

Toksik Multinodüler Guatrılı Olgularda Homosistein Düzeyi ve Lipid Peroksidasyonu

Gürkan ÇIKIM^{a,1}, Gonca OZAN², Funda GÜLCÜ², Davut BAYKAN³, M.Ferit GÜRSU²

¹ Elazığ Saruhatun Kadın Doğum Hastanesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Laboratuvarı,

² Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı ELAZIĞ

³ Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, HATAY

ÖZET

Amaç: Toksik multinodüler guatr (TMG) oldukça sık görülen endokrin bir patolojidir. Tiroid hormonlarındaki artış mitokondrial serbest radikal oluşumu artırmaktadır. Oksidatif stres birçok hastalığın oluşum ve gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. Son yıllarda homosistein de prooksidan bir madde olarak gösterilmektedir. Bu çalışmanın amacı ilk tanıda, preoperatif ve cerrahi tedavi sonrası serum malondialdehit (MDA), homosistein ve tiroid hormon düzeylerini karşılaştırmak ayrıca tanıda bu parametrelerin önemini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma toksik multinodüler guatr tanısı almış 24 kadın hastada yapıldı ve hastalar ilk tanı alan (TMG), medikal tedavi sonrası (preoperatif; TMG-Pr) ve operasyon sonrası (postoperatif; TMG-Po) olmak üzere 3 gruba ayrıldılar. Hastaların tiroid hormonları İMMULITE 2000 marka hormon oto analizöründe, homosistein düzeyleri ELx-800 cihazında; MDA düzeyleri ise Satoh'dan alınan manuel spektrofotometrik yöntemle göre belirlenmiştir.

Bulgular: TMG, TMG-Pr ve TMG-Po'da homosistein düzeyleri sırası ile 8.1 ± 1.9 ; 10.1 ± 1.8 ve 10.5 ± 2.6 $\mu\text{mol/L}$, olarak tespit edilmiştir. TMG'li hastalarda, MDA düzeyleri artmış (1.9 ± 0.4 nmol/ml), TMG-Pr (1.0 ± 0.8 nmol/ml) ve TMG-Po'da (1.1 ± 0.7 nmol/ml) ise azalma olduğu tespit edilmiştir. Her iki parametre preoperatif ve postoperatif gruplarda tedavi öncesine göre olarak anlamlı şekilde değişmektedir ($p < 0.05$).

Sonuç: Bu çalışmada TMG'li hastalarda plazma MDA düzeylerinin tedavi öncesinde, sonrasına göre yüksek; homosistein düzeylerinin ise düşük olduğu bulunmuştur. Bu sonuç; TMG grubunda artan bazal metabolik hız nedeniyle glomerular filtrasyon hızının artmasına ve dolayısı ile homosisteinin daha fazla katabolize edilmesine bağlı olabilir. ©2004, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Anahtar kelimeler: Toksik multinodüler guatr, MDA, Homosistein.

ABSTRACT

Homocysteine Levels and Lipid Peroxidation in Cases With Toxic Multinodular Goitre

Objective: Toxic multinodular goitre (TMG) is known to be a frequent endocrine pathology. Increased thyroid hormones cause excess oxygen consumption; therefore, free radical generation increases. Consequently, oxidative stress, which has been implicated in several disorders, develops. Recently, homocysteine also was shown as a prooxidant. The aim of the present study was to compare first diagnosis, pre-operative and post-operative levels of MDA, homocysteine and thyroid hormones and to investigate the benefits of these parameters in diagnosis.

Material and Method: Present study was carried out on 24 female patients diagnosed with toxic multinodular goitre; and they were divided into three groups as first diagnosis (TMG), medical treated (pre-operative; TMG-Pr) and post-operative (TMG-Po). Thyroid hormones of patients were determined with IMMULITE 2000 hormone auto-analyzer; homocysteine levels were determined by using Elx-800 system and MDA levels were determined with the manual spectrophotometric method of Satoh.

