

**“HİPOTİROİDİZM VE HİPERTİROİDİZM OLGULARINDA SERUM  
BETA-KAROTEN VE VİTAMİN A DÜZEYLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ,,**

**Ahmet KAHRAMAN**

**ANADOLU ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği Uyarınca  
Biyokimya Anabilim Dalında  
YÜKSEK LİSANS TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır.**

**Danışman : Doç. Dr. Ekin ÖNDER**

**Anadolu Üniversitesi  
Tıp Fakültesi**

**Kasım - 1989**

## ÖZET

Bu çalışmada, 24 hipotiroidi ve 48 hipertiroidi tanısı konulan hasta ile 63 kişilik sağlıklı kontrol grubunda serum triiyodotironin-uptake ( $T_3U$ ), total tiroksin ( $T_4$ ), serbest tiroksin indeksi ( $FT_4I$ ) analizleri ile beta-karoten ve vitamin A düzeyleri araştırılmıştır. Olguların tanısı serum  $T_3U$ ,  $T_4$  ve  $FT_4I$  analizleri ile kanıtlanmıştır.

Kontrol grubunda ortalama değerler; beta-karoten= $156.55 \pm 44.55$   $\mu\text{g/dl}$ , vitamin A = $32.23 \pm 8.99$   $\mu\text{g/dl}$ ,  $T_3U=25.43 \pm 3.33$  % ,  $T_4=8.49 \pm 1.92$   $\mu\text{g/dl}$ ,  $FT_4I=2.15 \pm 0.46$   $\mu\text{g/dl}$ , hipotiroidili hasta grubunda; beta-karoten= $200.94 \pm 35.12$   $\mu\text{g/dl}$ , vitamin A= $45.58 \pm 16.43$   $\mu\text{g/dl}$ ,  $T_3U=22.50 \pm 2.72$  % ,  $T_4=3.02 \pm 1.06$   $\mu\text{g/dl}$ ,  $FT_4I=0.69 \pm 0.27$   $\mu\text{g/dl}$ , hipertiroidili hasta grubunda; beta-karoten= $96.94 \pm 30.57$   $\mu\text{g/dl}$ , vitamin A= $21.51 \pm 8.41$   $\mu\text{g/dl}$   $T_3U=34.13 \pm 5.63$  % ,  $T_4=21.00 \pm 6.35$   $\mu\text{g/dl}$ ,  $FT_4I=7.17 \pm 2.39$   $\mu\text{g/dl}$  olarak bulunmuştur.

Yapılan istatistiksel değerlendirmede, hipotiroidi grubunun serum beta-karoten ve vitamin A düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek ( $p < 0.001$ ), fakat  $T_3U$ ,  $T_4$  ve  $FT_4I$  düzeyleri anlamlı şekilde düşük ( $p < 0.001$ ) bulunmuştur.

Hipertiroidi grubu hastaların serum beta-karoten ve vitamin A düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük ( $p < 0.001$ ) ve  $T_3U$ ,  $T_4$ ,  $FT_4I$  düzeyleri ise anlamlı şekilde yüksek ( $p < 0.001$ ) bulunmuştur.

Sonuç olarak hipotiroidi ve hipertiroidi hastalarının serum beta-karoten ve vitamin A düzeylerinin ölçülmesinin tanıya yardımcı olacağı kanısına varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Vitamin A, beta-karoten, hipotiroidizm, hipertiroidizm.

## SUMMARY

In this study, serum  $T_3U$ ,  $T_4$ ,  $FT_4I$ , beta-carotene and vitamin A were studied in 63 healthy controls, 24 patients with hypothyroidism and 48 patients with hyperthyroidism.

The diagnosis of subjects were proved  $T_3U$ ,  $T_4$  and  $FT_4I$  analyses.

The results are as follows: The control group; beta-carotene =  $156.55 \pm 44.55$   $\mu\text{g/dl}$ , vitamin A =  $32.23 \pm 8.99$   $\mu\text{g/dl}$ ,  $T_3U$  =  $25.43 \pm 3.33$  % ,  $T_4$  =  $8.49 \pm 1.92$   $\mu\text{g/dl}$ ,  $FT_4I$  =  $2.15 \pm 0.46$   $\mu\text{g/dl}$ , the patients with hypothyroidism; beta-carotene =  $200.94 \pm 35.12$   $\mu\text{g/dl}$ , vitamin A =  $45.58 \pm 16.43$   $\mu\text{g/dl}$ ,  $T_3U$  =  $22.50 \pm 2.72$  % ,  $T_4$  =  $3.02 \pm 1.06$   $\mu\text{g/dl}$ ,  $FT_4I$  =  $0.69 \pm 0.27$   $\mu\text{g/dl}$ , the patients with hyperthyroidism; beta-carotene =  $96.94 \pm 30.57$   $\mu\text{g/dl}$ , vitamin A =  $21.51 \pm 8.41$   $\mu\text{g/dl}$ ,  $T_3U$  =  $34.13 \pm 5.63$  % ,  $T_4$  =  $21.00 \pm 6.35$   $\mu\text{g/dl}$ ,  $FT_4I$  =  $7.17 \pm 2.39$   $\mu\text{g/dl}$ .

By statistical analysis, the patients with hypothyroidism have significantly high beta-carotene and vitamin A levels ( $p < 0.001$ ) but low  $T_3U$ ,  $T_4$  and  $FT_4I$  levels ( $p < 0.001$ ) as compared with control group.

The patients with hyperthyroidism have significantly low beta-carotene and vitamin A levels ( $p < 0.001$ ) but high  $T_3U$ ,  $T_4$  and  $FT_4I$  levels ( $p < 0.001$ ) as compared with control group.

Finally, we believe that the measuring of beta-carotene and vitamin A serum may be useful for the determination of hypothyroidism and hyperthyroidism.

Key words: Vitamin A, beta-carotene, hypothyroidism, hyperthyroidism.

## TEŞEKKÜR

Çalışmalarım sırasında çok kıymetli destek ve yardımlarını gördüğüm değerli hocam sayın Doç.Dr.Ekin ÖNDER'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Yetişmemde değerli katkıları olan Biokimya Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof.Dr.Mine ERDEN, sayın Yard.Doç.Dr.Kural GÜLBAHAR, başta Uz.Fahrettin AKYÜZ olmak üzere Biokimya laboratuvarının tüm çalışanlarına, serumların sağlanmasında ve hormon analizlerinde yardımlarını esirgemeyen Hematoloji Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof.Dr.Sefer GEZER, Bio.Enver AKIN ve tüm Hematoloji Anabilim Dalı çalışanlarına, istatistiksel analizlerin yapılmasında yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof.Dr.Kazım ÖZDAMAR ve Asistan Mevlüt TÖRE'ye teşekkür ederim.

Ayrıca çalışmalarım sırasında büyük desteklerini gördüğüm Bilecik Halk Sağlığı Laboratuvarı Müdürü Kim.Müh.Mehmet SARIOĞLU, Çev.Sağ.Tek.Ekrem AKKAYA ve laboratuvardaki tüm çalışma arkadaşlarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET.....	iv
SUMMARY.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Vitaminler, Karotenler ve Vitamin A .....	3
2.1.1. Karotenler ve vitamin A'nın yapısı.....	3
2.1.2. Vitamin A'nın etki ve fonksiyonları...	7
2.2. Tiroid Bezi.....	10
2.2.1. Tiroid bezinin yapısı.....	10
2.2.2. Tiroid hormonlarının biosentezi ve salgılanması.....	11
2.2.3. Tiroid hormonlarının etkileri.....	14
2.2.4. Tiroid hormonlarının biosentez ve salınımının kontrolü.....	15
2.2.5. Tiroid bezinin fizyopatolojisi.....	16
2.3. Tiroid ve vitamin A.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	22
3.1. Analiz Materyalleri.....	22
3.2. Yöntemler.....	22
3.2.1. T <sub>3</sub> U, T <sub>4</sub> , FT <sub>4</sub> I analizi.....	22

## İÇİNDEKİLER (DEVAM)

	<u>Sayfa</u>
3.2.2. Beta-karoten ve Vitamin A analizi.....	22
3.2.3. İstatistiksel yöntem.....	24
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA.....	33
6. SONUÇ.....	38
KAYNAKLAR DİZİNİ.....	39
ÖZGEÇMİŞ .....	

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. İzopren, iyonon halkaları ve beta-karotenden vitamin A oluşumu .....	4
2.2. Vitamin A izomerleri .....	6
2.3. Tirozin amino asidi, iyodotirozinler ve iyodotironinler .....	11
2.4. MIT ve DIT oluşumu .....	13
2.5. Tiroid hormonlarının biyosentezi, salınımı ve kontrolü .....	15

## ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Kontrol grubu serum beta-karoten, vitamin A, T <sub>3</sub> U, T <sub>4</sub> ve FT <sub>4</sub> I düzeyleri.....	26
4.2. Hipotiroidi grubu serum beta-karoten, vitamin A, T <sub>3</sub> U, T <sub>4</sub> , FT <sub>4</sub> I düzeyleri.....	29
4.3. Hipertiroidi grubu serum beta-karoten, vitamin A T <sub>3</sub> U, T <sub>4</sub> , FT <sub>4</sub> I düzeyleri.....	30
4.4. Kontrol grubuna ait istatistiksel değerler.....	32
4.5. Hipotiroidi grubuna ait istatistiksel değerler....	32
4.6. Hipertiroidi grubuna ait istatistiksel değerler...32	



## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Kısaltma</u>	<u>Açıklama</u>
$\alpha, \beta, \gamma, \delta$	Alfa, beta, gama, delta
ATP	Adenozin trifosfat
c-AMP	Siklik adenozin monofosfat
DIT	Diiyodotirozin
FT <sub>4</sub> I	Serbest tiroksin indeksi
IU	İnternasyonal unite
IDL	Düşük dansiteli lipoprotein
MIT	Monoiyodotirozin
n	Olgu sayısı
PA	Prealbumin
PBI	Proteine bağlı iyod
RIA	Radioimmunassay
SD	Standart sapma
SF	Serbestlik derecesi
SH <sub>x</sub>	Standart hata
T <sub>2</sub>	Diiyodotironin
T <sub>3</sub> U	Triiyodotironin
T <sub>4</sub>	Tetraiyodotironin, tiroksin
TBG	Tiroksin bağlayan globulin
TRH (TRF)	Tiroid serbestleştirici hormon (Faktör)
TSH	Tiroid stimüle edici hormon
$\bar{x}$	Aritmetiksel ortalama

<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklamalar</u>
S.S.K.	Sosyal sigortalar kurumu
T.F.A.Ç.	Trifloro asetik asit çözeltisi
Tg.	Tiroglobulin

## 1. GİRİŞ

Vitaminler, diğer besin öğeleri ile beraber organizmada birçok biokimyasal ve fizyolojik süreçlere katılarak yaşamın sağlıklı bir şekilde sürmesinde önemli rol oynarlar. Hücredeki metabolik olayların kesintisiz şekilde devam etmesi için gerekli olan bu maddelerin çoğu besinlerle dışardan alınmaktadır.

Hızlı bir teknolojik gelişmeye sahne olan çağımızda insanlar buldukları yeni araç ve gereçler sayesinde diğer birçok madde gibi çeşitli vitaminleride yakından inceleme olanağına kavuşmuşlardır. Üzerinde en çok araştırma yapılan vitaminlerden biride vitamin A'dır. Yapılan araştırmalarda vitamin A'nın görme, büyüme, üreme fonksiyonu ve kollegen doku sentezi gibi bilinen birçok fonksiyonu yanında kanser, diabet, gastrointestinal sistem ve tiroid bezi hastalıkları gibi patolojik olgularlada ilişkisi tesbit edilmiştir(18,19,20,26).

Son yıllarda vitamin A ve prokürsörü beta-karoten ile tiroid arasındaki ilişki birçok araştırmacının ilgisini çekmiştir. Çünkü tiroid bezi hastalıkları dünyada toplumların büyük bir kesimini etkileyen çok önemli sağlık sorunlarından birisidir. Tiroid bezinin çeşitli sebeplerle patolojik olarak büyümesi sonucu oluşan guatr hastalığı bu bezin hasarından başka iyod eksikliği veya iyodun kullanımını engelleyen guatrojenik maddeler (kükürtlü organik bileşikler) den ileri geldiği bilinmektedir(5,12,13). Birçok araştırmacı yaptıkları invitro ve invivo çalışmalarda hipertiroidizm ve hipotiroidizmde serum beta-karoten ve vitamin A seviyelerinin önemli düzeyde değiştiğini saptamışlardır. Tirotoksikozda bazal metabolik oranın artması yanında vitamin A kullanımında artmaktadır. Ayrıca T<sub>4</sub>

vitamin A'nın absorblanmasına, depolanmasına, transportuna ve beta-karotenden sentezine etki etmektedir(2,14,23).

