TAHA EMRE KÖSE

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

İSTANBUL-2014

← Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya (sol yandaki gibi) olacak .

↓

← Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ; Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak

← Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(DOKTORA TEZİ)

İYOT-131 TEDAVİSİ GÖREN TİROİD KANSERİ HASTALARININ İYOT UYGULAMASI ÖNCESİ VE SONRASINDA TÜKÜRÜKTE OKSİDATİF STRES MARKERLARININ İNCELENMESİ

TAHA EMRE KÖSE

DANIŞMAN
PROF. DR. İLKNUR ÖZCAN

AĞIZ, DİŞ VE ÇENE RADYOLOJİSİ ANABİLİM DALI
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE RADYOLOJİSİ DOKTORA PROGRAMI

İSTANBUL-2014

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(DOKTORA TEZİ)

İYOT-131 TEDAVİSİ GÖREN TİROİD KANSERİ HASTALARININ İYOT UYGULAMASI ÖNCESİ VE SONRASINDA TÜKÜRÜKTE OKSİDATİF STRES MARKERLARININ İNCELENMESİ

TAHA EMRE KÖSE

DANIŞMAN
PROF. DR. İLKNUR ÖZCAN

AĞIZ, DİŞ VE ÇENE RADYOLOJİSİ ANABİLİM DALI
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE RADYOLOJİSİ DOKTORA PROGRAMI

İSTANBUL-2014

TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı Doktora Programında Araş.Gör.dt.Taha Emre KÖSE tarafından hazırlanan İyot-131 Tedavisi Gören Tiroid Kanseri Hastalarının İyot Uygulaması Öncesi ve Sonrasında Tükürükte Oksidatif Stres Markerlarının İncelenmesi" başlıklı Doktora tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

08 / 07 / 2014

Tez Sınav Jürisi

Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı)		İmzası
1.Prof.Dr.İlknur ÖZCAN	İ.Ü.Diş Hek.Fak.Ağız Diş ve Çene Rad.A.D.	
2.Prof.Dr.Banu G.KÖSEOĞLU	İ.Ü.Diş Hek.Fak.Ağız Diş Çene Cerrahisi .A.D.	
3.Prof. Dr. Tamer L.ERDEM	Okan Üniv.Diş Hek.Fak.Ağız Diş ve Çene Rad.A.D.	
4. Prof.Dr.Gamze AREN	İ.Ü.Diş Hek.Fak.Pedodonti A.D.	
5.Prof.Dr.Ezel USLU	Cerrahpaşa tıp Fak. Tıbbi Biyokimya A.D.	

v

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Taha Emre Köse



İTHAF

Sevgili Eşim, Annem ve Babama;

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim sürecinde bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum ve tezin her aşamasında sonsuz destek veren Prof. Dr. İlknur Özcan‘a;

Tezin yürütülmesinde desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Ayşe Mudun, Prof. Dr. Tamer Lütfi Erdem ve Prof. Dr. Banu Gürkan Köseoğlu’na;

Tezin klinik ve biyokimyasal analiz aşamalarının gerçekleştirilmesindeki yardımlarından dolayı Araş. Gör. Şule Can Batu ve Dr. Emine Göknur Işık’a;

Beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum arkadaşlarıma ve tüm anabilim dalı çalışanlarına sonsuz destek ve sevgileriyle her zaman yanımda olan canım aileme teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 35840

