliwell, B., Gutteridge, JMC., (1999). *Free radicals in biology and medicine* (3. Baskı), London: Oxford University Press, 450-455.
- Halliwell B., Gutteridge, JMC., (1990). Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease, *Methods Enzymol* (186), 1-85.
- Holden RM., Héту M., Li TY., Ward EC., Couture LE., Herr JE., (2019). Circulating Gas6 is associated with reduced human carotid atherosclerotic plaque burden in high risk cardiac patients, *Clinical Biochemistry*, (64), 6-11.
- Hollowell JG., Flanders WD., (2002). Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, (87), 489.
- Hsiao FC., Lin YF., Hsieh PS., (2013). Circulating growth arrest-specific 6 protein is associated with adiposity, systemic inflammation, and insulin resistance among overweight and obese adolescents,” *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(2), 267–274.
- Hung Y., Lee C., Shieh Y., Hsiao F., Lin .F, Hsieh C., (2015). Gender differences in plasma growth arrest-specific protein 6 levels in adult subjects, *Clinica Chimica Acta* (441),1-5.
- Hung Y., Lee C., Chu N., Shieh Y., (2010). Plasma Protein Growth Arrest–Specific 6 Levels Are Associated With Altered Glucose Tolerance, Inflammation, and Endothelial Dysfunction, *Diabetes Care*, (33), 1840–1844.

- Hutterer M., Knyazev P., Abate A., Reschke M., Maier H., Stefanova N., (2008). Axl and growth arrest-specific gene 6 are frequently overexpressed in human gliomas and predict poor prognosis in patients with glioblastoma multiforme, *Clinical Cancer Research* (14), 130–138.
- İliçin, B., (2012). *İç Hastalıkları, Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları*, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 150-173.
- İşgör A, Uludağ M, (Editörler), (2013). *Tiroid*, İstanbul: Nobel Tıp Yayıncılık, 212-250.
- Jain AK., Mehra NK., Swarnakar NK., (2015). Role of Antioxidants for the Treatment of Cardiovascular Diseases: Challenges and Opportunities, *Current Pharmaceutical Design*, 21(30), 4441-55.
- Jain RB., (2017). Associations between the levels of thyroid hormones and lipid/lipoprotein levels, *Environmental Toxicology and Pharmacology*, (53), 133-144.
- Jomova K., Valko M., (2011). Advances in metal-induced oxidative stress and human disease, *Toxicology*, (283), 65-87.
- Joshi B., Singh S., Saini A., Gupta S., Vanishree BJ., (2018). A Study of Lipid Peroxidation and Total Antioxidant Capacity in Hyperthyroid & Hypothyroid Female Subjects, *Galore International Journal of Health Sciences and Research*, 3(4), 34-36.
- Kabalak T. (2009). *Tiroid El Kitabı* (1. Basım), İzmir: Güven Kitabevi, 56-67.
- Karabulut H., Gülay MŞ., (2016). Antioksidanlar, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 1(1), 65-76.
- Karaca Z., (2011). *Yetişkinlerde Plazma Gas6 (Growth Arrest Specific-6) Proteinini İçin Referans Aralığın Belirlenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 78-80.
- Kattoor AJ., Pothineni NVK., Palagiri D., Mehta JL., (2017). Oxidative Stress in Atherosclerosis, *Current Atherosclerosis Reports*, 19(11), 42.
- Kıran TR, (2007), *Hipertiroidili ve Hipertiroidili Hastalarda Oksidatif Stres Parametreleri ve Adenozin Deaminaz Aktivitesi*, Doktora Tezi, İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Malatya, 123-130.
- Kishimoto T., (2010). IL-6: from its discovery to clinical applications, *International Immunology*, 22(5), 347–352.