Tiroid ve vitamin A arasındaki ilişkiden yararlanarak tiroid bezi hastalıklarının tanısında yararlanılabileceği ileri sürülmüştür (Mandal and Dastidar,1985).

Yine tartışmalı olmakla birlikte birçok araştırmacı tarafından tirotoksikoz tedavisinde vitamin A'dan ve hipervitaminoz A tedavisinde T<sub>4</sub>'ten yararlanılabileceği ileri sürülmüştür. Yaptıkları çalışmalarda bu etkileri gözleyemeyen araştırmacılar da mevcuttur (Moore,1957; Aras vd.,1976).

Guatr hastalığı dünya için olduğu kadar yurdumuz içinde büyük bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Bu nedenle bizde yöremizdeki guatr hastalarında beta-karoten ve vitamin A düzeylerini tesbit ederek sağlıklı kişilerle olan ilişkisini incelemek istedik. Bunun yanında hipertiroidizm ve hipotiroidizm tanısında vitamin A analizinin yararlı olup olmayacağını tesbit etmeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Vitaminler, Karotenler ve Vitamin A

Vitaminler canlılardaki metabolik olayların devamını sağlayan mikro besin öğeleridir. Eksiklikleri çeşitli hastalıklara neden olan bu esansiyel maddelere ilk kez 1912 yılında Polonyalı kimyacı Casimur Funk tarafından hayat amini anlamında VİTAMİN adı verilmiştir (Keskin, 1975). Yağda eriyenler (A, D, E, K) ve suda eriyenler (B, C, H, Folik asit, p-amino benzoik asit, nikotin amid, pantotenik asit) olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar. Suda eriyenlerin birçoğu etkilerini koenzim veya koenzim grubunun bir kısmını oluşturarak gösterdikleri halde yağda eriyenlerin etki mekanizması pek bilinmemektedir (Pekin, 1979). Sadece vitamin K'nın, protrombin sentezinde rol aldığı ve II, VII, IX ve X pıhtılaşma faktörlerini aktive ettiği biliniyor (Özgünen, 1989; Yenson, 1981).

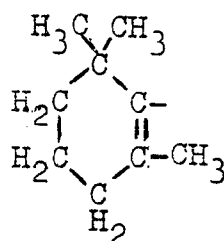
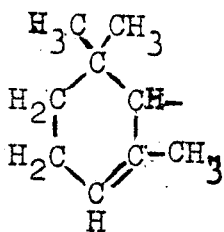
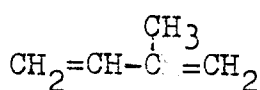
#### 2.1.1. Karotenler ve vitamin A'nın yapısı

Karotenler (Karotinler):

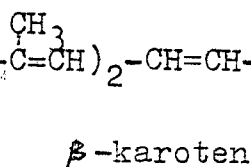
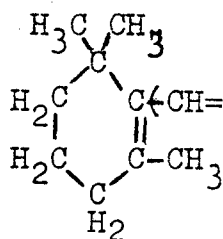
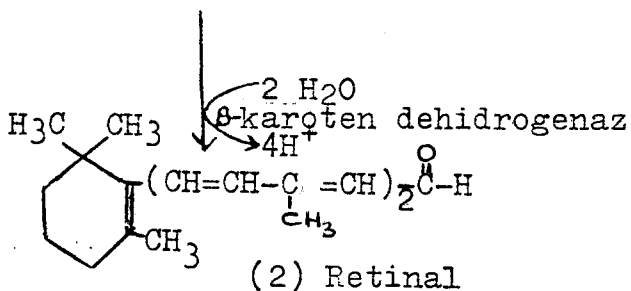
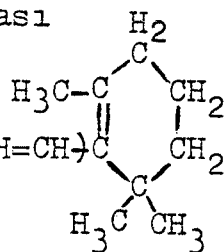
Açık sarıdan kırmızı menekşeye kadar olan renklere sahip pigmentlerdir. Kapalı formülleri  $C_{40}H_{56}O$  olup bir veya iki iyonon halkası, 4 tane izopren birimi ve iki izopren birimini birleştiren bir karbon çift bağından meydana gelirler (Keskin, 1975; Pekin, 1979). İyonon halkalarının taşıdıkları çift bağın yerine göre karotenler;  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ve  $\delta$  karotenler olmak üzere 4 gruba ayrılırlar.

$\alpha$ -karotenin hem  $\alpha$  hemde  $\beta$  iyonon halkası,  $\beta$ -karotenin 2 tane  $\beta$ -iyonon halkası vardır.  $\gamma$ -karotenin sadece  $\beta$ -iyonon halkası,  $\delta$ -karotenin ise sadece  $\beta$ -iyonon halkası olup diğer halkaları açılmıştır. Karotenlerden en önemlisi  $\beta$ -karoten olup A vita-

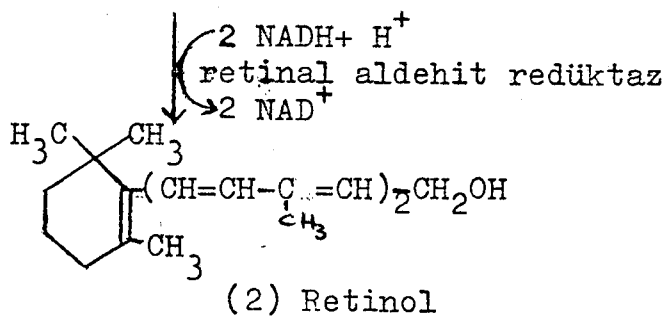
mininin prokürsörü yani provitamin A'dır. Bir molekül beta-karotenden iki molekül vitamin A elde edilir. Karotenin izopren zincirinin tam ortasındaki çift bağın (15-15'C) dioksijenaz kataliziyle oksidoredüksiyon sonucu parçalanıp önce aldehit sonra alkol oluşmasıyla vitamin A (retinol) meydana gelir (Şekil 2.1), (1,13,17,28).



a) İzopren

b)  $\alpha$ -iyonon halkası $\beta$ -iyonon halkası $\beta$ -karoten

c)



2.1.a) İzopren, b) İyonon halkaları, c)  $\beta$ -karotenden vitamin A oluşumu.

Bir mol beta-karotenden iki mol vitamin A meydana gelme-

diğini sadece bir mol vitamin A meydana geldiğini ileri süren yazarlarda mevcuttur. Bunlara göre hidroliz beta-karoten molekülünün tam ortasından değilde bir uçtan meydana gelmektedir (Aras vd.,1976).

Beta-karoten retinol dönüşümü insanlarda yalnız karaciğerde, hayvanlarda ise barsak hücrelerinin duvarlarında meydana geliyor (Pekin,1979). Barsaklardan emilen karotenler lipoproteinlere bağlanarak karaciğere gelirler. Karotenin barsaktan emilimi vitamin A'ya göre 3 defa daha zordur ve mutlaka safra gerekir. Mide ve barsağa gelen karotenin ancak % 30-35'i emilir. Gerisi safra içinde ve deri salgısı lipidleriyle vücudu terk eder (Aras ve Tuncer,1983). Kanda beta-globulinlerde tutulur. Plazmadaki miktarı plazma lipid miktarına bağlıdır. Bundan dolayı daima kolestrelemi gösteren diabetlilerde belirgin bir karotenoidemi de görülür (11,14, 31).

Karotenler bitkisel kaynaklı besinlerden elde edilirler. İnsanlar ve hayvanlar ancak bitkisel kaynaklı besinlerden karoten gereksinimlerini sağlayabilirler. En çok havuç, şalgam ve yumurta sarısında bulunur. Beta-karoten maydanoz, ispanak, yeşil salata ve domateste bol miktarda bulunur. Havuç karoteninin % 90'ı beta-karotendir (4,17,38).

Beta-karotenin erime noktası  $184^{\circ}\text{C}$ 'dir (Brubacher and Vuilleumier,1978).

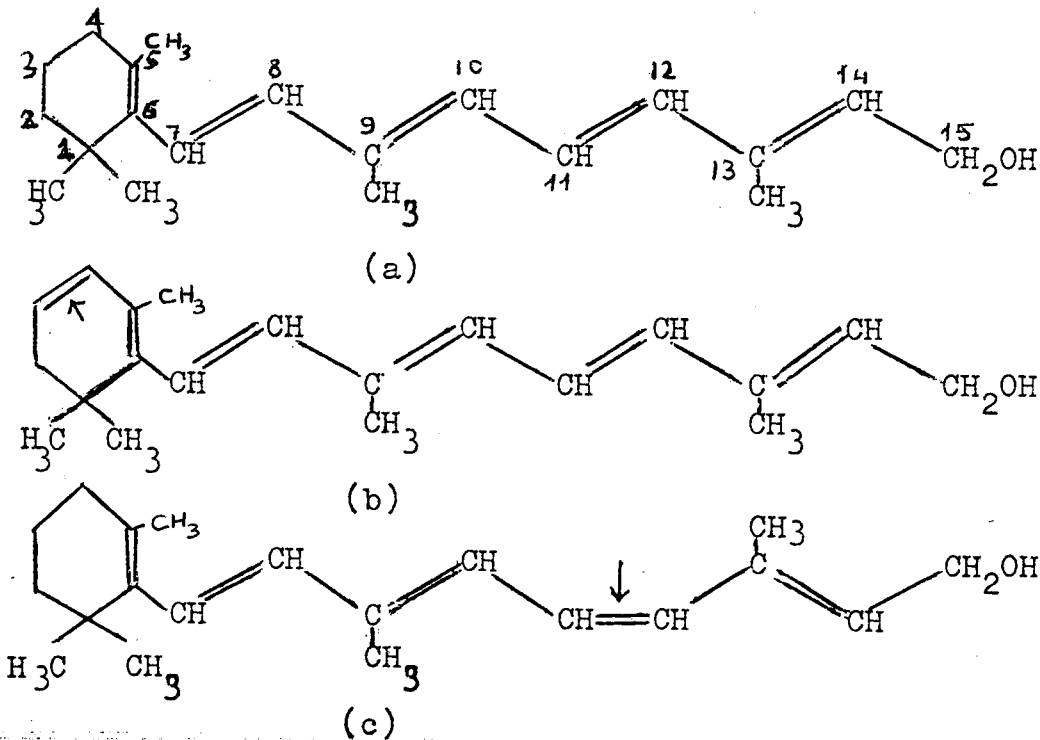
Beta-karotenin hiç bir toksitesi olmayıp sadece ciltte birikme sonucu sararma yapar (Aksu,1987 ; Ganong,1977).

Vitamin A (retinol, akseroftol):

Vitamin A alanındaki ilk bilimsel çalışmalar Mc.Collum, Davis Osborne ve Mendel'in çalışmaları ile başlar. Bu araştırmacılar farelerin büyümesi için yağlarda bulunan bir fak-

törün gerekli olduğunu deneysel olarak saptadılar. Bu faktöre B grubu vitaminlerden ayırmak için yağda erir A faktörü adını verdiler. 1920 de Drummond'un girişimi ile bu madde daha sonra "VİTAMİN A" olarak adlandırıldı. Daha sonra Steenback bitki-lerdeki karotenlerinde vitamin A etkisi gösterdiğini kanıtladı ve vücutta vitamin A'ya dönüştüğünü tesbit etti (Aras ve Tuncer,1983). 1909 da ilk kez bulunan vitamin A 1931 yılında saf olarak elde edilmiş ve kimyasal yapısı aydınlatılmıştır.

Kapalı formülü  $C_{20}H_{30}O$  olup bir beta iyonon halkası,iki izopren kalıntısı ve bir primer alkol grubu içerir. 4 tane geometrik izomere sahip olan vitamin A en yaygın olarak  $A_1$  formunda (Retinol<sub>1</sub>:IUPAC adlandırması) bulunur.  $A_2$  izomeri (Retinol<sub>2</sub>) ise daha az bulunur (Şekil 2.2). Diğer iki izomeri ise çok az bulunur.  $A_1$  ve  $A_2$  vitaminlerinde bütün çift bağlar trans durumunda iken neo-b vitamin A izomerinde 11 inci karbondaki çift bağ cis durumdadır.