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....İİİ
İTHAF..... Vİ
TEŞEKKÜR..... Vİİ
İÇİNDEKİLER.....Vİİİ
TABLOLAR LİSTESİ.....X
ŞEKİLLER LİSTESİ..... Xİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ.....Xİİ
ÖZET.....Xİİİ
ABSTRACT..... XİV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....1
2. GENEL BİLGİLER.....3
2.1. Tiroid Bezinin Görevleri.....4
2.2. Tiroid Kanserleri.....5
2.2.1. Papiller Karsinom.....6
2.2.2. Foliküler Karsinom.....7
2.2.3. Az Diferansiye Karsinom.....7
2.2.4. Anaplastik Tiroid Kanseri(ATK).....8
2.2.5. Medüller Tiroid Kanseri.....9
2.3. Tükürük Bezleri.....9
2.4. Sodyum-İyot Simporter Proteini(NIS).....10
2.5. Radyoaktif İyot ve Radyoaktif İyot Tedavisi.....11
2.6. Serbest Radikaller, Antioksidanlar ve Oksidatif Stres.....14
2.7. Tümör Nekroz Faktör Alfa(TNF-α).....17
2.8. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1(IGF-1).....18
2.9. Malondialdehit(MDA).....18
2.10. İleri Oksidasyon Protein Ürünleri(AOPP).....19
2.11. 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG).....20
2.12. Nitrik Oksit(NO).....20
2.13. Sialik Asit.....20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....22

3.1. Hasta Seçimi 22
3.2. Klinik Değerlendirmeler 22
3.2.1. Plak Ölçümü.....22
3.2.2. Modifiye Dişeti Oluğu Kanama İndeksi 22
3.2.3. DMFT indeksi 23
3.2.4. Yatış İşlemleri ve Hastaların Dikkat Etmesi Gereken Hususlar 23
3.3. Biyokimyasal Değerlendirmeler 23
3.3.1. Tükürük Toplanması 23
3.3.2. Tükürükteki TNF-α Değerlerinin Ölçümü.....24
3.3.3. Tükürükteki IGF-1 Değerlerinin Ölçümü 24
3.3.4. Tükürükteki 8-Hidroksi-2'- Deoksiguanozin(8-OHdG) Değerlerinin Ölçümü25
3.3.5. Tükürükteki AOPP Değerlerinin Ölçümü.....25
3.3.6. Tükürükteki MDA Düzeylerinin Ölçümü.....26
3.3.7. Tükürükteki Sialik Asit Düzeylerinin Ölçümü 26
3.3.8. Tükürükteki Nitrik Oksit(NO) Düzeylerinin Ölçümü 27
3.4. Araştırma Planı 27
3.4.1. Çalışma Grubu 27
3.4.2. Klinik İşlemler 27
3.5. İstatistiksel Değerlendirmeler 28
4. BULGULAR.....31
4.1. Tükürük Akış Hızının(TAH) Değerlendirilmesi 32
4.2. MDA Seviyelerinin Değerlendirilmesi 32
4.3. Sialik Asit Seviyelerinin Değerlendirilmesi 33
4.4. TNF-α Seviyelerinin Değerlendirilmesi 34
4.5. IGF-1 Seviyelerinin Değerlendirilmesi.....35
4.6. 8-OHdG Seviyelerinin Değerlendirilmesi 36
4.7. Nitrit/Nitrat Seviyelerinin Değerlendirilmesi 37
4.8. AOPP Seviyelerinin Değerlendirilmesi 37
5. TARTIŞMA 41
KAYNAKLAR 47
FORMLAR 58
ETİK KURUL KARARI 59
ÖZGEÇMİŞ 60

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Çeşitli reaktif oksijen ve nitrojen türevleri ve sembolleri 17

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Tiroid Bezinin Anatomisi 4
Şekil 2-2: Tiroid Folikülü 4
Şekil 2-3: Foliküler Hücre Kaynaklı Kanserlerin Şematik Gösterimi 6
Şekil 3-1: Çalışma grubu için araştırma planı 29
Şekil 3-2: Araştırmada kullanılan indeks ve ölçüm formu 30

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

MDA:	Malondialdehit
NO:	Nitrik Oksit
ATK:	Anaplastik Tiroid Kanseri
NIS:	Sodyum-iyot simporter
TSH:	Tiroid Stimülan Hormon
TNF-α:	Tümör Nekroz Faktör Alfa
IGF-1:	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1
8-OHdG:	8-hidroksi-2'- deoksiguanozin
NOS:	Nitrik Oksit Sentetaz
hTNF- α:	Human Tümör Nekroz Faktör Alfa
hIGF:	Human İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
AOPP:	İleri Oksidasyon Protein Ürünleri
SA:	Sialik Asit
TAH:	Tükürük Akış Hızı