Results: Homocysteine levels of TMG, TMG-Pr and TMG-Po were determined as 8.1 ± 1.9 ; 10.1 ± 1.8 and 10.5 ± 2.6 $\mu\text{mol/L}$, respectively. The levels of MDA were determined; there was an increase in TMG group (1.9 ± 0.4 nmol/ml) and a decrease in TMG-Pr (1.0 ± 0.8 nmol/ml) and TMG-Po (1.1 ± 0.7 nmol/ml) groups. These two parameters were changed significantly in both TMG-Pr and TMG-Po groups, compared with TMG group ($p < 0.05$).

Conclusion: In the present study, plasma MDA levels were higher and homocysteine levels were lower in the pre-treated group compared with the treated group. These results can be due to the catabolism of homocysteine with the increased glomerular filtration rate because of the high basal metabolic activity in TMG group. ©2004, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Key words: Toxic multinodular goitre, MDA, Homocysteine.

Tiroid nodülleri iyi huylu tiroid tümörlerinin bir formu olarak bilinmekte ve yapılan sintigrafik incelemenin özelliğine göre sıcak ya da soğuk, bir veya daha fazla olmasına bağlı olarak da üninodüler veya multinodüler şekilde tanımlanmaktadır (1). Tiroid hormonları bazal metabolik hızı ve spesifik mitokondri enzimlerini indükleyerek oksidatif sistemi artırmakta ve sonuç olarak serbest radikal oluşumuna neden olmaktadır (2).

Hipertiroidi bu etkileri artırmaktadır. Serbest radikaller, hücrelerin lipid, protein, karbonhidrat ve DNA gibi tüm önemli bileşenlerini etkilemektedir (3). Serbest radikaller vücutta oldukça önemli miktarlarda üretilen, dış yörüngelerinde bir ya da daha fazla paylaşılmamış elektron taşıyan, reaktif özellik gösteren bileşiklerdir. Zararlı etkilerinden en önemlisi çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonudur. Oksidasyonda

^a Yazışma Adresi: Dr. Gürkan Çıkım, Elazığ Saruhatun Kadın Doğum Hastanesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Laboratuvarı ELAZIĞ
Tel: 0424 238 86 60 Fax: 0 424 238 86 60 e-mail: drgurkanc@hotmail.com

hidroksil, singlet oksijen ve süperoksit radikalleri ile peroksil ve alkoksil radikalleri rol oynamaktadır (4). Bu reaksiyon doymamış yağ asitlerinden bir hidrojen atomunun koparılması ile başlayıp, geride kalan karbon atomunun üzerindeki paylaşılmamış elektronda devam etmektedir. Meydana gelen bu elektron konjuge dienleri meydana getirmekte, bu bileşik ise oksijenle birleşerek peroksil radikallerinin oluşumuna neden olmaktadır. Bu şekilde peroksidasyon başlamakta, en son olarak siklik peroksitler ve endoperoksitler meydana gelmektedir. Lipid peroksidasyonu son ürünlerinden birisi de malondialdehit (MDA)'dir. Serbest radikaller tüm bu etkileri sonucunda oto katalitik etkiyle lipitlerin okside olmasına ve membran hasarına yol açmaktadır (5). Proteinler açısından bakıldığında Triptofan, Tirozin, Fenilalanin, Histidin, Metiyonin gibi sülfür içeren aminoasitlere sahip proteinler serbest radikaller ile reaksiyona daha çabuk girmektedirler (6). Ayrıca DNA ve nükleik asitler üzerine serbest radikal etkisiyle DNA zincirinde kopmalar, bazlarda kırılmalar meydana gelmektedir.