Şekil 2.2.Vitamin A izomerleri: a)Vitamin  $A_1$ ,b)Vitamin  $A_2$ ,  
c)Neo-b vitamin  $A_1$  .

A<sub>1</sub> vitamininden 2 hidrojen eksildiğinde (3. ve 4. C atomundan) A<sub>2</sub> vitamini oluşur. Bu vitamin daha çok tatlı su balıklarında bulunur (1,17,29,38).

A vitamini genellikle kristal halde ve sarı renktedir. Erime noktası 59-64°C'dir. Isı ve ışık beraberliğinde atmosfer oksijeni ile kolayca oksitlenir. Azot gazı(N<sub>2</sub>), kükürtdioksit (SO<sub>2</sub>) ve karbondioksit (CO<sub>2</sub>) gazları bu oksidasyonu önleyebilirler (2,3,11,16).

A<sub>1</sub> vitamininin primer alkol grubu aldehid grubuna yükseltgenerek retinen (retinal: IUPAC adlandırması) denilen A<sub>1</sub> vitamini aldehidi meydana gelirki bu madde bir göz proteini olan opsinle birleşerek rhodopsin denilen, karanlıkta görmeyi sağlayan bir maddeyi oluşturur. Alkol grubunun asid grubuna oksidlenmesi ile ise A<sub>1</sub> vitamini asidi (retinoik asid: IUPAC adlandırması) meydana gelir. A vitamini alkalilerden etkilenmediği halde asidler bu maddeyi bozar (Keskin, 1975).

Retinol kanda retinol bağlayan protein (RBP) le taşınır. İnce barsaktan tam olarak emilen vitamin A yağ asidi esteri halinde şilomikronlar tarafından lenf yolu ile karaciğere taşınır. Karaciğerde retinol bağlayan protein ile kompleks oluşturup bu şekilde prealbumine (PA) bağlanarak plazmada istenilen yere taşınır. Bir mol vitamin A bir mol RBP'e bağlanabilir. RBP elektroforezde alfa bölgesinde bulunur (Bingöl, 1983; Yenson, 1981). A vitamininin barsaktan emilmesi için beta-karoten gibi safraya gereksinimi yoktur (Aksu, 1987).

### 2.1.2. Vitamin A'nın etki ve fonksiyonları

Vitamin A bütün omurgalı hayvanlar için son derece önemli bir vitamindir. En önemli görevleri görme işlevindeki rolü, göz lezyonlarının önlenmesindeki etkisi ve epitel dokunun bütünlüğünü sürdürmedeki gerevidir. Birçok ülkede çocukluk yaş-



larındaki körlüklerin önemli nedeni vitamin A noksanlığıdır. Dünyaya gelen bebeklerin vitamin A depoları sınırlıdır. Yavru 6-12 aylık süre içinde anne sütündeki vitamin A'dan yararlanır. Hem yeni doğan yavruda ve hemde annesinde vitamin A deposu düşük ise anne sütü ile karşılanan vitamin A miktarı yetersiz kalır. Böyle bebeklere ve özellikle yapay beslenenlere A vitamini ve provitamini verilmesi gerekir. A vitamini ve beta-karoten plasentadan geçerek fötüste depolandığı için annedeki vitamin A eksikliği fötüse yansiyarak düşük doğum ağırlıklı bebek ve prematüre doğumlara yol açmaktadır. Anne vitamin A eksikliği çok ağır ise böyle annelerin bebeklerinde prematürenin yanı sıra mikrosefali, anoftalmi ve görme bozuklukları görülebilir.

Vitamin A'nın ayrıca genel vücut metabolizması üzerindeki etkisinde önemlidir. Nitekim yokluğunda birçok fonksiyon bozuklukları ve nihayet ölüm dahi meydana gelebilir. Genel vücut metabolizmasındaki fonksiyonlarından biri hücreler arası maddelerin ve kollegenin sentezini, zarların dokusal bütünlüğünü ve normal geçirgenliğini korumaktır. Nitekim yapılan invitro denemelerde büyük dozların hücre mitokondrilerini şişirdiği, lizozomların fosfataz çıkışını ve hücre serebrozidazlarının etkisini artırdığı görülmüştür. Üreme ve büyüme fonksiyonları üzerinde de rolleri mevcuttur (7,8,29,38).

Diş ve kemik dokusu üzerinde etkisi vardır. Diş dokusu epitel dokusunun bir türevi olduğuna göre bunu vitamin A'nın epitel dokusuna etkisine bağlamak kolaydır (11,14,38). Uzunkemiklerin uzunlamasına büyümesinde de etkilidir (Egemen,1986).

Vitamin A<sub>1</sub> in etki derecesi % 100 kabul edilirse, A<sub>2</sub> % 40, neovitamin A % 70 etkiye sahip olur (Keskin, 1975; Yenson,1981).

Vitamin A etkisini çeşitli araştırmacılara göre c-AMP aracılığı ile hücre ve hücre içi zarları etkileyerek yapmaktadır.

Organizmada antikor oluşumunu uyardığı görülmüştür (Üstdal, 1983). Çinko iyonu vitamin A için önemli bir elementtir. Şöyleki vitamin A'nın karaciğerde tutulması ve oradan metabolizasyonunda önemli rolü vardır. Vücutta çinko iyonu azalırsa karaciğer ve plazmada A vitamini düzeyide azalmaktadır (Khal, 1988).

Vitamin A en fazla balık yağında (1000 IU/1.7 kg balık yağı) bulunur. Karaciğerde 1000 IU/8 kg karaciğer kadar bulunur. Ayrıca yumurta sarısında, tereyağında yeterli miktarda böbrek ve et yağında az miktarda bulunur (Keskin, 1975).

Günlük vitamin A gereksinimi yetişkinlerde 1-3 mg kadardır. Çocuklarda bu gereksinim daha da artar (3,11,13).

Normal beta-karoten ve vitamin A değerleri:

Serum ve plazmada normal beta-karoten değeri 50-250 µg/dl dir. Karoten içeren besinleri alanlarda bu düzey dahada yükselmektedir. Diabet, miksödem ve kronik nefritli hastalarda yüksek, malabsorbsiyonlu hastalarda düşük değerler bulunur (2, 14,16,37).

Serum ve plazmadaki normal vitamin A değerleri ise yetişkinlerde 25-75 µg/dl, çocuklarda 15-60 µg/dl'dir. Steatore gibi emilim bozukluğu gösteren hastalarda normalden düşük değerler bulunur (2,7,11,14,16,22,35,38).

Mineral yağ alanlarda (örneğin; likid vazalin) karotenlerin absorpsiyonu ve kullanımı engellenmekte ve normalden düşük değerler bulunmaktadır. Mineral yağın vitamin A'ya etkisi ise çok azdır (Aras vd.,1983; Hoffman, 1970).

Normal değerler değişik literatürlerde farklı farklıdır. Uygulanan yöntem ve coğrafi farklılıklara göre değişim göstermektedir.

Hipervitaminoz A; Aşırı vitamin A alınması toksik etki yapar (1,2,13,29,38). Toksik doz yetişkinler için 1-3 milyon IU/gün, çocuklar için 200.000 IU/gün olarak bildirilmektedir (Aras vd.,1983). Önemli zehirlenme belirtileri iştah ve kilo kaybı, iritabilite, saç dökülmesi ve kemik ayrıklarındır (Aras vd.,1976; Ganong, 1977).

Hipovitaminoz A: Vitamin A eksikliğinde kseroftalmi (korneanın lipid dejenerasyonu), niktalopi, epitel oluşumunda bozukluklar, diş ameloblast ve odantoblastlarının iyi gelişememesi sonucu dentitin yokluğu veya anormal oluşumu, solunum yolları enfeksiyonu artması, böbreklerde taş oluşumu artışı, bütün salgı bezleri ve yollarında atrofiler ve üretim yolları atrofisi sonucu kısırılık, vagina mukozası keratinleşmesi sonucu kolpokeratozis görülür. Yine deride ve kıl folliküllerinde keratoz gibi erken belirtiler ortaya çıkar. Kemik büyümesinde duraklama veya anormal oluşumu meydana gelir(2,4,38).

## 2.2. Tiroid Bezi

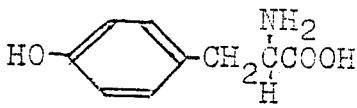
### 2.2.1. Tiroid bezinin yapısı

Tiroid bezi endokrin bezlerin en büyüğü olup ağırlığı 20-30 g kadardır. Trakeanın her iki yanında sağ ve sol olmak üzere iki lobdan oluşmuştur. İki lob birbirine bir doku köprüsüyle (istmus) bağlanmış ve (H) şeklini almıştır. Tiroid bezi bağ dokusundan yapılmış ince birkapsül içindedir. Bez kan ve lenfa kapilleri ile birbirine bağlı olan birçok follikülden oluşur. Follikül duvarları bağ doku üzerinde küboid veya yassı epitel hücrelerden meydana gelmiştir. Folliküllerin içi pembemsi renkte, proteince zengin kolloid isimli bir madde ile doludur. Folliküllerin çapı 200  $\mu$ 'dur. Hücre içinde yapılan kolloid, follikül boşluğuna salgılanır ve orada

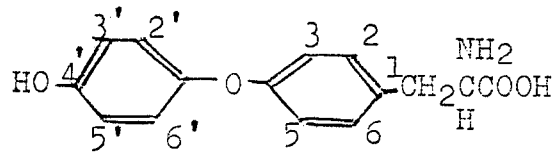
yoğunlaşır (Bostancı, 1979; Hoffman, 1970).

### 2.2.2. Tiroid hormonlarının biyosentez ve salgılanması

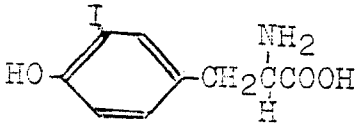
Tiroid hormonları iki tirozin amino asidinin birleşmesi ile oluşan p-hidroksi tironin (4-hidroksi fenil tirozin) in 3, 5, 3', 5' konumlarında iyod taşıyan türevleridir. Bu türevlere iyodotironinler denir. Tirozinin iyod taşıyan türevlerine ise iyodotirozinler denir (Şekil 2.3), (Bostancı, 1979; Hoffman, 1970).



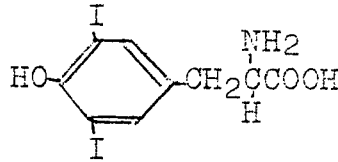
Tirozin



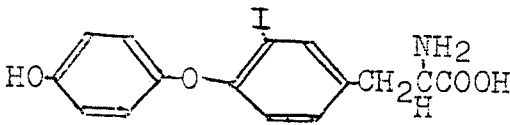
p-hidroksi tironin



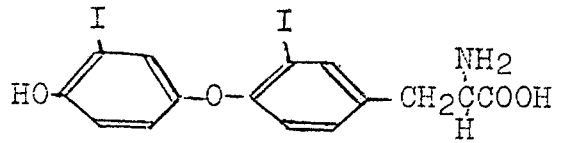
3-monoiyodotirozin (MIT)



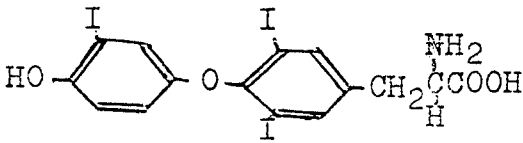
3,5-Diiyodotirozin (DIT)



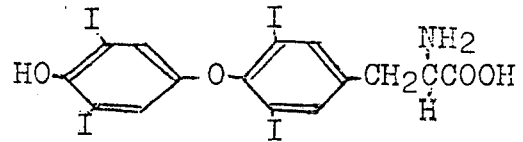
3-monoiyodotironin



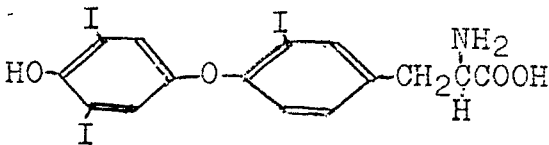
3,3'-diiyodotironin (T<sub>2</sub>)



3,5,3'-triiyodotironin (T<sub>3</sub>)



3,5,3',5'-teraiyodotironin (T<sub>4</sub>)



3,3',5'-triiyodotironin (Revers T<sub>3</sub>)

Şekil 2.3. Tirozin amino asidi, iyodotirozinler ve iyodotironinler.