- Klatt P., Lamas S., (2000). Regulation of protein function by Sglutathiolation in response to oxidative and nitrosative stress, *European Journal of Biochemistry*, (267), 4928–4944.
- Kobawala TP., Trivedi TI., Gajjar KK., Patel DH., Patel GH., Ghosh NR., (2016). Significance of Interleukin-6 in Papillary Thyroid Carcinoma, *Journal of Thyroid Research*. 12(2), 34-36.
- Kologlu S., (1996). *Endokrinoloji Temel ve Klinik* (1.Baskı), Ankara: Medical Network & Nobel yayınları, 139-158.
- Komosinska-Vassev K., Olczyk K., Kucharz EJ., (2000). Free radical activity and antioxidant defense mechanisms in patients with hyperthyroidism due to Graves' disease during therapy, *Clinical Chemica Acta*, (300), 107-117.
- Kozłowski L., Zakrzewska I., Tokajuk P., Wojtukiewicz MZ., (2003). Concentration of interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8) and interleukin-10 (IL-10) in blood serum of breast cancer patients, *Roczniki Akademii Medycznej w Białymstoku*, (48), 82-84.
- Köhrle J., (2015). Selenium and the thyroid, *Current Opinion Endocrinology and Diabetes Obesity*, 22(5), 392-401.
- Kuo F., Hung Y., Shieh Y., Hsieh C., Hsiao F., Lee C., (2014). The levels of plasma growth arrest-specific protein 6 is associated with insulin sensitivity and inflammation in women, *Diabetes Research and Clinical Practice* (103), 304 – 309.
- Lai C., Lemke G., (1991). An extended family of protein-tyrosine kinase genes differentially expressed in the vertebrate nervous system. *Neuron*. (6), 691–704.
- Lavelli, V., Peri C., Rizzola A., (2000). Antioxidant activity of tomato products as studied by model reactions using Xanthine oxidase, Myeloperoxidase, and copper-induced lipid peroxidation, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 48(5), 1442-1448.
- Lee R., Margaritis M., Channon KM., Antoniadis C., (2012). Evaluating oxidative stress in human cardiovascular disease: methodological aspects and considerations, *Current Medicinal Chemistry*, 19(6), 2504 – 2520.
- Lemke G., (2013). Biology of the TAM receptors, *Cold Spring Harb Perspect Biology*, 5(11), 76.
- Lemke G., Rothlin CV., (2008). Immunobiology of the TAM receptors. *Nature Reviews Immunology*, 8(5), 327–336.

- Leslie J., DeGroot MD., (2007). Graves' Disease and the manifestations of thyrotoxicosis, *The Thyroid and Its Diseases*, (2), 343-347.
- Linger R., Keating A., Earp S., Graham D., (2008). TAM Receptor Tyrosine Kinases: Biologic Functions, Signaling, and Potential Therapeutic Targeting in Human Cancer, *Advanced Cancer Research*, (100), 35–83.
- Liu E., Hjelle B., Bishop JM., (1988). Transforming genes in chronic myelogenous leukaemia, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, (85), 1952–1956.
- Liu X., Gong Y., Jia J., Bai Y., Gui S., Wang T., (2014). Plasma concentrations of sAxl are associated with severe preeclampsia, *Clinical Biochemistry*, 47(3), 173-176.
- Liu, B., Qu, L., Yan, S., (2015). Cyclooxygenase-2 promotes tumor growth and suppresses tumor immunity, *Cancer Cellular International*, (15), 106–112.
- Lu Q., Lemke G., (2001). Homeostatic regulation of the immune system by receptor tyrosine kinases of the Tyro3 family, *Science*, (293), 306–311.
- Lv LF., Jia HY., Zhang HF., Hu YX., (2017). Expression level and clinical significance of IL-2, IL-6 and TGF- β in elderly patients with goiter and hyperthyroidism, *European Review Medical Pharmacology Science*, 21(20), 4680-4686.
- Lyons TJ., Silvestri G., Dunn JA., Dyer DG., Baynes JW., (1991). Role of glycation in modification of lens crystallins in diabetic and nondiabetic senile cataracts. *Diabetes*, (40), 1010–1015.
- Maenhaut C., Christophe D., Vassart G., Dumont J., Roger P., Opitz R., (2015), Ontogeny, Anatomy, Metabolism and Physiology of the Thyroid, *Thyroid*, (4), 45-67.
- Manfioletti G., Brancolini C., Avanzi G., Schneider C., (1993). The protein encoded by a growth arrest-specific gene (Gas6) is a new member of the vitamin K-dependent proteins related to protein S, a negative coregulator in the blood coagulation cascade, *Molecular and Cellular Biology*, (13), 4976–4985.
- Marino M., Pinchera A., McCluskey RT., Chiovato L., (2001). Megalin in thyroid physiology and Pathology, *Thyroid*, (11), 47-56.
- Mark MR., Chen J., Hammonds RG., Sadick M., Godowsk PJ., (1996). Characterization of Gas6, a member of the superfamily of G domain-containing proteins, as a ligand for Rse and Axl, *Journal of Biological Chemistry*, (271), 9785-9789.