ÖZET

Köse, T.E. (2014). İyot-131 Tedavisi Gören Tiroid Kanseri Hastalarının İyot Uygulaması Öncesi ve Sonrasında Tükürükte Oksidatif Stres Markerlarının İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Tüm kanserlerin %2'sini, tüm endokrin sistemi kanserlerinin %95'ini oluşturan tiroid kanserleri en sık görülen endokrin sistem kanseridir. Diferansiye tiroid kanseri tedavisinde total veya parsiyel tiroidektomiyi takiben, iyot-131 ablasyon tedavisi yapılmaktadır. Radyoaktif iyot-131 tükürük bezleri tarafından da tutulur, bu durum tükürük bezlerinde akut ve kronik inflamatuar değişikliklere neden olur. Çalışmamızın amacı, iyot-131 uygulaması öncesi ve sonrası tükürükteki oksidatif stres markerlarının incelenmesi ve tükürük bezlerinde meydana gelen erken dönemdeki hasarın daha iyi anlaşılmasını sağlamaktır. Çalışmamızda papiller tiroid kanseri nedeniyle, total veya parsiyel tiroidektomi sonrası iyot-131 uygulaması kararlaştırılmış 20 hastanın iyot-131 alımı öncesi, iyot-131 alımı sonrası 2. ve 7. günde tükürük örnekleri alınmıştır. Kontrol grubu olarak da, aynı yaş aralığında bulunan 15 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmamızda tükürük akış hızı, MDA, siyalik asit, TNF- α, 8-OHdG değerlerinde kontrol ve iyot-131 alan grup arasında ve iyot-131 alan hastaların birinci, ikinci ve üçüncü örnekleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışma grubunun ikinci ve üçüncü örneklerindeki IGF-1 seviyesi, birinci örneğe göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Çalışma grubunun nitrit/nitrat ortalaması, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler : Oksidatif stres, tükürük, radyoaktif iyot, tiroid kanseri, oksidatif hasar

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 35840

ABSTRACT

Köse, T.E. (2014). Assesment of Salivary Oxidative Stress Markers Before and After Iodine Application at Thyroid Cancer Patients Who Take Iodione-131 Treatment. İstanbul University, Institute of Health Science, Oral and Maxillofacial Radiology. İstanbul.

Thyroid cancer is the most common endocrine system cancer which account for %95 of endocrine system cancers and %2 of all cancers. After total/partial thyroidectomy, I-131 ablation therapy is performed for differentiated thyroid cancer. Radioactive iodine-131 is also taken by the salivary glands and this leads to acute and chronic inflammatory changes. The aim of the study is to provide a better understanding for acute oxidative damage at salivary glands after I-131 usage at early stage. 20 patients who were operated partial/total thyroidectomy for papillary thyroid carcinoma and indicated for I-131 administration included in this study. Saliva samples collected before I-131 administration, and after 2. and 7. day of I-131 administration. 15 patients at same age range included in the study for control group. In our study, salivary flow rate, MDA, sialic acid, TNF-α, 8-OHdG values of the patients did not show a statistically significant change at first, second and third examples. Also there were no statistically significant difference was between study and control group. It was found that study group's second and third samples' IGF-1 levels were significantly higher than the first sample. Mean values for nitrite/nitrate levels for study group were significantly higher than the controls.

Key Words: Oxidative stress, saliva, radioactive iodine, thyroid cancer, oxidative damage

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. 35840

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid karsinomları en sık görülen endokrin sistem kanseri olup, tüm kanserlerin %2'sini, tüm endokrin sistem kanserlerinin ise %95'ini oluşturur (1). Tiroid kanseri hastalarında parsiyel veya total tiroidektomiyi takiben, radyoaktif iyot-131(I-131) tedavisi yapılmaktadır (2).