Bu iyodotironinlerden 3-monoiyodotironin, 3,3'-diyyodotironin ( $T_2$ ), 3,5,3'-triiyodotironin ( $T_3$ ) ve 3,5,3',5'-tetraiyodotironin ( $T_4$ , tiroksin) in hormon etkileri vardır. 3,3',5'-triiyodotironin (Revers  $T_3$ ) in ise hormon etkisi yoktur. En etkili olanı  $T_3$  olup, ondan sonra  $T_4$  etkilidir. Diğerlerinin etkisi ise çok azdır (5,13,38).

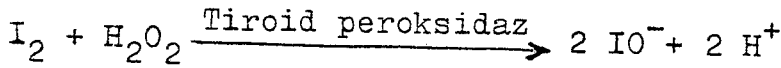
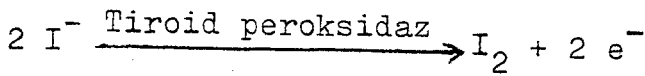
Hormon sentezinde kullanılan tirozin amino asidi organizmadaki bütün biyoaktif amino asitler gibi L-amino asididir,  $T_4$  ise L-tiroksindir (Bostancı, 1979). Bütün bu bileşikler tiroglobulin denilen bir tiroid proteinine bağlı olarak tiroid kolloidinde bulunur. Tiroglobulin, glikoprotein yapısında dört polipeptit zincirinden oluşmuştur. Hormonlar salgılanıncaya kadar bağlı formda bulunur. Salgılanacakları zaman proteolitik enzim peptit bağını hidroliz eder. Hidroliz sonunda % 75'i hormon etkisini göstermeyen ürünlere (MIT, DIT, Tirozin gibi), % 20'si  $T_4$ 'e, % 5'i  $T_3$  ve  $T_2$ 'ye dönüşür. Hidrolizden sonra kolloidden geçerek kapiller içine boşalırlar. Bu sırada bez içindeki MIT ve DIT hızla deiyodinaz enzimi tarafından deiyodine edilirler. Tiroid tarafından salgılanan  $T_3$  ve  $T_4$ 'ün bir kısmı plazma proteinlerine bağlanır. Buna plazma proteinlerine bağlı iyodotironin (PBI) denir. Normalde miktarı 3.5-8  $\mu\text{g}/\text{dl}$  arasındadır. Bu, kanda  $T_3$  ve  $T_4$ 'e bağlı iyodür miktarını gösterir. Kan dolaşımına katılan bu hormonlar 3 çeşit serum proteinine bağlanarak dokulara ulaşır. Bu proteinler tiroksin bağlayan globulin (TBG), tiroksin bağlayan prealbumin (TBPA) ve tiroksin bağlayan albumin (TBA) dir (Bostancı, 1979; Ganong, 1977).

Tiroid hormonlarının oluşumu 6 basamakta gerçekleşir:

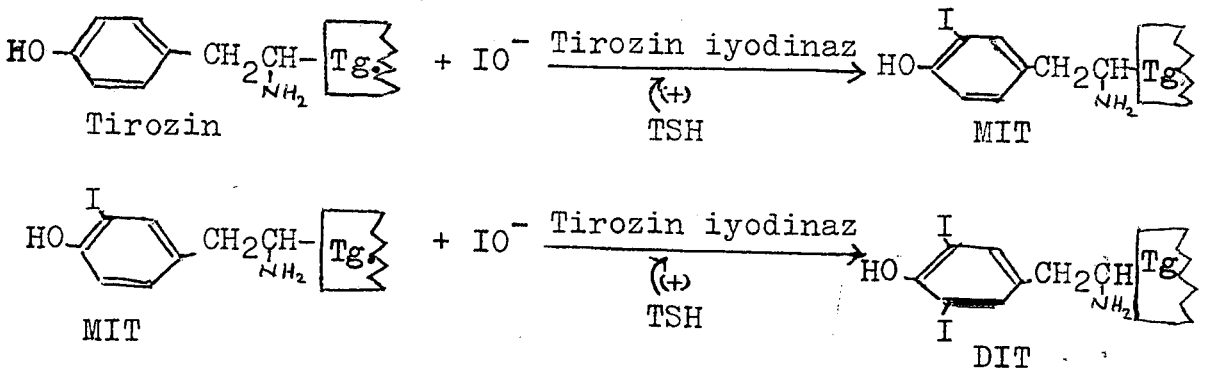
1. İyodun tutulması: İyod genellikle besin ve sulardan ağızla, az miktarda da havadan solunum yolu ile alınır. Besin ve

sulardan organik ( $I^0$ ) veya inorganik ( $I^-$ ) biçimde, havadan ise organik ( $I^0$ ) biçimde alınan iyodlu bileşikler büyük bir olasılıkla inorganik biçime dönüştürülerek sindirim kanalından tamamen emilir ve kana geçerler. Kandan aktif taşıma ile tiroid bezi hücrelerine girerler. Bu şekilde alınan iyodun % 98'i tiroid bezi tarafından tutulur. Aktif transportta Na-K pompası şeklinde olan iyod pompası iş görür. Bu işlemde ATP-az ve tiroid stimüle edici hormon (TSH) rol almaktadır. İyodürler kana tekrar pasif difüzyonla katılırlar.

2. İyodürün iyoda oksitlenmesi: İyodürler tiroid peroksidaz kataliziyle organik iyoda oksitlenirler. Organik iyod yine peroksidaz kataliziyle hidrojen peroksit ile reaksiyona girerek aktif iyod ( $IO^-$ ) şekline dönüşür.



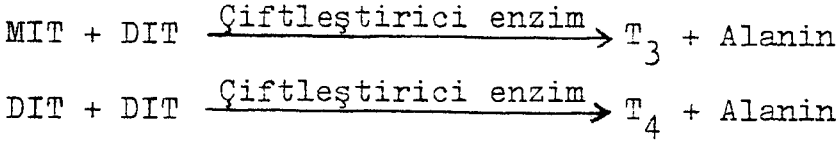
3. Tiroglobulinin iyodlanması: Aktif iyod tiroglobulinin tirozin kalıntılarından önce 3 nolu C atomuna bağlanır. Buradaki olayı iyodinazın aktive ettiği TSH'un stimüle ettiği sanılıyor. Böylece MIT oluşur. Daha sonra 5 nolu C'a iyod bağlanarak DIT oluşur. Eğer tiroiddeki iyod yetersiz ise sadece MIT oluşur (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. MIT ve DIT oluşumu.

4. İyodotirozinlerden iyodotironinlerin oluşumu: İki

molekül iyodotirozin aralarından alanin amino asidi çıkarak birleşip iyodotironinleri oluştururlar. Bu birleşmeler aerobik koşullarda gerçekleşmektedir.



5. Tiroglobulinin hidrolizi: Bu aşamada tiroglobulinin proteolitik olarak proteaz ve peptidazlarca lizozomlarda yıkılıp, serbestleşen  $\text{T}_3$  ve  $\text{T}_4$ 'ler kana verilir. Tiroglobulinleri içeren kolloid folliküllere alınır ve onun lizozomlardaki proteaz, peptidaz ve disülfür yıkıcı transdehidrogenazlarca amino asit ve hormonlarına yıkılır.  $\text{T}_3$ ,  $\text{T}_4$ , MIT, DIT ve  $\text{T}_2$  serbest hale geçer. İyodotirozin ve tironinler de dehalogenazlarca iyodlarından ayrılır. İyododehalogenazlar  $\text{T}_3$  ve  $\text{T}_4$ 'e etki etmezler (Şekil 2.5).

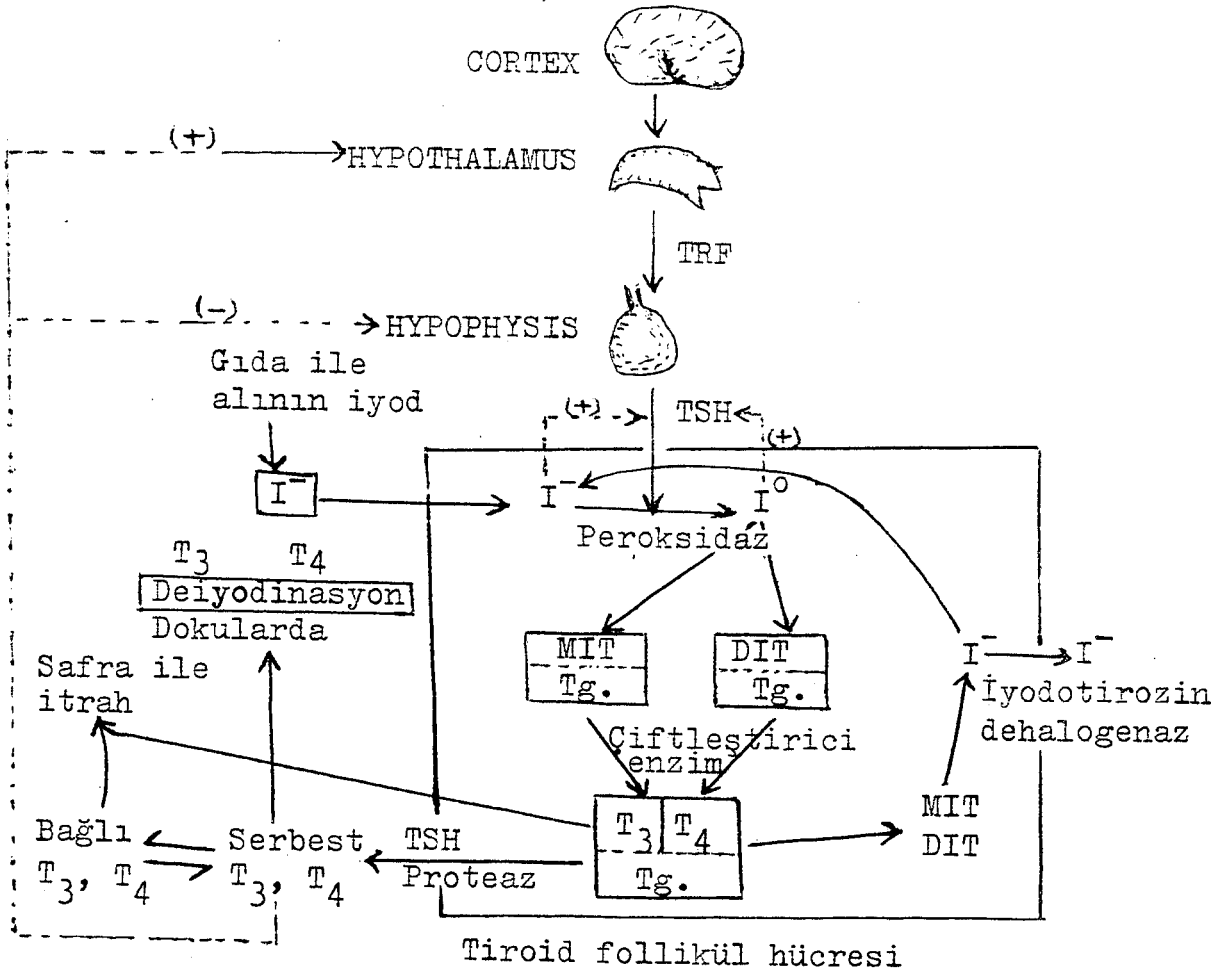
Normal insan tiroid bezinde iyodlu maddelerin oranı şöyledir: MIT % 23, DIT % 33,  $\text{T}_4$  % 35,  $\text{T}_3$  % 7 (5,10,13,37).

### 2.3.3. Tiroid hormonlarının etkileri

Tiroid hormonlarının dokulardaki en belli başlı etkisi oksijen kullanımını uyarmasıdır (kalorijenik etki). Bu işlemi oksidasyon enzim sistemlerini uyararak yaparlar. Böylece bazal metabolizma oranını yükseltirler. Büyüme ve gelişmeye etki ederler. Protein sentezini stimüle eder ve azot birikimini artırır. Fakat yüksek  $\text{T}_4$  seviyesi protein yıkımını artırır ve negatif azot bilançosu oluşturur. Yine aşırı  $\text{T}_4$  seviyesi kreatin kreatinin dönüşümünü bozar ve kreatinüri oluşturur, böylece kas güçsüzlüğü meydana getirir.

Karbonhidratların barsaklardan emilimini ve epinefrinin etkisini artırır. Vücudun insüline duyarlılığını azaltır,

insülin yıkımını hızlandırırılar (5,10,13).



Şekil 2.5. Tiroid hormonlarının biyosentezi, salınımı ve kontrolü.