- Marnett LJ., (1999). Lipid peroxidation—DNA damage by malondialdehyde. *Mutation Research*, (424), 83–95.
- Martin-Gallan P., Carrascosa A., Gussinye M., Dominguez C., (2003). Biomarkers of diabetes-associated oxidative stress and antioxidant status in young diabetic patients with or without subclinical complications, *Free Radical Biology and Medicine*, (34), 1563-1574.
- Martino E., Bartalena J., Pinchera A., (2000). *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text* (8. Baskı), Philadelphia: JB Lippincott Williams & Wilkins, 762-773.
- McEwen JE., Zimniak P., Mehta JL., Reis RJ., (2005). Molecular pathology of aging and its implications for senescent coronary atherosclerosis, *Current Opinion Cardiology*, (20), 399–406.
- McShane L., Tabas I., Lemke G., Kurowska-Stolarska M., Maffia P., (2019). TAM Receptors in Cardiovascular Disease, *Cardiovascular Research*, (100), 43-48.
- Melaragno MG., Cavet ME., Yan C., Tai LK., Jin ZG., Haendeler J., (2004). Gas6 inhibits apoptosis in vascular smooth muscle: role of Axl kinase and Akt. *Journal of Molecular Cell Cardiology*, (37), 881–887.
- Melaragno MG., Fridell YWC., Berk BC., (1999). The Gas6/Axl System: A Novel Regulator of Vascular Cell Function, *Trends in Cardiovascular Medicine* 9(8), 250-253.
- Meydani M., (2001). Antioxidants and cognitive function, *Nutrition Reviews*, 59(8), 75-82.
- Michele D., Binder Trevor J., (2009). TAM Receptor Signalling and Demyelination. *Neurosignals*, (17), 277–287.
- Moore RG., Miller MC., Steinhoff MM., Skates SJ., Lu KH., Lambert-Messerlian G., (2012). Serum HE4 levels are less frequently elevated than CA 125 in women with benign gynecologic disorders, *American Journal Obstet Gynecol*, (206), 351.
- Mottaran E., Stewart SF., Rolla R., Vay D., Cipriani V., Moretti M., (2002). Lipid peroxidation contributes to immune reactions associated with alcoholic liver disease, *Free Radical Biology and Medicine*, 32(1), 38-45.
- Mukai FH., Goldstein BD., (1976). Mutagenicity of malonaldehyde, a decomposition product of peroxidized polyunsaturated fatty acids, *Science*, 191(4229), 868-869.

- Nagai K., Arai H., Yanagita M., Matsubara T., Kanamori H., Nakano T., (2003). Growth arrest-specific gene 6 is involved in glomerular hypertrophy in the early stage of diabetic nephropathy, *Journal of Biology and Chemistry* (278), 18229–18234.
- Nagai K., Miyoshi M., Kake T., Fukushima N., Matsuura M., Shibata E., (2013). Dual involvement of growth arrest-specific gene 6 in the early phase of human Ig nephropathy, 76-89.
- Nagata K., Ohashi K., Nakano T., Arita H., Zong C., Hanafusa H., (1996). Identification of the product of growth arrest-specific gene 6 as a common ligand for Axl, Sky, and Mer receptor tyrosine kinases, *Journal of Biology and Chemistry*, (271), 30022–30027
- Nakano T., Kawamoto K., Higashino K., Arita H., (1996). Prevention of growth arrest-induced cell death of vascular smooth muscle cells by a product of growth arrest-specific gene, Gas6. *Federation of European Biochemistry Society Journal*, 387(1), 78–80.
- Nakashima J., Tachibana M., Horiguchi Y., Oya M., Ohigashi T., Asakura H., (2000). Serum interleukin 6 as a prognostic factor in patients with prostate cancer, *Clinical Cancer Research*, 6(7), 2702-2706.
- Nawar WW., (1996). *Lipids In "Food Chemistry"*, New York: Marcel Dekker, 225-319.
- Neubauer A., Fiebeler A., Graham DK., O'Bryan JP., Schmidt CA., Barckow P., (1994). Expression of axl, a transforming receptor tyrosine kinase, in normal and malignant hematopoiesis. *Blood*, 84 (6), 1931–1941.
- Nilsson M., Fagman H., (2017). Development of the thyroid gland, *Development*, 144(12), 2123-2140.
- Nororiha IL., Niemir Z., Stein H., Waldher R., (1995). Cytokines and growth factors in renal disease, *Nephrology Dialysis Transplantation*, (10), 775-786.
- Noyan A., (1993). *Yasamda ve Hekimlikte Fizyoloji* (8. Baskı), İstanbul: Meteksan Anonim Sirketi, 1007-1033.
- O'Bryan JP., Frye RA., Cogswell PC., Neubauer A., Kitch B., Prokop C., (1991). axl, a transforming gene isolated from primary human myeloid leukemia cells, encodes a novel receptor tyrosine kinase. *Molecular and cellular biology*. (11), 5016–5031.
- Özata M., (2005), *Tiroid Hastalıklarına Güncel Yaklaşım* (1. Baskı), İstanbul: Epsilon Yayınları, 23-25.