Tükürük bezlerinin parenkimal ve duktal hücrelerinde sodyum/iyot simporter taşıyıcı proteini(NIS) bulunmakta olup, bu nedenle uygulanan radyoaktif iyodun %24'ü tükürükten kaybedilir. Tükürükteki iyot-131'in konsantrasyonu, plazmadaki seviyenin 20 ila 100 katı arasında değişir. Tükürük bezlerinde meydana gelen tutulum neticesinde bu bölgeler radyasyona maruz kalır, akut ve kronik inflamatuar değişiklikler olur (3). Akut dönemde sialoadenit, kronik dönemde ise kserestomi en sık görülen yan etkiler arasında olup, bu etkilerin yanında tat kaybı, fasiyal paralizi, kandidiazis, stomatitis görülebilir (4,5). Aynı zamanda bazı araştırmacılar tarafından, iyot-131 tedavisi sonrasında tükürük bezi neoplazmalarının arttığı yönünde yayınlar da vardır. Bu tip yan etkilerden korunmak için, iyot-131 alımı sonrasında hastalara sakız çiğneme, ekşi şeker kullanımı, iyi hidratasyon gibi tükürük akışını arttıran ve bu sayede tükürük bezlerinde tutulan iyodun daha hızlı atılmasını sağlayan yöntemler önerilmektedir (5).

Oksidatif stres, reaktif oksijen ürünleri ile antioksidan defans sistemleri arasındaki hassas dengenin bozulmasının bir sonucu olup, radyasyona veya diğer genotoksik ajanlara maruz kalmayla ortaya çıkabilir (6). Çoğu oksijen kaynaklı serbest radikal kararsız, kısa ömürlü ve yüksek derecede reaktiftir, bunun neticeside reaktif oksijen ürünleri lipidler, proteinler ve hatta DNA'da değişimlere neden olarak hücre sağlığını ve yaşamını etkiler (7).

Lipit peroksidasyonu, serbest radikallerin hücre hasarına neden olduğunu göstermek için kullanılan bir parametredir. Biyolojik membranları etkilemesinden dolayı membran fonksiyonunda bozulma, çeşitli iyonların permeabilitesinde artış, membrana bağlı reseptör ve enzimlerin inaktivasyonu gibi durumlara neden olur (7). Malondialdehit(MDA), lipit peroksidasyonunu incelemek için en çok kullanılan göstergelerden biridir (8).

İleri oksidasyon protein ürünleri oksidatif stresin ve nötrofil aktivasyonun bir belirteci olduğu gibi, aynı zamanda inflamatuar mediatör olarak da görev görür (9,10).

Nitrik oksitin(NO), oksidatif strese bağlı olarak oluşan apoptozda bir modülatör olarak görev aldığı kanıtlanmıştır. Nitrik oksitin, tükürük bezlerinin foksiyonunun kontrolünde görevi olduğu, aynı zamanda sekresyon ve kan akımının düzenlenmesinde de nörotransmiter olarak görev aldığı öne sürülmüştür. Radyasyona maruz kalmanın tükürük bezi dokusunda, nitrik oksit seviyesini arttırdığı görüldüğü gibi, aynı zamanda nitrik oksidin tükürük bezi hastalıklarında inflamatuvar bir mediatör olduğu da gösterilmiştir (11).

I-131 tedavisinin kronik dönemdeki etkilerinin değerlendirilmesi konusunda çalışmalar olmakla birlikte, erken dönemde oluşturduğu oksidatif hasar konusunda fazla çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın amacı, radyoaktif iyot-131 tedavisi gören hastaların tükürük bezlerinde erken dönemde meydana gelen lipit, protein ve DNA üzerine oksidatif hasarın etkilerinin saptanarak, bu hasta grubunda erken dönemde tükürük akış hızı ölçümü ile tükürük akışının etkilenme derecesini değerlendirmektir. Değerlendirmeler sonucunda, iyot-131'in tükürük bezlerine erken dönemdeki etkilerinin anlaşılmasına dikkat çekilmesi ve bu hasarın önlenmesi konusunda yapılabilecek çalışmalara baz teşkil ederek, literatüre katkı yapılması planlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

Tiroid bezi 16. yüzyılda Andreas Vesalius tarafından tarif edilmiş, 1656 yılında Thomas Wharton tarafından larenks üzerinde bir kalkan gibi konumlandığı için "*glandula thyreoidea"* olarak isimlendirilmiştir(Yunancada: thyr – kalkan, eiodos –görünüm)(12).