#### 2.2.4. Tiroid hormonlarının biyosentez ve salınımının kontrolü

Tiroid bezinin fonksiyonları dolaşımdaki iyod düzeyi ve merkezi sinir sistemi tarafından kontrol edilir (Şekil 2.5). Tiroid bezi sınırlı olarak otonom çalışma gücüne sahiptir. TSH tiroid bezinin biyosentez ve salınımını düzenleyen en önemli hormondur. Tirotropin de denilen bu hormon hipofiz ön lobundaki bazofil hücreler tarafından salgılanır. Polipeptit yapıdadır ve tiroid hücresi yüzeyindeki reseptörlere bağ-



lanarak etkisini gösterir. Reseptörde bulunan adenil siklaz enzimi hormon etkisiyle ATP'den c-AMP üretimini sağlar. c-AMP tiroid hormonları yapımını uyarır. TSH kontrolü ise negatif feed-back ile  $T_3$  ve  $T_4$  tarafından ve hipotalamustan salgılanan tiroid serbestleştirici faktör (TRF) yada tiroid serbestleştirici hormon (TRH) tarafından sağlanır. TRF ise  $T_4$  tarafından pozitif feed-back ile olur. TRF'de hücrede adenil siklaz ve c-AMP vasıtasıyla etkisini gösterir (5,6,10,13). Tiroid bezinde  $T_3$  ve  $T_4$  miktarının azalması ön hipofizden TSH salgılanmasını uyarır, artması ise TSH salgılanmasını baskılar. Günlük ortalama TSH salınımı 160 mU'dir. Bu değer günlük iyod alımı düşük sınırlarda olan vakalarda 420 mU/gün olarak bildirilmiştir.

Eğer besinlerle alınan iyod miktarı 20  $\mu\text{g/gün}$ 'den az olursa  $T_4$  sentezi olmaz ve salgılanması azalır.  $T_4$  azalınca ön hipofizden TSH salgısı artar ve buna bağlı olarak aşırı  $T_4$  sentezi oluşur ve bu aşırı oluşum sonucu tiroid bezi hipertirofide uğrar, böylece iyod eksikliğine bağlı guatr veya endemik guatr meydana gelir (Ganong,1977).

#### 2.2.5. Tiroid bezinin fizyopatolojisi

Tiroid bezi tarafından tiroid hormonlarının yetersiz salgılandığı durumda "hipotiroidizm" ve aşırı salgılandığı durumda "hipertiroidizm" oluşur. Tiroid bezinin iltihabi ve neoplastik bir yapı göstermeksizin 40 g'ın üstünde büyümesine neden olan fiziksel bulguya "guatr" denir. Tiroid bezinin guatr, tiroid kanserleri, tiroiditler şeklinde çeşitli patolojik durumları mevcuttur. Hipotiroidizm ve hipertiroidizm bu olguların hepsinde görülebilir (5,13,36).

Hipotiroidizm ve hipertiroidizmin sınıflandırılması:

Hipotiroidizm (Bostancı,1979):

A. Primer hipotiroidizm:

1. Guatrsız olanlar:

- a. İdiyopatik miksödem (Primer tiroid atrofisi),
- b. Tiroid bezinin tahribi (Cerrahi,radioaktif olarak veya x ışını ile),
- c. Doğumsal tiroid bezi yokluğu veya ektopisi.

2. Guatrlı olanlar:

- a. Guatrojenik maddelerin oluşturduğu hipotiroidizm,
- b. İyodun uzun süre yüksek dozda kullanılması,
- c. İyod eksikliği (Endemik guatr,endemik kreatinizm),
- d. Hormon yapımında bozukluk.

B. Sekonder hipotiroidizm:

1. TSH eksikliği (İzole hipofiz yetmezliği,tam hipofiz yetmezliği),
2. TRF eksikliği,
3. Hipofiz tümörleri,
4. Kraniofaringioma.

Hipertiroidizm (Koloğlu,1977):

A. Tirotoksik sendromlar:

1. Toksik nodüler guatr:

- a. Toksik tek nodüler guatr,
- b. Toksik çok nodüler guatr.

2. Toksik diffüz guatr (graves hastalığı,Basedow hastalığı),

3. T<sub>3</sub> tirotoksikozu,

4. T<sub>4</sub> tirotoksikozu,

5. İyod-Basedow hipertiroidizm,

6. Tirotoksikozis Factitia,

7. Aşırı TRF salgısı,

8. Aşırı TSH salgısı,
9. Prehipertiroid tirotoksikozu.

B. Ömetabolik hipertiroidizm:

1. Hiperaktif nodüllü hipertiroidizm,
2. Apetetik  $T_3$  tirotoksikozu,
3. Apetetik hipertiroidizm,
4. Pretirotoksik hipertiroidizm,
5. Oftalmik Graves hastalığı.

C. Ömetabolik, ötiroid hormon yetersizliği:

1. TBG yüksekliği,
2. Kompensatuvar  $T_3$  yüksekliği:
  - a. Endemik guatr,
  - b. Pendred sendromu.

Ülkemizde guatr sorunu genellikle iyod yetersizliğine bağlanmakta isede yaygın şekilde görülen bölgelerde yapılan araştırmalarda gerek sularda ve gerekse gıdalarda iyod eksikliği görülmemektedir (Urgancıoğlu, 1982). Bu durumda endemik guatr nedeni olarak guatrojenik maddeler üzerinde durmak gerekir. Bu çevresel guatrojenler tiyoglikozidler ( $R-HN-CX=S$ ,  $X: O, N, S$  olabilir.), tiyosiyanatlar ( $N \equiv C-S-R$ ), izotiyosiyanatlar ( $R-N=C=S$ ), disülfürler ( $R-S-S-R$ ), polisülfürler ( $R-S_x-R$ ,  $S_x: 3-8$  arasında S atomu içerir.), tiyoürasil, propilürasil'dir. Bu maddelerden tiyosiyanat benzeri bileşikler etkilerini iyodun aktif konsantre olma mekanizmasını engelleyerek yada aktif transportta iyodun yerine geçerek iyodun transportunu önlemekle, tiyoüre benzeri bileşikler ise hormon oluşumunda iyodoti-rozinlerin çiftleşmesini engelleyerek etkilerini gösterdikleri sanılıyor (Gaitan et al., 1972; Kahraman, 1984). Bu guatrojenik maddelerin gıda ve sularda analizlerinin yapılmasıyla guatr'ın etyolojisinin belirlenmesinde büyük yararlar sağlanacağı kesindir.

### 2.3. Tiroid ve Vitamin A

Vitamin A ve tiroid bezi arasındaki ilişki gerek deney hayvanları gerekse insanlar üzerinde incelenmiş ve ilginç sonuçlarla karşılaşılmıştır. Bu ilişki kimi araştırmacılara göre spesifik kimi araştırmacılara göre spesifik değildir. Vitamin A'nın gerek tiroid bezinin yapısı ve gerekse tiroid hormonlarının miktarı üzerindeki etkisi tam spesifik olmasa bile kesin olarak çeşitli araştırmalarla kanıtlanmıştır.

Broadly'e göre vitamin A ile  $T_4$  arasındaki ilişki üç başlık altında incelenebilir:

1. Vitamin A ile  $T_4$  arasında bir antagonizmanın mevcudiyeti,
2.  $T_4$ 'in karotenin vitamin A'ya dönüşümüne etkisi,
3.  $T_4$ 'in vitamin A'nın depolanmasına ve kullanılmasına etkisi.

Vitamin A ve karoten ile  $T_4$  arasındaki antagonizma ilk defa 1932 yılında Von Euler ve Klussman tarafından tesbit edilmiştir. Sure ve Buchanan tarafından da kseroftalminin başlangıcında bu ters ilişki saptanmıştır. Daha birçok araştırmacı bu antagonistilişkiyi yaptıkları çalışmalarla göstermişlerdir (2,7,14,22,23,24).

Peter, Fasolt ve diğer birçok araştırmacı hipervitaminoz A'da  $T_4$  tedavisinin ve tirotoksidozda ise vitamin A tedavisinin faydalı olduğunu ileri sürdüler. Yalnız vitamin A verilirken onun toksik doz sınırının aşılması gerektiğini belirtmişlerdir (Moore,1957; Aras vd.,1976).

Gerek invitro ve gerekse invivo çalışmalarda karotenin vitamin A'ya dönüşümünde  $T_4$ 'ün büyük etkisi olduğunu birçok araştırmacı tesbit etmişlerdir (2,14,23).

Chanda ve arkadaşlarıyla beraber daha birçok araştırmacı  $T_4$ 'ün karoten ve vitamin A'nın kullanımını, barsaklardan absorpsiyonunu ve depolanmasını artırdığını tesbit etmişlerdir (Moore,1957).

Hipertiroidizmde vitamin A yetersizliğinin bu vitaminin aşırı kullanımından kaynaklandığı ileri sürülmüştür. Çünkü vitamin A'nın iyot aktivitesini artırdığı ve dolayısıyla tiroid hormonlarının üretimini artırdığı bildirilmiştir.  $T_4$ 'in beta-karoten'den vitamin A meydana gelmesine etkisi tiroidleri çıkarılan keçilerin sütlerinin karotenden ileri gelme sarı bir renk alması ile kanıtlanmıştır (Aras vd.,1976; Moore,1957).

Vitamin A'nın aşırı dozu ile hipofizin TSH arasında da bir zıtlık rapor edilmiştir. Hipertiroidizimli hastalarda TSH ve TRH içeriği yüksek bulunmuştur. Morley ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada hipofiz ve hipotalamusun feedback inhibisyonunun vitamin A yetersizliğinde tiroid hormonları tarafından bozulduğu saptanmıştır. Beyinde tiroid hormonları için reseptörler mevcuttur. Vitamin A protein ve glikoprotein sentezini stimüle ettiği için tiroid hormon reseptörlerininide stimüle eder. Vitamin A eksikliği TSH salgı hücrelerindeki tiroid hormon reseptörlerinin konsantrasyonunda bir azalmayla sonuçlanabilir. Hücreler bozulmuş homeostazis nedeniyle  $T_4$  stimülasyonunun yüksek seviyelerine yanıt vermezler. Bu hipotezin hipertiroidizmdeki çok büyük vitamin A talebini açıklamaya yardım ettiği söylenmektedir (34).

Vitamin A ve lipidlerin diyetsel yetersizliğinin olmaması tiroid hastalıkları ile vitamin A arasındaki ilişkide lipidlerin ve özellikle düşük dansiteli lipoproteinler (LDL)'in rolünü düşündürmektedir (Walton etal.,1965). Morley ve arkadaşları ise hipertiroidizmde vitamin A transportunda bir de-

fekt olmadığını savunmaktadırlar (Morley etal.,1978).

Willet ve arkadaşları da günde 30 mg. beta-karoten verilmesinin bu kişilerde plazma karotenoid seviyesini 2 kat artırdığı halde retinol seviyesini etkilemediğini tesbit etmişlerdir. Günlük 25.000 IU retinol palmitat verilmesi de plazma retinol ve karotenoid seviyesinde değişme sağlamamıştır (Willet etal.,1983).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1. Analiz Materyalleri

Çalışmamızda Anadolu Üniversitesi Eğitim ve Uygulama Hastanesi, Hava Hastanesi, Devlet Hastanesi ve S.S.K. Hastanesine baş vuran hastaların serumları kullanıldı. Bunlardan 48 tanesi hipertiroidi, 24 tanesi hipotiroidi idi. Kontrol olarak 63 sağlıklı kişinin serumu çalışıldı. Serumlar dipfirizde saklanarak önce Tıp Fakültesi hematoloji anabilim dalınca  $T_3U$ ,  $T_4$  ve  $FT_4I$  analizleri yapıldı. Daha sonra beta-karoten ve vitamin A analizleri biyokimya laboratuvarında yapıldı.

#### 3.2. Yöntemler

##### 3.2.1. $T_3U$ uptake ( $T_3U$ ), total $T_4$ ( $T_4$ ) ve serbest tiroksin indeksi ( $FT_4I$ ) analizi

$T_3U$ ,  $T_4$  ve  $FT_4I$  analizleri RIA tekniğiyle Diagnostic Products Corporation firmasının Coat-A-Count yöntemiyle hematoloji anabilim dalı tarafından yapıldı.

Normal değerler  $T_3U$  için %25-37,  $T_4$  için 4.5-12.5  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ,  $FT_4I$  için 1.13-4.63  $\mu\text{g}/\text{dl}$  olarak kabul edilmiştir.