- Özcan O., Erdal H., Çakırca G., Yönden Z., (2015). Oksidatif stres ve hücre içi lipid, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri, *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 6(3), 331-336.
- Özen Ö., Şahin S., Cander S., Bülent G., Ünal Ok., Akçalı Ü., (2011). Endokrinoloji Polikliniğine Başvuran Hastalarda Tiroid Fonksiyonlarının Yaş ile Olan İlişkisinin İncelenmesi, *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 37(2), 67-70.
- Padurariu M., Ciobica A., Hritcu L., Stoica B., Bild W., Stefanescu C., (2010). Changes of some oxidative stress markers in the serum of patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease, *Neuroscience Letters*, 469(1), 6-10.
- Pandya CD., Howell KR., Pillai A., (2013). Antioxidants as potential therapeutics for neuropsychiatric disorders, *Prog Neuropsychopharmacol Biology Psychiatry*, (46), 214-23.
- Pardridge WM., (1987). Plasma protein-mediated transport of steroid and thyroid hormones, *American Journal of Physiology*, 252(2-1), 157-164.
- Persaud M., Martinez-Lopez A., Buffone C., Porcelli S., Diaz-Griffero F., (2018). Infection by Zika viruses requires the transmembrane protein AXL, endocytosis and low pH, *Virology* (518), 301-312.
- Pham-Huy LA., He H., Pham-Huy C., (2008). Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health, *International Journal of Biomedical Science*, 4(2), 89-96.
- Pirahanchi Y., Jialal I., (2018), *Physiology Thyroid*, (47), 34-45.
- Po Ko C., Yung-Pei LY., Hsiao PC., Yang SF., Yeh CB., (2014). Plasma levels of soluble Axl correlate with severity of community-acquired pneumonia, *Molecular Medicine Reports*, 9(4), 1400-1404.
- Prieto AL., Weber JL., Tracy S., Heeb M., Lai C.. (1999). Gas6, a ligand for the receptor protein-tyrosine kinase Tyro-3, is widely expressed in the central nervous system, *Brain Research*, 816 (2), 646–661.
- Repetto M., Semprine J., Boveris A., (2012). Chapter 1 Lipid peroxidation: chemical mechanism, biological implications and analytical determination, *Lipid Peroxidation*, (10), 5772.
- Roberts LJ., Fessel JP., (2004). The biochemistry of the isoprostane, neuroprostane, and isofuran pathways of lipid peroxidation. *Chemistry and Physics Lipids*, 128(1–2), 173–186.
- Robinson DR., Wu YM., Lin SF., (2000). The protein tyrosine kinase family of the human genome, *Oncogene*, 19(49), 5548–5557.

- Rutigliano G., Zucchi R., (2017). Cardiac actions of thyroid hormone metabolites, *Molecular and Cellular Endocrinology*, (458), 76-81.
- Sadler GP., Clark OH., Van Heerden JA., Farley DR., (1999), *Thyroid and Parathyroid. Principles Of Surgery* (7.baskı), New York: McGraw–Hill, 1674-1676.
- Sainaghi PP., Castello L., Bergamasco L., Galletti M., Bellosta P., Avanzi GC., (2005). Gas6 induces proliferation in prostate carcinoma cell lines expressing the Axl receptor, *Journal of Cellular Physiology*, (204), 36–44.
- Salwa I., Shahera F., Amal A., Noha H., Sahar F., (2014). Serum growth arrest specific protein 6 and its receptor (Axl) in SLE patients, *The Egyptian Rheumatologist*, (37), 61–66.
- Sampey BP., Korourian S., Ronis MJ., Badger TM., Petersen DR., (2003). Immunohistochemical characterization of hepatic malondialdehyde and 4-hydroxynonenal modified proteins during early stages of ethanol-induced liver injury, *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 27(6), 1015–1022.
- Sanyal J., Bandyopadhyay SK., Banerjee TK., Mukherjee SC., Chakraborty DP., Ray BC., (2009). Plasma levels of lipid peroxides in patients with Parkinson's disease, *European Review for Medical Pharmacological Sciences*, 13(2), 129-132.
- Sayre LM., Lin D., Yuan Q., Zhu X., Tang X., (2006). Protein adducts generated from products of lipid oxidation: focus on HNE and one, *Drug Metabolism. Review*, (38), 651–675.
- Schmidt T., Ben-Batalla I., Schultze A., Loges S., (2012). Macrophage-tumor crosstalk: role of TAMR tyrosine kinase receptors and of their ligands. *Cellular and molecular life sciences*, (69), 1391–1414.
- Schneider C., King RM., Philipson L., (1988). Genes specifically expressed at growth arrest of mammalian cells, *Cell*, (54), 787–793.
- Sekeroglu MR., Altun ZB., Algün E., Dülger H., Noyan T., Balaharoglu R., (2006). Serum cytokines and bone metabolism in patients with thyroid dysfunction, *Advances in Therapy*, 23(3), 475-480.
- Sen T., Sen N., Tripathi G., Chatterjee U., Chakrabarti S., (2006). Lipid peroxidation associated cardiolipin loss and membrane depolarization in rat brain mitochondria, *Neurochemistry International*, (49), 20–27.