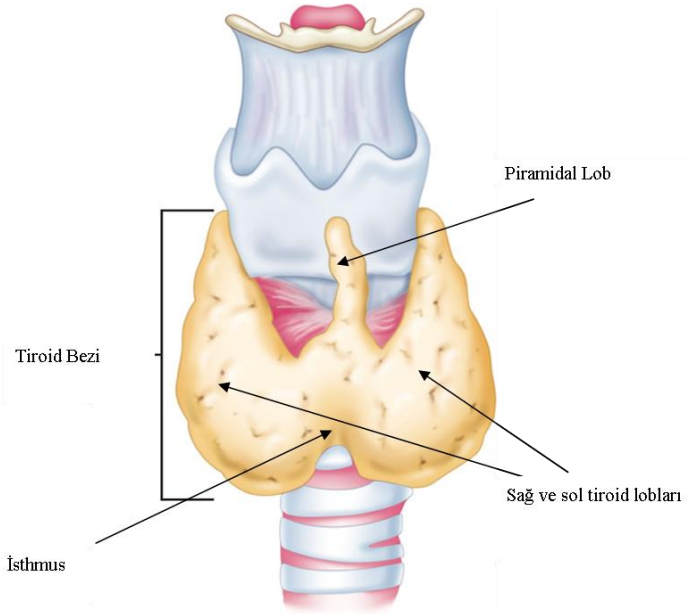
Tiroid bezi 10-20 gr ağırlığında, genellikle iki lobdan oluşan ve her bir lobu yaklaşık 5 cm uzunluğunda, 2,5 cm genişliğinde ve 1,5 cm derinliğinde olan, normalde üst torakal açıklık(süperior thoracic aperture) seviyesinde boynun ön bölgesinde konumlanmış kırmızı ve yumuşak bir dokudur (13,14,15). Omurganın C5-T1 seviyesinde, trakeanın önünde ve larinksin altında lokalize olup, çoğu kişide iki lateral lob ve bu lobları önde birleştiren isthmus olsa da, yaklaşık %50 vakada tiroglossal kanalın distal sonunun artığı olarak kalmış bir piramidal loba da rastlanılabilir (14,15).

Tiroid bezi embriyoda ilk gelişmeye başlayan endokrin organdır, gestasyonun 3. haftasında gelişimine başlayıp 11. haftasında gelişimini tamamlar. Embriyolojik olarak 2. ve 3. faringeal ark seviyesinde, primordial farenksin endodermal türevlerinden tiroglossal kanaldan gelişir (16,17). Aşağıya doğru inerek kaudal sonu ikiye ayrılır. Tiroid lobları ile isthmus gelişirerek, sefalik son dejenere olur. Farengeal endoderm foliküler hücrelerin gelişeceği tiroid bezi endodermik hücrelerinden ayrılır. Tiroid bezinde foliküller arasındaki alanda yer alan C hücreleri, 4. ve 5. faringeal kesenin kaudo-faringeal endoderm/kompleksinden gelişir. Tiroid bezinin agenezi ise, %5-10 arası olarak bildirilmiştir (16).

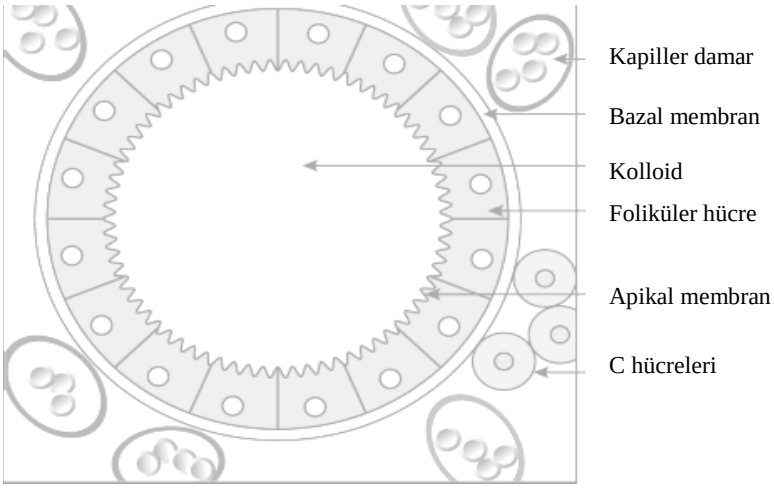
Tiroid dokusu, embriyolojik foreguttan(primitif ön barsak) gelişen foliküler hücreleri ve nöral krestten gelişen C hücrelerini içerir (14). Tiroidin %1'inden daha azını oluşturan C hücreleri kalsitonin, %70'inin oluşturan foliküler hücreler ise tiroid hormonlarını salgılar (13,14).