Homosistein serbest radikaller gibi etki gösteren ve son yıllarda oksidatif sisteme dahil olduğu kabul edilen, protein yapısına girmeyen bir amino asittir (7). Homosistein, metiyonin metabolizması sırasında oluşan, proteinlerin yapısına girmeyen, vücutta metiyoninden sentez edilen esansiyel bir aminoasit olup; remetilasyon ve transsülfürasyon olmak üzere başlıca iki yol ile metabolize olmaktadır. Remetilasyon döngüsünde kofaktör olarak vitamin B₁₂'yi kullanan metiyonin sentaz enzimi görev almaktadır. Bu enzimin varlığında homosistein folik asitten metil grubu alarak metiyonine dönüşmektedir. Diğer yol olan transsülfürasyon döngüsünde ise kofaktör olarak vitamin B₆'yı kullanan sistation-β sentaz enzimi görev almaktadır. Bu enzimin varlığında homosistein, sistationa daha sonra da yine vitamin B₆'nın varlığında sisteine ve α-ketobütirata dönüşerek metabolize olmaktadır (8). Enzimlerdeki konjenital eksiklik veya metabolizma sırasında reaksiyonlarda görev alan folik asit, vitamin B₁₂ ve B₆'nın yetersizliğine bağlı olarak plazma homosistein düzeyleri yükselmektedir. Hiperhomosisteinemi vücutta bir çok zararlı etkilere yol açmaktadır. Bunlardan bazıları arasında serbest radikaller gibi davranıp endotel hasarı oluşturması ve bu olayın sonucunda da trombosit aktivasyonu, pıhtılaşma faktörlerinin modifikasyonu, trombüs formasyonu gibi koagülasyonu artırıcı etkiler meydana getirmesi, biyolojik membranlarda oksidasyon yapması, LDL oksidasyonu yaparak aterosklerozu artırıcı etkiler ortaya çıkarması sayılabilmektedir (9-11). Homosistein düzeylerinin artmasının bir sonucu da endotelde bulunan ve lipid peroksidasyonunu engelleyen glutatyon peroksidaz aktivitesinin baskılanmasıdır (12).

Bu çalışmada TMG'li olgularda ilk tanı esnasında medikal tedavi ile ötiroidik (preoperatif) ve tedavi sonrası (post-operatif), homosistein ve malondialdehit (MDA) düzeylerini tespit etmeyi, bu parametrelerin tiroid hormonları ile olan ilişkilerini araştırmayı, operasyon öncesi ve sonrası

homosistein ve MDA düzeylerinin hastaların takibinde biyokimyasal parametre olarak yararını belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Olgularımız TMG tanısı konmuş 24 kadın hastadan oluşmaktaydı. Bunlar toksik multinodüler guatr tanısı konduktan sonra (TMG), tıbbi tedaviye başlanıp ötiroid hale geldikten sonra (TMG-Pr) ve daha sonra opere edildikten sonra (TMG-Po) olmak üzere 3 farklı gruba ayrılarak incelendi. Genel Cerrahi Kliniği tarafından hastalara yapılan çeşitli tetkik ve incelemeler sonucunda TMG tanısı konan hastalar, daha sonra Genel Cerrahi Kliniğince opere edilmişlerdir.

Hasta grupları önceden geçirilmiş miyokard infarktüsü, diyabet, hipertansiyon ve herhangi bir kronik hastalığı bulunmayan, alkol, sigara veya sürekli ilaç kullanım öyküsü olmayan kişilerden oluşmaktaydı.

Yapılacak analizler için 10-12 saat açlık sonunda polipropilen ve EDTA içeren tüplere 5 ml venöz kan alınıp santrifüj edilerek plazma ve serumları ayrıldı. Tiroid hormon analizleri serum, MDA (nmol/ml) analizi ise plazmada Satoh'dan (13) modifiye edilen tiyobarbitürik asit (TBA) yöntemiyle 532 nm'deki absorbansın Shimadzu UV-1201 spektrofotometresi ile ölçülmesi sonucu tespit edildi. Serum tiroid hormon düzeyleri (TSH:μIU/ml, T3ve FT4:ng/dl, T4: μg/dl ve FT3:pg/ml) IMMULITE 2000 marka (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA) hormon analizöründe orijinal kitler kullanılarak kemiluminesans yöntemi ile tayin edildi. Homosistein (μmol/L) düzeyleri plazmada EL_x-800 cihazında ELISA yöntemiyle, Axis-Norway ticari kitleri kullanılarak belirlendi. Sonuçlar ortalama ± STD olarak belirtildi. Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizinde nonparametrik Kruskal Wallis, ikili karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanıldı; sonuçların tümünde p<0.05 değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların yaş ortalama ve standart sapması 41.46±13.99 (min:18, max: 60)'dır. Hastalarda gruplara göre (TMG, TMG-Pr, TMG-Po) tiroid hormon düzeyleri Tablo 1 ve Şekil 1'de sunulmuştur. TMG, TMG-Pr ve TMG-Po yukarıdaki parametreler açısından birbirleriyle karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p<0.05). TMG-Pr ve TMG-Po arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (p>0.05).