- Shamberger RJ., Andreone TL., Willis CE., (1974). Antioxidants and cancer: IV. Initiating activity of malonaldehyde as a carcinogen, *Journal of National Cancer Institute*, (53), 1771–1773.
- Shen Y., Chen X., He J., Liao D., Zu X., (2018). Axl inhibitors as novel cancer therapeutic agents, *Life Sciences*, (198), 99-111.
- Sheng Y., Abreu IA., Cabelli DE., Maroney MJ., Miller AF., Teixeira M., (2014). Superoxide dismutases and superoxide reductases, *Chemical Reviews*, 114(7), 3854-3918.
- Siddiqi A., Monson JP., Wood DF., Besser GM., Burrin JM., (1999). Serum cytokines in thyrotoxicosis, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 84(2), 435-439.
- Siems WG., Grune T., Esterbauer H., (1995). 4-Hydroxynonenal formation during ischemia and reperfusion of rat small-intestine. *Life Science*, (57), 785–789.
- Simpson R., Hammacher A., Smith D., Matthews J., Ward L., (1999). Interleukin-6: Structure-function relationships, *Protein Science*, (6), 929-955.
- Slatter DA., Bolton CH., Bailey AJ., (2000). The importance of lipid-derived malondialdehyde in diabetes mellitus, *Diabetologia*, 43(5), 550-557.
- Somers W., Stahl M., Seehra J.S. (1997). A crystal structure of interleukin 6: implications for a novel mode of receptor dimerization and signaling. *Embo Journal*, (16), 989-997.
- Spaans E., Schroor E., Groenier K., Bilo H., Kleefstra N., Brand P., (2017). Thyroid Disease and Type 1 Diabetes in Dutch Children: A Nationwide Study (Young Dudes-3), *The Journal Of Pediatrics*, (187), 189-193,
- Stanley JA., Neelamohan R., Suthagar E., Vengatesh G., Jayakumar J., Chandrasekaran M., (2016). Lipid peroxidation and antioxidants status in human malignant and non-malignant thyroid tumours, *Human and Experimental Toxicology*, 35(6), 585-597.
- Stenhoff J., Dahlback B., Hafizi S., (2004). Vitamin K Daependent Gas6 activates ERK kinase and stimulates growth of cardiac fibroblasts, *Biochemical and Biophysical Research Communication*, (319), 871–878.
- Stepan H., Richter J., Kley K., Kralisch S., Jank A., Schaarschmidt W., (2012) Serum levels of growth arrest specific protein 6 are increased in preeclampsia, *Regulatory Peptides*, (182), 7–11.

- Sun X., Guan H., Peng S., Zhao Y., Zhang L., Wangd X., (2019). Growth arrest-specific protein 6 (Gas6) attenuates inflammatory injury and apoptosis in iodine-induced NOD.H-2h4 mice, *International Immunopharmacology* (73), 333–342.
- Suzuki LA., Poot M., Gerrity RG., Bornfeldt KE., (2001). Diabetes accelerates smooth muscle accumulation in lesions of atherosclerosis: lack of direct growth-promoting effects of high glucose levels, *Diabetes*, (50), 851–860.
- Süleyman A., (2014). *Hipotiroidi Ve Hipertiroidi Tanısı Konmuş Hastalarda Tedavi Öncesi Ve Sonrası İskemik Modifiye Albumin Ve Malondialdehit Düzeyleri*, Tıpta Uzmanlık Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Trabzon, 65-67.
- Şenkaya A., (2013). *Subklinik Hipertiroidi Ve Klinik Hipertiroidili Hastalarda İrisin Düzeyinin Değerlendirilmesi*, Tıpta Uzmanlık Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, 78-89.
- Şensen V., Özyazgan S., Akkan G., (1999). Serbest Oksijen Radikalleri-1 Vücuttaki Antioksidan Sistemler, *Türk Aile Hekimleri Dergisi*, 3(1-2), 5-11
- Tanaka K., Nagayama Y., Nakano T., Takamura N., Namba H., Fukada S., (1998). Expression profile of receptor-type protein tyrosine kinase genes in the human thyroid, *Endocrinology*, 139(3), 852-858.
- Tejovathi B., Suchitra MM., Suresh V., Reddy VS., Sachan A., Srinivas Rao PV, (2013). Association of lipid peroxidation with endothelial dysfunction in patients with overt hypothyroidism, *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* (121), 306–309.
- Thyagarajan A., Sahu RP., (2018). Potential Contributions of Antioxidants to Cancer Therapy: Immunomodulation and Radiosensitization, *Integrative Cancer Therapies*, 17(2), 210-216.
- Tjwa M., Bellido-Martin L., Lin Y., Lutgens E., Plaisance S., Bono F., (2008). Gas6 promotes inflammation by enhancing interactions between endothelial cells, platelets, and leukocytes, *Blood*, 111(8), 4096-4105.
- Torun AN., Kulaksizoglu S., Kulaksizoglu M., Pamuk BO., Isbilen E., Tutuncu NB., (2009). Serum total antioxidant status and lipid peroxidation marker malondialdehyde levels in overt and subclinical hypothyroidism, *Clinical Endocrinology*, 70(3), 469-474.
- Tsikas D., (2017). Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges, *Analytical Biochemistry*, 1(524), 13-30.