Tiroid bezi vücutta en iyi vaskülarize olan dokulardan biri olup, kanlanması inferior ve süperior tiroid arteri yolu ile olur.(12)

Tiroid bezindeki foliküller T3 ve T4 sentezinin meydana geldiği bölgelerdir. Foliküller, folikül lümeninin etrafında tek sıra halinde dizilmiş epitel hücrelerinden oluşur (Şekil 2-2)(12). Lümenin içerisinde ise foliküler hücreler tarafından salgılanan kolloid bulunur. Kolloidin büyük bölümü tiroglobulindir (18). Tiroglobulin, T3 ve T4 senteziyle birlikte, bu hormonların ve iyodun depolanmasında görev alır (12).



Şekil 2-1: Tiroid Bezinin Anatomisi



Şekil 2-2: Tiroid Folikülü (12)

2.1. Tiroid Bezinin Görevleri

Tiroid bezindeki foliküler hücreler T3(triiyodotironin) ve T4(tiroksin) olarak iki ayrı hormon sentezler. T3 metabolik aktif form, T4 ise tiroid hormonunun depo ve taşınması için olan formudur (14). Normalde tiroid bezi, günlük olarak 90 µg T4 sentezler. Günlük T3 üretimi 30 µg olup, bunun küçük bir bölümü doğrudan tiroid bezi tarafından sentezlenir (12). Geri kalan kısmı ise iskelet kasları, karaciğer, beyin ve diğer organlarda gerçekleşen T4'ün T3'e çevrimi ile olur (14). Tiroid hormonları, plazmada serbest olarak veya plazma proteinlerine bağlı olarak bulunur (19).

Tiroid bezinden salgılanan T4 prohormon, T3 ise metabolik olarak aktif formdur(20).

T4 ve T3 hormonları hücre içine girdikten sonra T4, deiyonizasyon yoluyla T3'e çevrilir. T3 hücre çekirdeği içerisine girerek, bu bölgede bulunan ve T3'e T4'e nazaran 40 kat daha fazla afinite gösteren reseptörlere bağlanır (12).

T3 hedef hücreler üzerinde genomik(protein sentezi vb) ve nongenomik(hücre membranı ve mitokondri üzerine etkileri) olmak üzere iki ayrı etkiye sebep olur (12). Tiroid hormonları kardiyovasküler sistem, sinir sistemi, immün sistem ve üreme sisteminin gelişiminde ve fonksiyonunda görev alır (20).

Tiroid hormonunun artışı, genel metabolizma hızının, hücrelerdeki mitokondrilerin sayısının ve hücre membranında aktif iyon transportunun artmasına ve mitokondrilerin büyümesine sebep olur. Tiroid hormonları, yaşamın ilk yıllarında beyinin büyüme ve gelişmesinde görev alır.

Tiroid hormonlarının artması, karbonhidrat metabolizmasını stimüle eder. Plazmada serbest yağ asitleri artar. Kolesterol, fosfolipid ve trigliserit seviyesi azalır.

Tiroid hormonları, kalp debisi ve hızı üzerine de etki gösterir. Tiroid hormonunun artması bu değerleri yükseltir (18).