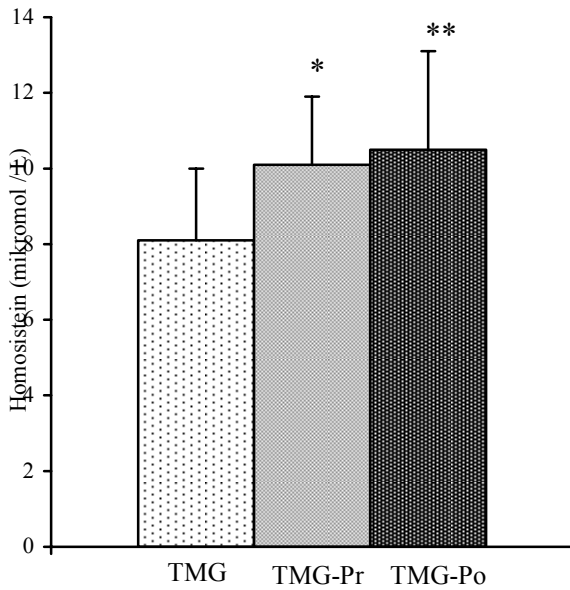
Homosistein ve serum MDA düzeyleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Homosistein ve MDA açısından TMG, TMG-Pr ve TMG-Po karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0.05). TMG-Pr ve TMG-Po arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p>0.05).

Tablo 1. Gruplardaki tiroid hormon düzeyleri.

	TSH(μIU/ml)	T ₃ (ng/dl)	T ₄ (μg/dl)	FT ₃ (pg/ml)	FT ₄ (ng/dl)
TMG	0.064 ± 0.02	436 ± 65	22.6 ± 5.1	8.2 ± 2.6	3.76 ± 1.2
TMG-Pr	1.79 ± 0.94*	232 ± 41*	7.6 ± 4.8*	3.4 ± 1.1*	1.12 ± 1.18*
TMG-Po	1.92 ± 0.86**	218 ± 33**	7.2 ± 3.8**	2.98 ± 1.3**	1.07 ± 0.9**

*TMG 'ye göre anlamlı değişiklik (p<0.05).

** TMG'ye göre anlamlı (p<0.05) , TMG-Pr'ye göre anlamsız (p>0.05) değişiklik. (Sonuçlar; ortalama ± STD olarak verilmiştir)



Şekil 1. Gruplardaki homosistein düzeyleri.

Tablo 2. Gruplardaki homosistein ve MDA düzeyleri.

	Homosistein (µmol/L)	MDA (nmol/ml)
TMG	8.1 ± 1.9	1.9 ± 0.4
TMG-Pr	10.1 ± 1.8*	1.0 ± 0.8*
TMG-Po	10.5 ± 2.6**	1.1 ± 0.7**

* TMG'ye göre anlamlı değişiklik (p<0.05).