- Tuma DJ., (2002). Role of malondialdehyde-acetaldehyde adducts in liver injury, *Free Radical Biology and Medicine*, 32(4), 303–308.
- Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin MT., Mazur M., Telser J., (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease, *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 39(1), 44-84.
- Valko M., Morris H., Cronin MT., (2005). Metals, toxicity and oxidative stress, *Current Medical Chemistry* (12), 1161-1208.
- Valko M., Morris H., Mazur M., Raptis P., Bilton RF., (2001). Oxygen free radical generating mechanisms in the colon: do the semiquinones of vitamin K play a role in the aetiology of colon cancer?, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1527(3), 161-166.
- Valko M., Rhodes CJ., Moncol J., Izakovic M., Mazur M., (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer, *Chemico-Biological Interactions*, 160(1), 1-40.
- van der Meer J., van der Poll T., van 't Veer C., (2014). TAM receptors, Gas6, and protein S: roles in inflammation and hemostasis, *Blood*, (123), 2460-2469.
- van Ginkel PR., Gee RL., Shearer RL., Subramanian L., Walker TM., Albert DM, (2004). Expression of the receptor tyrosine kinase Axl promotes ocular melanoma cell survival, *Cancer Research*, (64), 128–134.
- Vandivier RW., Henson PM., Douglas IS., (2006), Burying the dead: the impact of failed apoptotic cell removal (efferocytosis) on chronic inflammatory lung disease, *Chest*, 129(6), 1673-1682.
- Velázquez ME., Saloma PO., Palacios-Arreola MI., Nava-Castro K., Castro JI., Montor JM., (2015). The Role of Cytokines in Breast Cancer Development and Progression, *Journal of Interferon Cytokine Research*, 35(1), 1–16.
- Villoutreix BO., García de Frutos P., Lövenklev M., Linse S., Fernlund P., Dahlback B., (1997), SHBG region of the anticoagulant cofactor protein S: secondary structure prediction, circular dichroism spectroscopy, and analysis of naturally occurring mutations, *Proteins* (29), 478–491.
- Warakomski J., Romuk E., Jarzab B., Krajewska J., Siemińska L., (2018). Concentrations of Selected Adipokines, Interleukin-6, and Vitamin D in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma in Respect to Thyroid Cancer Stages, *International Journal of Endocrinology*, (3), 492.
- Ward N., (2006). Interleukins, *Encyclopedia of Respiratory Medicine*, 363–365.
- Wennlund A., (1986), Variation in serum levels of T3, T4, FT4 and TSH during thyroxine replacement therapy, *Acta Endocrinologica*, (113), 47-49.

- Wiersinga WM., (2004). *Adult Hypothyroidism and myxedema coma Endocrinology*, (5.baskı), Philadelphia: WB Saunders Company, 107.
- Wimmel A., Glitz D., Kraus A., Roeder J., Schuermann M., (2001). Axl receptor tyrosine kinase expression in human lung cancer cell lines correlates with cellular adhesion, *European Journal of Cancer*, 37(17), 2264-2274.
- Wiseman H., Halliwell B., (1996). Damage to DNA by reactive oxygen and nitrogen species: role in inflammatory disease and progression to cancer. *Biochemistry Journal*, (313), 17–29.
- Wong-ekkabut J., Xu Z., Triampo W., Tang IM., Tieleman DP., Monticelli L., (2007). Effect of lipid peroxidation on the properties of lipid bilayers: a molecular dynamics study, *Biophysical Journal*, 93(12), 4225-4236.
- Wu CW., Li AF., Chi CW., Lai CH., Huang CL., Lo SS., (2002). Clinical significance of AXL kinase family in gastric cancer, *Anticancer Research*, 22(2B), 1071-1078.
- Yarıktaş M., Döner F., Doğru H., Aynalı G., Yönden Z., Delibaş N., (2003). Baş-boyun malign tümörlerinde malondialdehit düzeyleri ve antioksidan enzim aktiviteleri, *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 10(4), 65-67.
- Yeh LC., Huang PW., Hsieh KH., Wang CH., Kao YK., Lin TH., (2017). Elevated Plasma Levels of Gas6 Are Associated with Acute Lung Injury in Patients with Severe Sepsis, *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 243(3), 187-193.
- Yin H., Xu L., Porter NA., (2011). Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis, *Chemical Reviews*, (111), 5944-5972.
- Yoshioka T., Kawada K., Shimada T., (1979). Lipid peroxidation in maternal and cord blood and protective mechanism against active-oxygen toxicity in the blood, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, (135), 372-376.
- Zarkovic P., (2003). N. 4-hydroxynonenal as a bioactive marker of pathophysiological processes, *Molecular Aspects of Medicine*, (24), 281–291.
- Zatalia SR., Sanusi H., (2013). The role of antioxidants in the pathophysiology, complications, and management of diabetes mellitus, *Acta Medica Indonesiana*, 45(2), 141-147.