##### 3.2.2. Beta-karoten ve vitamin A analizi (3,7,16,20,37)

Yöntemin ilkesi:

Plazma proteinleri etil alkol ile çöktürülerek karoten ve vitamin A, petrol eteri ile ekstrakte edilir. Ekstraktın absorbansı beta-karoten tayini için 450 nm'de ölçülür. Petrol eteri azot gazı altında 35-40°C sıcaklıktaki benmaride uçurulduktan sonra kloroforma alınan vitamin A ve beta-karotenin kuru kalıntısı trifloro asetik asit ve antimon triklorür reaktifiyle vermiş olduğu çok kısa süreli mavi rengin 620 nm

dalga boyunda spektrofotometrede ölçülmesiyle vitamin A tayin edilir.

Araç ve gereçler:

- Spektrofotometre
- Gerekli cam eczalar (Erlen, beher, ölçü silindiri, pipet vs.)
- Ağızları lastik tıpa ile kapatılabilen santrifüj tüpleri
- Santrifüj
- Benmari (35-40°C'ye ayarlanabilen)
- Nitrojen tüpü
- Puar

Reaktifler:

- Etanol (%95'lik)
- Petrol eteri (Kaynama noktası 40°C, Merck)
- Kloroform
- Asetik anhidrid
- Antimon triklorür
- Trifloro asetik asit

Carr-Price çözeltilisi (% 20): 20 g. antimon triklorür bir miktar kloroformda çözülüp 100 ml.ye tamamlanır.

Trifloro asetik asit çözeltilisi (T.F.A.Ç.): Bir hacim trifloro asetik asit, iki hacim Carr-Price çözeltilisi ile karıştırılarak hazırlanır.

Yöntem:

Beta-karoten:

1. Derin dondurucudan alınan serum oda ısısına getirildikten sonra karıştırılır.



2. Bir santrifüj tüpüne 2 ml. serum, 2 ml. etanol, 3 ml. petrol eteri konur. Ağız lastik tıpa ile kapatılarak 2 dakika şiddetle çalkalanır. 3 dakika 3000 rpm.de santrifüj edilir.

3. Üst eter fazından 2 ml. dikkatle alınarak spektrofotometre küvetine konur ve 2 ml. petrol eteri körüne karşı 450 nm. de absorbansı okunur ( $A_{450}$ ).

4. Sonuç aşağıdaki formüle göre hesaplanır:

$$\text{Beta-karoten ( } \mu\text{g/dl.)} = A_{450} \times 1020$$

Vitamin A:

1. Spektrofotometre küvetindeki 2 ml. petrol eteri ekstratı, içinden azot gazı geçirilerek benmaride 35-40°C'de kurutulur.

2. Küvetin dibinde kalan kurumuş ekstre üzerine 0.1 ml. kloroform ve 0.1 ml. asetik asit anhidridi konularak karıştırılır. Üzerine 1 ml. T.F.A.Ç. eklenerek 15-20 saniye içinde 0.1 ml. kloroform ile 1 ml. T.F.A.Ç.'den meydana gelen köre karşı 620 nm.de absorbansı okunur ( $A_{620}$ ).

3. Sonuç aşağıdaki formüle göre hesaplanır:

$$\text{Vitamin A ( } \mu\text{g/dl.)} = [A_{620} - (A_{450} \times 0.3000)] \times 337$$

Cam malzemenin temizlenmesi:

Trifloro asetik asit ile temas eden tüplerin temizlenmesi için % 10'luk sodyum-potasyum tartarat çözeltisi kullanılır.

### 3.2.3. İstatistiksel yöntem

Tüm değişkenlerin aritmetiksel ortalama değerleri ( $\bar{x}$ ), standart sapma (SD) ve standart hata ( $SH_{\bar{x}}$ ) değerleri bulundu. Hasta serumlarının değişkenleri ile kontrol grubunun değişkenleri arasındaki farkın önemlilik düzeyleri (t) istatistiksel test yöntemiyle belirlenmiştir (Özdamar, 1985).

#### 4. BULGULAR

Kontrol grubunda 63 sağlıklı kişinin serumları çalışılmış, elde edilen sonuçlar izelge: 4.1'de verilmiştir.

Hipotiroidi grubunda 24 serum çalışılmış ve sonuçlar izelge: 4.2'de, hipertiroidi grubunda ise 48 serum çalışılmış sonuçlar izelge: 4.3'te verilmiştir.

İstatistiki sonuçlar izelge: 4.4, 4.5 ve 4.6'da gösterilmiřtir.

Çizelge 4.1. Kontrol grubu serum beta-karoten, vitamin A, T<sub>3</sub>U, T<sub>4</sub> ve FT<sub>4</sub>I düzeyleri

Sıra No	Adı Soyadı	Prot. No	Beta-karoten µg/dl	Vitamin A µg/dl	T <sub>3</sub> U %	T <sub>4</sub> µg/dl	FT <sub>4</sub> I µg/dl
1	S.Z.	239763	273.62	41.35	24.4	9.3	2.28
2	T.D.	266920	111.18	40.20	28.0	6.9	1.95
3	B.K.	16397	99.96	36.26	24.3	8.9	2.16
4	Ö.A.	99375	140.06	42.49	24.8	9.3	2.25
5	R.T.	197954	129.54	16.47	23.8	9.0	2.16
6	A.A.	S.S.K.	134.64	33.89	29.1	8.1	1.90
7	N.B.	86851	220.32	50.95	27.0	6.0	1.65
8	R.E.	176411	196.86	40.13	25.6	11.5	2.96
9	K.D.	239270	146.92	30.42	27.5	9.6	2.66
10	M.T.	-	120.18	33.18	24.8	10.7	2.67
11	Ç.T.	S.S.K.	153.00	23.25	23.9	7.8	1.87
12	Ş.K.	1522	159.12	28.71	23.0	10.0	2.44
13	G.E.	18018	142.80	31.79	24.6	8.2	2.03
14	H.B.	239778	149.94	35.90	36.1	7.0	2.55
15	S.D.	114759	145.74	48.49	25.9	5.1	1.34
16	E.A.	41587	150.96	35.58	26.4	9.4	5.55
17	S.Y.	-	148.92	44.88	20.6	12.3	2.55
18	H.Ş.	-	161.16	38.62	28.4	4.9	1.43
19	S.A.	227574	253.98	50.98	27.1	9.8	2.66
20	Z.Ö.	-	142.80	34.71	25.3	11.5	2.93
21	N.H.	225851	273.36	34.56	25.9	9.7	2.53
22	C.Y.	Hava H.	144.76	34.82	30.1	9.6	2.82
23	H.D.	-	140.76	31.88	22.2	9.4	2.10
24	F.T.	144134	127.50	50.38	34.2	4.8	1.65
25	G.F.	S.S.K.	137.70	25.78	27.5	6.3	1.76
26	E.G.	241761	149.94	28.57	23.7	11.1	2.64

## Çizelge 4.1. (Devam ediyor)

Sıra No	Adı Soyadı	Frot. No	Beta-karoten $\mu\text{g}/\text{dl}$	Vita-min A $\mu\text{g}/\text{dl}$	T <sub>3</sub> U %	T <sub>4</sub> $\mu\text{g}/\text{dl}$	FT <sub>4</sub> I $\mu\text{g}/\text{dl}$
27	H.B.	241486	141.78	17.96	24.1	10.5	2.55
28	K.D.	S.S.K.	151.98	25.71	28.6	7.8	2.24
29	N.K.	S.S.K.	139.74	25.91	26.5	11.3	2.99
30	M.A.	205883	128.44	21.70	25.0	8.0	2.00
31	F.B.	S.S.K.	136.68	25.54	27.2	6.1	1.65
32	Ş.S.	39945	164.20	27.86	23.5	5.2	1.25
33	Ş.P.	S.S.K.	159.12	20.62	20.0	8.9	1.97
34	Ş.K.	67166	132.60	32.35	27.5	8.9	2.45
35	C.A.	229327	289.68	25.20	26.8	8.2	2.21
36	E.Ö.	242261	134.64	32.82	27.8	6.6	1.85
37	S.K.	231770	113.22	22.82	19.5	5.8	1.14
38	H.E.	166549	94.81	21.73	24.1	9.2	2.24
39	F.A.	242359	120.36	25.14	23.6	11.6	2.75
40	S.B.	85799	144.84	37.20	29.2	6.0	1.78
41	S.E.	-	169.39	40.20	24.6	9.3	2.30
42	A.Ö.	6108	158.10	23.75	26.6	7.9	2.12
43	M.E.	242181	199.90	34.46	25.0	8.0	2.00
44	E.A.	123814	211.14	41.08	19.3	8.3	1.62
45	V.Y.	139188	141.74	23.73	21.5	8.2	1.78
46	M.G.	242377	108.12	22.30	20.0	7.6	1.56
47	Z.O.	241653	98.76	30.19	21.4	8.2	1.77
48	S.M.	S.S.K.	103.02	22.14	24.8	9.8	2.43
49	F.G.	242365	130.56	22.78	24.3	7.5	1.83
50	Z.B.	86112	170.34	39.73	22.0	6.9	1.53
51	A.Y.	0774	132.60	30.66	22.3	7.1	1.59
52	N.K.	242363	92.82	21.46	27.0	9.3	2.52
53	H.K.	Hava H.	253.62	24.16	24.5	10.4	2.58

Çizelge 4.1. (Devam ediyor)

Sıra No	Adı Soyadı	Prot. No	Beta-karoten $\mu\text{g}/\text{dl}$	Vitamin A $\mu\text{g}/\text{dl}$	T <sub>3</sub> U %	T <sub>4</sub> $\mu\text{g}/\text{dl}$	FT <sub>4</sub> I $\mu\text{g}/\text{dl}$
54	A.E.	6661	156.06	25.30	22.9	8.9	2.05
55	G.T.	242868	229.50	25.44	24.3	6.4	1.58
56	H.K.	S.S.K.	244.80	29.65	21.0	14.3	3.03
57	F.A.	146984	194.80	33.93	30.2	8.9	2.69
58	M.A.	7459	193.80	52.90	24.0	8.3	2.02
59	N.A.	32159	142.00	35.72	27.0	8.7	2.36
60	G.E.	S.S.K.	130.51	24.12	29.9	8.5	2.56
61	B.E.	S.S.K.	173.40	29.99	22.0	9.8	2.18
62	Z.H.	122342	173.40	50.56	30.4	5.7	1.75
63	S.T.	102450	136.68	37.00	30.5	7.0	2.16

Çizelge 4.2. Hipotiroidi grubu serum beta-karoten, vitamin A, T<sub>3</sub>U, T<sub>4</sub> ve FT<sub>4</sub>I düzeyleri

Sıra No	Adı Soyadı	Prot. No	Beta-karoten µg/dl	Vitamin A µg/dl	T <sub>3</sub> U %	T <sub>4</sub> µg/dl	FT <sub>4</sub> I µg/dl
1	M.O.	S.S.K.	221.42	51.69	23.8	0.6	0.15
2	Z.P.	S.S.K.	182.15	40.08	20.0	2.9	0.58
3	S.B.	S.S.K.	189.26	42.80	21.2	3.4	0.73
4	F.S.	9482	205.18	39.70	18.7	4.3	0.82
5	S.Ö.	241931	200.24	52.64	23.8	2.6	0.61
6	F.Ş.	184498	214.67	51.82	24.3	3.4	0.83
7	S.Y.	S.S.K.	205.02	16.04	18.9	3.5	0.66
8	H.A.	242297	259.08	32.62	24.5	3.4	0.83
9	E.C.	S.S.K.	270.26	72.82	21.5	1.3	0.29
10	H.T.	S.S.K.	234.16	44.12	19.1	1.8	0.36
11	H.A.	242868	192.25	47.42	24.7	3.4	0.87
12	A.A.	S.S.K.	222.36	83.52	20.5	1.5	0.31
13	B.G.	Hava H.	142.80	38.62	22.2	2.6	0.57
14	B.Z.	26619	207.10	24.43	24.0	4.2	1.01
15	S.B.	S.S.K.	119.34	54.69	20.7	3.9	0.89
16	E.Ü.	195366	182.58	54.35	20.7	4.3	0.91
17	B.C.	S.S.K.	248.88	46.43	20.5	3.8	0.77
18	N.B.	242139	196.81	66.08	19.9	1.0	0.21
19	S.B.	242291	173.40	39.42	27.9	3.7	1.05
20	S.G.	240514	233.58	29.75	23.7	3.6	0.86
21	D.H.	154850	159.12	71.17	26.4	3.4	0.92
22	Z.A.	243881	200.94	27.60	28.3	3.8	1.09
23	G.A.	-	168.30	25.10	24.3	3.6	0.89
24	H.Ö.	161680	193.80	41.14	21.2	2.5	0.55