** TMG'ye göre anlamlı (p<0.05), TMG-Pr'ye göre anlamsız (p>0.05) değişiklik. (Sonuçlar; ortalama ± STD olarak verilmiştir)

TARTIŞMA

TMG'li olgular toplumda oldukça sık olarak görülmektedir. Bu hastalara tedavi olarak tıbbi veya cerrahi uygulama yapılmaktadır. Vassev ve arkadaşları (14) hipertiroidi nedeniyle thiamazol tedavisi uygulanarak ötiroid duruma gelen hastalarda; tedavi öncesi MDA değerlerinin sonrasına oranla yüksek olduğundan bahsetmişlerdir. Diğer bir çalışma da TMG'li hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında yapılmış ve hasta grubunda MDA düzeylerinin yüksek olduğu görülmüştür (15). Bu çalışma grubunda tıbbi tedavi öncesi MDA düzeylerinin sonrasına oranla istatistiksel olarak yüksek olduğu bulunmuştur (p<0,05). Araştırmacılar hipertiroidisi olan hastalardaki yüksek MDA düzeylerini, metabolizma hızının artmasından dolayı, artmış oksijen tüketimine bağlamışlardır (14, 15). Tiroid hormonlarının en önemli etkilerinden biri, mitokondriyal solunum zinciri komponentlerinin aktivitesinde ve sayısında değişiklik yaparak mitokondriyal solunum hızını

KAYNAKLAR

- Hampel R, Kulberg T, Klein K.ve ark.. Goiter incidence in Germany is greater than previously suspected. Med Klin 1995; 90: 324-329.
- Sundaram V, Hanna AN, Koneru L, Newman HA, Falko JM. Both hypothyroidism and hyperthyroidism enhance low density lipoprotein oxidation. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 3421-3424.
- Jacob RA, Burr BJ. Oxidative damage and defence. Am J Clin Nutr 1996; 63: 985-990.
- Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. Clin Chem 1995; 41: 1819-1828.
- Stringer MD, Gorog PG, Freeman A, Kaskar VV. Lipid peroxides and atherosclerosis. BMJ 1989; 298: 281-284.
- Wyllie AH, Duvall E. Cell injury and death. In: Mcgee JO'D, Isaacson PG, Wright NA. Oxford Textbook of Pathology. Newyork: Oxford University Press, 1992: 141-193.
- Stampfer MJ, Osborn JA, Jaraki M. Adverse vasculer effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. J Clin Invest 1993; 91: 308-318.
- Hajjar KA. Homocysteine: a sulphurous fire. J Clin Invest 2001; 107: 663-664.

artırmaktır. Tiroid hormonlarının oluşturduğu hipermetabolik durumun, hızlanmış mitokondriyal elektron transportunun ubikinon bölgesinde süperoksit oluşumunu artırdığı, oluşan bu süperoksit radikallerinin hidroksi radikallerini de içeren birçok reaktif türlerin oluşumuna öncülük ettiği düşünülmektedir.

Homosistein serbest radikaller grubuna dahil edilen bir parametre olarak kabul edilmektedir (16). Hiper ve hipotiroidi olgularda plazma homosistein düzeylerinin araştırılmasına yönelik son zamanlarda bir çok çalışma yapılmaktadır. Bu çalışmaların bir kısmı hipo ve hipertiroidide plazma homosistein düzeylerinin değişmediğini savunurken bir kısım çalışmada ise hipotiroidide plazma homosistein düzeylerinin arttığı belirtilmiştir (17-20). Nedrebo ve arkadaşları (17) sağlıklı kontrol grubuna göre hipertiroidili hastalarda plazma homosistein düzeylerinin istatistiksel açıdan değişmediğini bildirmelerine rağmen, hipotiroidili kardiyovasküler kaynaklı ölümlerden plazma homosistein düzeylerinin artmış olmasının katkıda bulunduğunu belirtmişlerdir. Diekman ve arkadaşları (19) hipotiroidik hastalarda hiperhomosisteinemi, hipertiroidli hastalarda ise hipohomosisteinemi olduğunu tespit etmiş ve bunu hipotiroidili hastalarda düşük Folat ve düşük kreatinin klirensi hipertiroidili hastalarda ise kreatinin klirensinin artmış olmasından kaynaklandığı şeklinde açıklamışlardır. Demirbas ve ark (20) ise ötiroid hale getirdikleri hipertiroidli hastalarda plazma homosistein düzeylerindeki istatistiki azalmanın nedeni olarak kreatinin klirensindeki artış olarak açıklamışlardır. Çalışmamızda serum homosistein düzeyleri tedavinin etkisi sonucu % 25 oranında yüksek olarak bulunmuştur (Şekil 1). Homosistein düzeylerinin TGM'li olgularda düşük olmasını, tiroid hormonlarının metabolik hızı ve delayısı ile glomerul filtrasyon hızını arttırmalarına, böylece homosistein eliminasyonunun hızlanmasına bağlı olduğuna inanmaktayız.