EKLER

EK-1. Etik Kurul Raporu

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU							
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu					
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara					
	TELEFON	0312 202 69 58					
	FAKS	0312 202 46 73					
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr					
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hipotiroidili /Hipertiroidili Hastalarda Plazma Growth Arrest Specific-6 (Gas6) ve Axl Düzeylerinin Değerlendirilmesi					
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Aymelek GÖNENÇ					
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Gazi Üniv. Eczacılık Fakültesi					
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)						
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene tetkik tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar- Yüksek lisans tezi					
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐		
	DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili		
ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ		05.03.2018	2	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐			
AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU		05.03.2018	2	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐			
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒					
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐					
	DİĞER	☐					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 189	Toplantı tarihi: 12.03.2018					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve "bütçesi dışında" uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, G.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir. Etik Kurulun kararı, projenin bütçesi BAP tarafından kabul edildiği takdirde yürürlüğe girecek olup, BAP kararının Kurulumuza bildirilmesi gerekmektedir.						
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU							
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKANIN ÜNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Canan ULUOĞLU					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza	
Prof. Dr. Canan ULUOĞLU BAŞKAN	Tıbbi Farmakoloji A.D	G.Ü.T.F	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Birol DEMİREL BAŞKAN YARD.	Adli Tıp AD.	G.Ü.T.F	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		

EK-1. (Devamı) Etik Kurul Raporu

Prof. Dr. Gonca AKBULUT RAPORTÖR	Fizyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Bülent BOYACI ÜYE	Kardiyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Öznur L. BOYUNAGA ÜYE	Radyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Mustafa KAVUTÇU ÜYE	Tıbbi Biyokimya A.D	G.Ü.T.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Aslı KURUOĞLU ÜYE	Psikiyatri AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Hakan KAYIR ÜYE	Tıbbi Farmakoloji	COMMAT Ltd.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç. Dr. Mutlu DOĞAN ÜYE	İç Hast. AD. Tıbbi Onkoloji BD.	Ank. Numune Eğt. ve Araşt. Hast.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. N.Arda DEMİRKAN ÜYE	Genel Cerrahi AD.	A.Ü.T.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Anıl TAPISIZ ÜYE	Çocuk Sağlığı ve Hast. AD. Ç. Nör. BD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Pınar ÖZDEMİR ÜYE	Biyoistatistik AD.	H.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒	Katılmadı
Yrd. Doç. Dr. Mustafa GÖKSU ÜYE	Hukukçu	G.Ü. Hukuk Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Aysel ÖZER ÜYE	Sivil Temsilci	Emekli Öğr. Üyesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

- * :Araştırma ile İlişki
 ** :Toplantıda Bulunma

EK-2. Hasta Anket Formu

HASTA ANKET FORMU

Adı Soyadı:.....

Protokol No:.....

İkamet Ettiği İl:.....

Tel (Ev/Cep): 0...../(Tercihen)

GENEL BİLGİLER

1. Yaş :.....

2. Boy (cm) :.....

3. Vücut Ağırlığı(kg) :.....

4. BMI :.....

5. Cinsiyet: a)Erkek ()

b) Kadın ()

Premenapoz ()

Postmenapoz ()

6. Kullandığı ilaç var mı?

a) Var ()

b) Yok ()

Var ise ne kullanıyor?.....

7. Ailede kronik hastalık öyküsü var mı?

a) Var()

b)Yok()

8. Ailede kronik hastalık öyküsü varsa kimde?.....

9. Var ise, ailede hangi kronik hastalık öyküsü var?

Hipertansiyon()

Hiperlipidemi()

Diyabet ()

Hepatit()

Yağlı Karaciğer()

Siroz()

Kanser()

Diğer.....

10. Alkol tüketiyor mu? Sıklığı nedir?

Geçmişte ()

Halen ()

Hiç ()

Sıklığı:

11. Sigara kullanıyor mu? Sıklığı nedir?

Geçmişte ()

Halen ()

Hiç ()

Sıklığı:

12. 24 saatlik fiziksel aktivite kaydına göre, fiziksel aktivite düzeyi nedir?