Çizelge 4.3. Hipertiroidi grubu serum beta-karoten, vitamin A, T<sub>3</sub>U, T<sub>4</sub> ve FT<sub>4</sub>I düzeyleri

Sıra No	Adı Soyadı	Prot. No	Beta-karoten µg/dl	Vitamin A µg/dl	T <sub>3</sub> U %	T <sub>4</sub> µg/dl	FT <sub>4</sub> I µg/dl
1	Ş.E.	228924	82.35	15.44	33.8	14.9	5.07
2	T.K.	24085	98.44	18.36	33.5	20.5	7.30
3	H.Ö.	161680	94.12	21.30	40.8	21.3	8.73
4	A.G.	241103	82.62	27.53	40.6	16.3	6.64
5	A.A.	Hava H.	70.14	24.32	23.3	23.9	5.56
6	A.T.	60287	104.46	19.40	37.3	25.1	9.38
7	Ü.Ş.	241681	86.64	18.76	33.9	14.2	4.81
8	M.S.	S.S.K.	96.74	18.20	36.3	27.9	10.14
9	R.K.	188602	106.84	22.18	40.8	24.0	9.82
10	E.Ç.	S.S.K.	114.70	20.44	30.9	17.1	5.31
11	N.B.	242139	78.40	15.82	31.9	15.3	4.92
12	S.C.	-	131.20	26.49	30.2	15.5	4.71
13	E.A.	242524	161.16	16.04	28.4	24.8	7.08
14	Z.T.	Dev.H.	119.34	14.79	34.2	22.8	7.85
15	S.Ö.	Hava H.	48.96	19.41	36.7	24.9	9.19
16	M.O	S.S.K.	73.44	16.32	35.5	15.3	5.46
17	N.B.	S.S.K.	75.48	12.73	36.5	29.8	10.91
18	Z.B.	Hava H.	132.60	24.60	30.4	17.10	5.23
19	A.K.	S.S.K.	97.49	17.40	34.0	20.0	6.80
20	E.A.	242506	73.18	17.46	35.2	40.2	14.15
21	A.B.	19488	80.58	17.28	39.1	18.6	7.29
22	Ö.C.	S.S.K.	73.18	12.14	19.4	48.0	9.30
23	N.A.	20273	112.17	24.19	38.6	17.0	6.61
24	F.D.	S.S.K.	79.56	14.69	35.0	20.0	7.00
25	F.K.	S.S.K.	99.96	19.68	22.3	21.0	4.70
26	B.T.	S.S.K.	117.30	23.42	37.1	16.3	6.06

Çizelge 4.3. (Devam ediyor)

Sıra No	Adı Soyadı	Prot. No	Beta-karoten $\mu\text{g}/\text{dl}$	Vitamin A $\mu\text{g}/\text{dl}$	T <sub>3</sub> U %	T <sub>4</sub> $\mu\text{g}/\text{dl}$	FT <sub>4</sub> I $\mu\text{g}/\text{dl}$
27	S.Ö.	S.S.K.	58.14	36.10	37.4	23.9	8.97
28	A.Ö.	243866	60.18	22.34	39.1	24.7	9.67
29	D.C.	238743	136.68	37.00	31.2	15.3	4.79
30	G.A.	244206	70.38	17.62	35.2	19.1	6.73
31	Y.T.	64077	77.52	21.29	32.0	18.3	5.86
32	G.C.	S.S.K.	46.92	16.27	37.2	20.5	7.65
33	M.Ö.	9520	66.30	15.33	36.8	17.1	6.33
34	H.D.	Hava H.	112.40	15.50	37.4	19.1	7.17
35	T.A.	Hava H.	44.88	0.94	40.4	23.3	9.47
36	N.A.	244172	135.66	26.31	27.9	17.3	4.85
37	A.Z.	-	163.20	51.89	26.5	18.1	4.81
38	A.T.	244172	80.14	21.16	27.9	17.3	4.85
39	C.O.	114709	74.46	13.10	34.6	13.5	4.69
40	N.Ç.	245628	122.40	37.74	27.2	19.4	5.29
41	K.B.	S.S.K.	118.32	26.39	33.5	26.3	8.85
42	F.Ç.	245505	123.60	29.31	33.3	16.3	5.46
43	O.Ş.	219011	173.40	32.01	32.9	19.8	6.83
44	Z.K.	148297	113.60	15.83	28.8	23.1	6.68
45	O.Ş.	219011	77.52	36.12	38.2	17.2	6.62
46	Ş.G.	S.S.K.	75.20	19.86	35.0	19.4	6.70
47	O.Ş.	219011	88.74	16.43	53.5	29.5	15.83
48	H.U.	Hava H.	132.60	25.94	34.7	18.1	6.32



Çizelge 4.4. Kontrol grubu istatistiksel değerleri (n=63)

Değişkenler	$\bar{x}$	SD	$SH_{\bar{x}}$
Beta-karoten	156.55	44.55	5.61
Vitamin A	32.23	8.99	1.13
T <sub>3</sub> U	25.43	3.33	0.41
T <sub>4</sub>	8.49	1.92	0.24
FT <sub>4</sub> I	2.15	0.46	0.05

Çizelge 4.5. Hipotiroidi grubuna ait istatistiksel değerler (n=24, SF=85)

Değişkenler	$\bar{x}$	SD	$SH_{\bar{x}}$	t	İstatistiksel önemlilik
Beta-karoten	200.94	35.12	7.16	4.37	p < 0.001 ***
Vitamin A	45.58	16.43	3.35	5.03	p < 0.001 ***
T <sub>3</sub> U	22.50	2.72	0.55	3.85	p < 0.001 ***
T <sub>4</sub>	3.02	1.06	0.21	13.51	p < 0.001 ***
FT <sub>4</sub> I	0.69	0.27	0.55	14.89	p < 0.001 ***

Çizelge 4.6. Hipertiroidi grubuna ait istatistiksel değerler (n=48, SF=109)

Değişkenler	$\bar{x}$	SD	$SH_{\bar{x}}$	t	İstatistiksel önemlilik
Beta-karoten	96.94	30.57	4.41	8.03	p < 0.001 ***
Vitamin A	21.51	8.41	1.21	6.40	p < 0.001 ***
T <sub>3</sub> U	34.13	5.63	0.81	10.50	p < 0.001 ***
T <sub>4</sub>	21.00	6.35	0.91	17.04	p < 0.001 ***
FT <sub>4</sub> I	7.17	2.39	0.34	20.27	p < 0.001 ***

Çizelgelerde görüldüğü gibi hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının beta-karoten, vitamin A, T<sub>3</sub>U, T<sub>4</sub> ve FT<sub>4</sub>I değerleri kontrol grubuna göre çok önemli derecede farklı bulunmuştur (p < 0.001 \*\*\*).

## 5. TARTIŞMA

Vitamin A ve tiroid arasındaki ilişki değişik araştırmacılar tarafından uzun yıllardan beri incelenmektedir. Bu konudaki araştırmalar değişik hayvan türleri ve insanlar üzerinde yapılmış, genelde birbirini destekleyen fakat seyrekte olsa birbirine zıt sonuçlar da elde edilmiştir.

Çalışmamızda tiroid ve vitamin A arasındaki bu ilginin ne düzeyde olduğu araştırılmıştır.

Araştırmamızda 63 olgudan oluşan kontrol grubunda beta-karoten =  $156.55 \pm 44.55$   $\mu\text{g}/\text{dl}$ , vitamin A =  $32.23 \pm 8.99$   $\mu\text{g}/\text{dl}$ ,  $T_3\text{U} = 25.43 \pm 3.33$  % ,  $T_4 = 8.49 \pm 1.92$   $\mu\text{g}/\text{dl}$ ,  $\text{FT}_4\text{I} = 2.15 \pm 0.46$   $\mu\text{g}/\text{dl}$  olarak bulunmuştur. 24 olgu içeren hipotiroidi grubunda beta-karoten =  $200.94 \pm 35.12$   $\mu\text{g}/\text{dl}$ , vitamin A =  $45.58 \pm 16.43$   $\mu\text{g}/\text{dl}$ ,  $T_3\text{U} = 22.50 \pm 2.72$  % ,  $T_4 = 3.02 \pm 1.06$   $\mu\text{g}/\text{dl}$ ,  $\text{FT}_4\text{I} = 0.69 \pm 0.27$   $\mu\text{g}/\text{dl}$  olarak bulunmuştur. 48 olgudan oluşan hipertiroidi grubunda ise beta-karoten =  $96.94 \pm 30.57$   $\mu\text{g}/\text{dl}$ , vitamin A =  $21.51 \pm 8.41$   $\mu\text{g}/\text{dl}$ ,  $T_3\text{U} = 34.13 \pm 5.63$  % ,  $T_4 = 21.00 \pm 6.35$   $\mu\text{g}/\text{dl}$ ,  $\text{FT}_4\text{I} = 7.17 \pm 2.39$   $\mu\text{g}/\text{dl}$  olarak bulunmuştur.

İstatistiksel değerlendirmede beta-karoten ve vitamin A düzeyleri kontrol grubuna göre hipotiroidi grubunda anlamlı derecede yüksek ( $p < 0.001$ ) ve hipertiroidi grubunda ise anlamlı derecede düşük ( $p < 0.001$ ) bulunmuştur.  $T_3\text{U}$ ,  $T_4$ ,  $\text{FT}_4\text{I}$  düzeyleri de kontrol grubuna göre hipotiroidi grubunda önemli derecede düşük ( $p < 0.001$ ) ve hipertiroidi grubunda önemli derecede yüksek ( $p < 0.001$ ) bulunmuştur.

Çeşitli literatürlerdeki beta-karoten ve vitamin A değerleri arasında farklılıklar vardır. Bu farklılıklar uygulanan yöntem değişikliğinden, bölgesel farklılıklardan, çevre faktör-

lerinden, kişilerin besinsel alışkanlıklarından ve hatta aynı yöntemdeki araç-gereç farklılığından kaynaklanabilir. Ağızdan karoten alınmasından 6 saat sonra serum beta-karoten değerinin 2 kat yükseldiği, 24 saatte normale döndüğü, vitamin A almakla ise beta-karoten ve vitamin A seviyelerinin değişmediği bildirilmiştir (Hoffman, 1970; Willet et al., 1983). Ancak yüksek dozda vitamin A verilmesi plazma retinol seviyesinde çok az yükselme meydana getirmiştir (Walton et al., 1965) Mandal ve Dastidar'a göre oral vitamin A alınması plazma retinol seviyesinde 24 saat sonunda 7 kat artış meydana getirmiştir (Mandal and Dastidar, 1988). Vücut sıcaklığında meydana gelen yükselme vitamin A seviyesinde ani düşüşler meydana getirdiği bildirilmiştir (Aras vd., 1976). Bu nedenlerle literatürlerde beta-karoten ve vitamin A değerleri farklı olabilmektedir.

Mandal ve Dastidar yaptıkları çalışmada serum beta-karoten düzeyini kontrol grubunda  $30 \pm 3 \mu\text{g}/\text{dl}$ , hipotiroidi grubunda ise  $38 \pm 4 \mu\text{g}/\text{dl}$  olarak bulmuşlardır ( $p < 0.05$ ). Bu araştırmacılar hipotiroidizmli hastalarda karotenin vitamin A'ya değişiminde ve vitamin A'dan yararlanılmada azalma gözlemişlerdir. Bu nedenle beta-karoten ve vitamin A tayininin tiroid fonksiyonunun değerlendirilmesinde bir test olarak kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir (Mandal and Dastidar, 1985). Çalışmamızda bulunan ortalama değerler bu çalışmanın kilerden daha yüksek olmakla beraber anlam bakımından uyum göstermektedir.

Morley ve arkadaşları vitamin A yetersiz farelerde  $T_4$  ve  $FT_4I$  düzeylerini normal farelere göre anlamlı şekilde yüksek ( $p < 0.01$ ) bulmuşlardır. Sonuçlarımızın anlam bakımından uyumlu olduğu bu çalışmada vitamin A yetersizliğinin biyokimyasal hipertiroidizm meydana getirdiği, bunun ise hipotala-

mus-hipofiz eksenini üzerinde, tiroid hormon feed-back'indeki bir anormallikten kaynaklandığı ileri sürülmüştür. Yine bu araştırmacılar vitamin A'nın deney hayvanlarında antitiroid aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (Morley et al., 1978).