Sonuç olarak; yapılan bu çalışmada TMG'li hastalarda tedavi öncesi plazma MDA düzeylerinin sonrasına göre yüksek, homosistein düzeylerinin ise düşük olduğu gösterilmiştir. Homosistein ve MDA düzeylerindeki bu değişimlerin tiroid hormon düzeylerine bağlı olduğu düşünülmektedir. Cerrahi tedaviden sonra plazma homosistein düzeylerinin arttığı; bu artışın önlenmesi ve homosistein metabolizmasının hızlandırılması için folik asit ve vitamin B₁₂'nin bu hastalara verilmesinin faydalı olacağına inanmaktayız. Bunun yanı sıra TMG'li hastalarda serbest oksijen radikallerine bağlı hücrel hasarın azaltılmasında C ve E vitamininin, selenyum gibi antioksidanların ilave olarak da verilmesinin faydalı olacağı düşünülebilir. Bu çalışmanın ileride yapılması düşünülen geniş kapsamlı ayrıntılı çalışmalarla desteklenmesi gerekliliğine inanılmaktadır.

9. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. JAMA 1995; 274: 1049-1057.
10. Miner SE, Evrovski J, Cole DE. Clinical chemistry and molecular biology of homocysteine metabolism: an update. Clin Biochem 1997; 30: 189-201.
11. Brattstrom L, Israelsson B, Tengborn L, Hultberg B. Homocysteine, factor VII, and antithrombin III in subjects with different gene dosage for cystathionine β -synthase. J Inher Metab Dis 1989; 12: 475-482.
12. Upchurch GR, Welch GN, Freedman JE, Loscalzo J. Homocysteine attenuates endothelial glutathione peroxidase and thereby potentiates peroxide-mediated cell injury. Circulation 1995; 92: 1-28.
13. Satoh K. Serum lipid peroxide in cerebro-vascular disorders determined by a new calorimetric method. Clin Chim Acta 1978; 90: 37-43.
14. Vassev K, Olczyk K. ve ark.. Free radical activity and antioxidant defense mechanisms in patients with hyperthyroidism due to Graves disease during therapy. Clin Chim Acta 2000; 300: 107-117.
15. Alıcığüzel Y, Özdem SN, Özdem SS. ve ark. Erythrocyte, plasma and serum antioxidant activities in untreated toxic multinodular goiter patients. Free Radic Biol Med 2001; 30: 665-670.
16. Çıkım G. Koroner kalp hastalarında homosistein ile bazı lipit parametrelerinin karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi, Biyokimya Anabilim Dalı, 2002.
17. Nedrebo BG, Ericsson UB, Nygard O. ve ark. Plasma total homocysteine levels in hyperthyroid and hypothyroid patients. Metabolism 1998; 47: 89-93.
18. Atabek ME, Pirgon O, Erkul I. Plasma homocysteine concentrations in adolescents with subclinical hypothyroidism. J Pediatr Endocrinol Metab. 2003; 16:1245-8.
19. Diekman MJ, van der Put NM, Blom HJ. ve ark. Determinants of changes in plasma homocysteine in hyperthyroidism and hypothyroidism. Clin Endocrinol. 2001; 54:197-204.
20. Demirbas B, Ozkaya M, Cakal E. ve ark. Plasma homocysteine levels in hyperthyroid patients. Endocr J. 2004; 51: 121-125.

Kabul Tarihi:10.01.2005