Dinlenme ()

Çok hafif aktivite ()

Hafif aktivite ()

Orta aktivite ()

Ağır aktivite ()

EK-2. (Devamı) Hasta Anket Formu

BİYOKİMYASAL BULGULAR

Açlık kan glukozu (mg/dl)

Açlık İnsülin

Total kolesterol

Trigliserid

F T₃F T₄

TSH

Sistolik kan basıncı (mmHg)

Diyastolik kan basıncı (mmHg)

Gas6

Axl

IL-6

TAK (Total Antioksidan Kapasite)

MDA (Total Oksidan Kapasite)



EK-3. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
“GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR”
İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırma Projesinin Adı : Hipotiroidili / Hipertiroidili Hastalarda Plazma Growth Arrest Specific-6 (Gas6) ve Axl Düzeylerinin Değerlendirilmesi.

Sorumlu Araştırmacının Adı : Ali ERAYDIN

Diğer Araştırmacıların Adı :

Destekleyici (varsa) :

“Hipotiroidili / Hipertiroidili Hastalarda Plazma Growth Arrest Specific-6 ve Axl Düzeylerinin Değerlendirilmesi” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni sizde hipotiroidi / hipertiroidi hastalığının görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Anabilim Dalında, Prof.Dr. Reyhan ERSOY sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

- Hipotiroidizm / hipertiroidizm teşhisi konulmuş fakat tedaviye başlanmamış hastalarda plazma Gas6, Axl, IL-6 ve oksidatif stres parametreleri olan total antioksidan seviye (TAS) ve total oksidan seviye (TAS) düzeylerinin ölçülmesi ve aralarındaki korelasyonun değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.
- Çalışma kapsamında hipertiroidi teşhisi konmuş 40 hastadan, hipertiroidi teşhisi konmuş 40 hastadan ve herhangi bir hastalığı olmayan sağlıklı 40 kişiden kan örneği alınması planlanmaktadır.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

EK-3. (Devamı) Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?

Bu başlık altında aşağıdaki bilgiler yer almalıdır:

- Çalışmada ölçümler ticari kitler ile gerçekleştirilecektir.
- Araştırmanın süresi 8 ay olarak planlanmaktadır.
- Hastalığınız nedeni ile yapılan rutin tetkik ve tedavi işlemlerinizi sırasında sizden alınan kanda Gas6,Axl ve IL-6, TAS ve TOS isimli maddelerin düzeyinde değişiklik olup olmadığı araştırılacaktır .

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

Araştırma kapsamında sizden sadece 5 ml kan örneği alınacaktır. Bu sebeple herhangi bir risk veya rahatsızlık söz konusu değildir.

Çalışmada yer almamanın yararları nelerdir?

Bu çalışma; hipotiroidi veya hipertiroidi hastalıklarında Gas6 ve Axl seviyelerinin daha önce ölçülmemiş olması sebebiyle bu alanda yapılacak ilk çalışma olma önemine sahiptir.

Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Ali ERAYDIN

GÖREVİ : Yüksek Lisans Öğrencisi

TELEFON : 0(531) 9258349

EK-3. (Devamı) Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Anabilim dalında, Prof. Dr. Reyhan ERSOY tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim)*. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Prof. Dr. Reyhan ERSOY’u 0(312) 220 30 52 numaralı telefonda arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı :

Adres :

Tel :

İmza :

Tarih :

EK-3. (Devamı) Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Görüşme tanığı

Adı, soyadı :

Adres :

Tel :

İmza :

Tarih :

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı : Prof. Dr. Reyhan ERSOY

Adres : Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ABD

Tel : 0(312) 220 30 52

İmza :

Tarih :

**AYDINLATMA ve KATILIMCININ BEYANI KESİNLİKLE BİRBİRLERİNİN
DEVAMI ŞEKLİNDE OLACAKTIR. AYRI AYRI SAYFALARDA YER
ALMAYACAKTIR.**

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : ERAYDIN, Ali
 Uyuğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : Ankara 15/04/1984
 Medeni hali : Evli
 Telefon : 0531 925 8349
 e-mail : alieraydin@gmail.com



Eğitim Derecesi

Eğitim Birimi

Mezuniyet tarihi

Yüksek Lisans	Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya (ECZ.) ABD.	Devam ediyor
Lisans	Afyon Kocatepe Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü	2006
Lise	Sorgun Sağlık Meslek Lisesi	2002

İş Deneyimi, Yıl

Çalıştığı Yer

Görev

2018-devam ediyor	Sınav Anadolu Lisesi	Öğretmen
2017-2018	Benim Hocam Yayıncılık	Öğretmen
2007-2017	Türk Silahlı Kuvvetleri	Subay

Yabancı Dil

İngilizce (İyi seviye)

Yayınlar

1. Eraydın A, Gönenç A, Ersoy R, (01-03 Mart 2019), Hipotiroidili / Hipertiroidili Hastalarda Plazma Growth Arrest Specific-6 (Gas6) ve Axl Düzeyleri, Hipocrates Congress, Ankara.

Hobiler

Futbol



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..