Moore'a göre Peter, Fasolt ve diğer birçok araştırmacı hipervitamin A tedavisinde  $T_4$  verilmesinin ve tirotoksikoz tedavisinde ise vitamin A verilmesinin faydalı olacağını savunmaktadır. Yalnız vitamin A verilirken onun toksik doz sınırının aşılması gerekmektedir (Moore, 1957).

Smith ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada vitamin A düzeyi kontrol grubunda  $50.1 \pm 1.15 \mu\text{g/dl}$ , hipotiroidi grubunda  $67.7 \pm 9.0 \mu\text{g/dl}$  ( $p < 0.05$ ) ve hipertiroidi grubunda ise  $41.2 \pm 5.0 \mu\text{g/dl}$  ( $p < 0.05$ ) olarak bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçları bu çalışmayla uyum göstermekte olup, araştırmacılara göre hipertiroidizmli hastalarda vitamin A düşüklüğünün sebeplerinden biri, bu vitaminin transportunda görev alan PA düşüklüğü olabilir (Smith, 1971).

Bhat ve Cama da akut hipertiroidizm esnasında vitamin A yetersizliği tesbit etmişlerdir. Bu araştırmacılar Vitamin A yetersizliğinde defektin PA eksikliği yanında diğer taşıyıcı proteinlerin yetersizliğinden de kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir (Bhat and Cama, 1977).

Pseudomotor cerebri yada benign intrakranial hipertansiyon klinik belirtileri gösteren ve hashimoto tiroiditis tanısı konan hipertiroidili bir hastada Roos ve Blij, vitamin A yetersizliği tesbit etmişlerdir. Antitiroid ilaçlarla tedavi edilen bu hastanın tedavi sonunda klinik belirtileri yanında serum vitamin A seviyeleri de normale dönmüştür (Roos and Blij, 1985).

Walton ve arkadaşları yaptıkları çalışmada şu sonuçları bulmuşlardır: Kontrol grubu; beta-karoten =  $89.9 \pm 30.4$   $\mu\text{g}/\text{dl}$ , vitamin A =  $35.1 \pm 7.0$   $\mu\text{g}/\text{dl}$ , hipotiroidi grubu; beta-karoten =  $232.9 \pm 78.4$   $\mu\text{g}/\text{dl}$ , vitamin A =  $28.2 \pm 10.0$   $\mu\text{g}/\text{dl}$ , hipertiroidi grubu; beta-karoten =  $60.6 \pm 7.6$   $\mu\text{g}/\text{dl}$ , vitamin A =  $29.6 \pm 5.1$   $\mu\text{g}/\text{dl}$ . İstatistiksel değerlendirmede hipotiroidi grubunda beta-karoten düzeyini önemli olarak yüksek ( $p < 0.001$ ) ve vitamin A düzeyini önemli olarak düşük ( $p < 0.02$ ) bulmuşlardır. Hipertiroidi grubunda ise beta-karoten düzeyini önemli ( $p < 0.01$ ) ve vitamin A düzeyini önemsiz ( $p < 0.1$ ) olarak düşük bulmuşlardır. Bizim çalışmamız ve daha birçok araştırmacının sonuçları bu çalışmanın sadece hipotiroidi grubundaki vitamin A düzeyleri ile uygunluk içerisinde değildir (7,23,24,30,34,35). Bu araştırmacılar tiroid hastalarındaki vitamin A ve beta-karoten değişiminde LDL'in rolü olabileceğini savunmaktadırlar (Walton et al., 1965).

Hipertiroidizmde vitamin A yetersizliğini tiroidin hiperaktivitesi nedeniyle artan vitamin A talebine bağlayan araştırmacılar da mevcuttur (34).

Nockels ve arkadaşları ise tavuklar üzerinde yaptıkları çalışmalarda bir çok araştırmacının aksine hipotiroidizmin vitamin A yetersizliğinin erken bir belirtisi olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu araştırmacılar vitamin A yetersiz diyetle beslenen tavuklarda deneysel hipotiroidizm meydana getirmişlerdir. Diğer bir çok araştırmacının sonuçları gibi bizim sonuçlarımız da bu araştırmanın sonuçları ile tamamen zıttır (Nockels et al., 1984).

Sonuç olarak, yöremizde serum beta-karoten ve vitamin A düzeylerinin sağlıklı kişilerde normal sınırlar içerisinde kal-

diğı, hipertiroidizm hastalarında önemli derecede düşük, hipertiroidizm hastalarında ise önemli derecede yüksek olduğu tesbit edilmiştir. Bunun yanı sıra hipertiroidizm tedavisinde düşük vitamin A düzeyinin de dikkate alınmasının yararlı olabileceği, ayrıca hipotiroidizm ve hipertiroidizm olgularında vitamin A ve beta-karoten tayininin tanıya yardımcı olabileceği kanısına varılmıştır.

## 6. SONUÇ

Bu çalışmada Anadolu Üniversitesi Eğitim ve Uygulama Hastanesi, Hava Hastanesi, Devlet Hastanesi ve S.S.K. Hastanesine muayene ve tedaviye gelen hastalardan hipertiroidi ve hipotiroidi olanların kontrol gruplarına göre serum beta-karoten ve vitamin A düzeyleri ölçülerek karşılaştırılmış ve şu sonuçlar alınmıştır:

1.Hipotiroidi hastalarında serum beta-karoten düzeyleri kontrol gruplarına göre önemli derecede yüksek bulunmuştur ( $p < 0.001$ ).

2.Hipertiroidi hastalarında serum beta-karoten düzeyleri kontrol gruplarına göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ( $p < 0.001$ ).

3.Yine hipotiroidi hastalarında vitamin A düzeyleri kontrol gruplarına göre önemli derecede yüksek bulunmuştur ( $p < 0.001$ ).

4.Hipertiroidi hastalarında vitamin A düzeyleri kontrol gruplarına göre önemli derecede düşük bulunmuştur ( $p < 0.001$ ).

## KAYNAKLAR DİZİNİ

1. Aksu, T.A.: Genel Biyokimya. Akdeniz Üniv. Tıp Fak. Yayın No.1, cilt.1: s.137-42, 1987.
2. Aras, K., Ersen, G. ve Karahan, S.: Tıbbi Biyokimya, Vitaminler. Ankara Üniv. Diş Hekimliği Fak. Ankara Üniv. basımevi: s. 126-42, 1976.
3. Aras, K. ve Tuncer, G.: Klinik Biyokimya, Hacettepe Taş Kitapçılık: s. 860-66,890-95, 1983.
4. Bingöl, G.: Biyokimya. Dördüncü baskı, Hacettepe Taş Kitapçılık Ltd. Şti., s. 273-75, 1983.
5. Bostancı, N.: Tiroid ve paratiroid hastalıkları. Endokrinoloji II, 1979.
6. Berkow, R.: The Merck Manual of Diagnosis and Therapy 14. th ed. Merck Sharp and Dohme Research Laboratories, 1982.
7. Bhat, M. K and Cama, H.R.: Thyroidal Control of hepatic release and metabolism of vitamin A. Biochimia et Biophysica Acta, 541, 211-22, 1978.
8. Brubacher, G., Vuilleumier, J.P.: Clinical Biochemistry (principles and methods), vitamin A. Editörs: Curtius, H. Ch., Roth M., Vol. II: pp.975-982, 1978.
9. Egemen, A. (Ed.): Vitaminlerin sağlığımızdaki önemi. Sempozyum notları, İstanbul, 1986.
10. Ergin, K. ve Acar, H.: Tiroid cerrahisi. Yargıcioğlu matbaası, Ankara, 1985.
11. Fruton, J. S. and Simmonds, S.: Genaral Biochemistry. Second ed. pp.652-661, 1958.
12. Gaitan, E., Merino, H., Rodriguez, G., Sanchez, G., Mayer, J. D.: International Congress Series. 273, 1143-49, 1972.
13. Ganong, F.W. (Ed.): Tıbbi Fizyoloji (Çeviri: S.O. Andaç, E. Erinç, N. Kandemir, N. Özen, Ü. Tan). Hacettepe Üniv. A-21, 349-71, 1977.
14. Hoffman, W.S.: The biochemistry of clinical medicine. 4. th ed., 776-80, 1970.
15. Kahraman, A.: İçme Sularında Guatrojenik Madde tayin yöntemleri: Lisans tezi, Ege Üniv. Fen Fak. Biyokimya Ana Bilim Dalı, İzmir, 1984.
16. Kaser, M. and Stekol, J.A.: A Critical Study of the Carr-



## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

- Price reaction for the determination of beta-carotene and vitamin A in biological materials. *J. Lab. Clin. Med.*, 28: 904-909, 1943.
17. Keskin, H.: Gıda Kimyası. İstanbul Üniv. Kimya Fak., Yayın No. 21,165-169,258-263, 1975.
18. Keyvani, F. et al.: Vitamin A status and endemic goiter, *Int. J. Vitam., Nutr. Rev.*, 58(2); 155-60, 1988.
19. Khal, M.S.: Değişik kanserli hastalarda serum beta-karoten, A vitamini, T. lipid, T. gliserid, T. kolestrol, HDL- kolestrol, LDL-kolestrol ve VLDL-kolestrol düzeylerinin değerlendirilmesi. Uz. tezi, Anadolu Üniv. Tıp Fak. Biyokimya Ana Bilim Dalı, Eskişehir, 1988.
20. Kocabaş, A., Özsoylu, G., Gürses, H., Ciliv, G., Alper, D.: Bronş kanserlerinde serum vitamin A ve beta-karoten değerleri. *Ankara Tıp Bülteni (Journal of Ankara Medical School)* 6: 209-16, 1981.
21. Koloğlu, S.: RIA ve Türkiye'de tiroid hastalıklarının tanısında ve tedavilerinin izlenmesinde RIA ile yapılan tiroid fonksiyon testlerinin önemi. *Ankara Üniv. Tıp Fak. End. ve Med. Hastalıklar Kürsüsü, Anrara*, 1977.
22. Mandal, S.K., Dastidar, A.G.: Carotene and Retinol levels in the diagnosis of hypothyroidism. *J. Assoc. Physicians India*, 33 (10): 654-5, 1988.
23. Moore, T.(Ed.): Vitamin A and the thyroid. *Vitamin A*, 525-33, 1957.
24. Morley, J.E., Damassa, D.A., Gordon, J., Fekary, A.E., Hershman, J.M.: Thyroid Function and Vitamin A Deficiency. *Life Sci.*, 22: 1901-6, 1978.
25. Nockels, F.C., Ewing, D.L., Phetteplace, H., Ritacco, K.A., and Mero, K.N.: Hypothyroidism: An Early of Vitamin A Deficiency in Chickens. *J. Nutr.* 114 (9): 1733-36, 1984.
26. Önder, E., Güler, M., Khal, S.M. ve Kayoncu, C.: Beta-karoten ve A vitamininin lipid parametreleriyle ilgileri, solunum ve sindirim sistemi kanserlerindeki düzeyleri. *Anadolu Tıp Dergisi*, 10 (2), 45-59, 1988.
27. Özdamar, K.: Biyoistatistik. Bilim teknik yayınevi, 1985.
28. Özgüven, T.: Biyokimya. Özet temel ve klinik bilimlerde. Ö.F. Saraçoğlu (Ed.), Güneş kitapevi yayınları, 228, 1989.
29. Pekin, B.: Biyokimya Müh.(Temel ilkeler), 1. kitap, Ege Üniv. Matbaası, 269-71, 1979.

## ÖZ GEÇMİŞ

T.C. vatandaşı olan Ahmet KAHRAMAN 1957 yılında Bilecik'in Nasuhlar Köyü'nde doğdu. İlkokulu Nasuhlar Köyü'nde, ortaokulu Yenipazar ilçesinde tamamladı. Daha sonra 1977 yılında Ankara-Keçiören Çevre Sağlık Kolejinin bitirdi. 1977-1980 yılları arasında Eskişehir Sağlık Müdürlüğü'nde Çevre Sağlık Teknisyeni olarak çalıştıktan sonra 1980 yılında İzmir Sağlık Müdürlüğü'ne atandı. 1980-1985 yılları arasında İzmir Sağlık Müdürlüğü'nde çalışmakta iken Ege Üniversitesi Kimya Fak. Biokinyagerlik bölümüne devam edip 1984'te bu bölümden mezun oldu. 1985 yılında Bilecik Halk Sağlığı Laboratuvarına atandı. 1985-1986'da askerliğini asteğmen olarak tamamladı. Askerden sonra tekrar Bilecik Halk Sağlığı Laboratuvarında çalışmaya başladı.

Halen bu görevine devam etmekte olan KAHRAMAN evli ve 2 çocuk babasıdır.