Tiroid bezi tarafından salgılanan bir diğer hormon kalsitonin olup, foliküller arasında yerleşim gösteren parafoliküler C hücreleri tarafından salgılanır (14). Kalsitonin kan kalsiyum iyonu konsantrasyonunu düşürür, fakat erişkinde kalsitoninin bu etkisi çok zayıf olup, mekanizma kalsitoninin reseptör down regülasyonuna bağlıdır. Kalsitonin medüller tiroid karsinomu için, ana tümör belirteci olarak kullanılır (14,18).

2.2. Tiroid Kanserleri

Tiroid nodülleri iyodun yeterli olduğu bölgelerde yaşayan toplumlarda yaklaşık olarak kadınların %5'inde ve erkeklerin %1'inde görülür (21). Görülme sıklıkları yaş, iyonize radyasyona maruz kalma, genetik yatkınlık ve iyot eksikliği gibi nedenlerden etkilenir, bu durumlar arttıkça kanser riski de artar. Tiroid nodülleri, nadir olarak tiroid disfonksiyonu veya bulundukları bölgede baskıya bağlı semptomlar oluşturabilirler(22). Asıl klinik önemleri ise, bu nodüllerin %5-15'inin tiroid kanseri olmalarıdır (21).

Tiroid kanseri en sık görülen endokrin malinitedir, kadınlarda erkeklere oranla 3 kat daha sık görülür (13,23). Kadınlarda görülme sıklığının fazla olmasının nedeni bilinmemektedir. Kadınlarda 45-49, erkeklerde ise 65-69 yaş arasında daha sık rastlanır, 15-29 yaş arası yaş grubunda teşhis edilen malinitelerin ise, %10'unu oluşturur(23).

Tiroid tümörleri Dünya Sağlık Örgütü tarafından aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır: (24)

1.Papiller Karsinom

2.Foliküler Karsinom

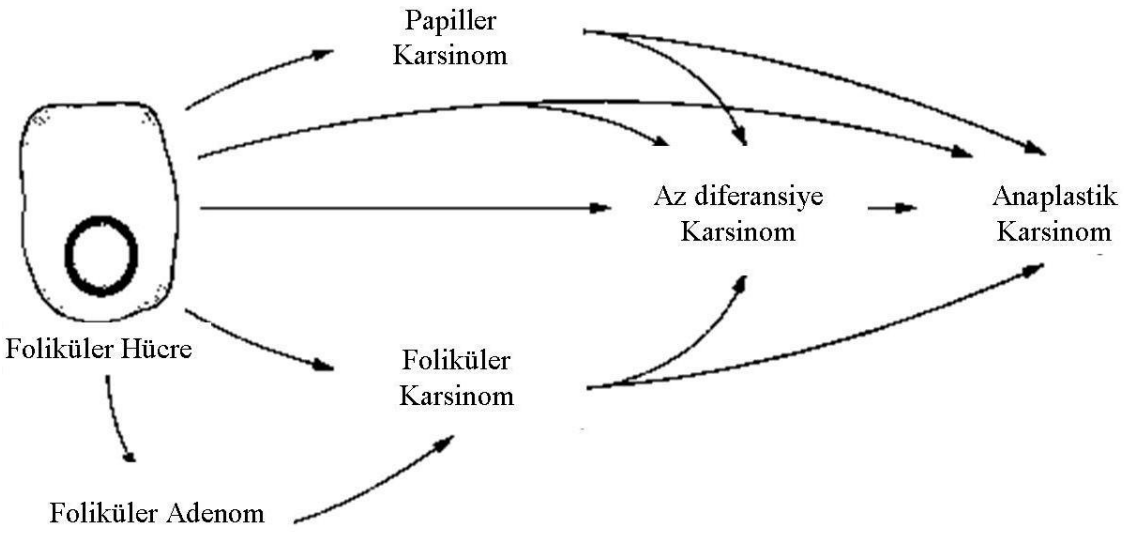
3.Az Diferansiye Karsinom

4.Diferansiye olmayan(anaplastik) Karsinom

5.Medüller Tiroid Karsinomu

6.Foliküler Adenom

Papiller ve foliküler kanser tipleri tüm tiroid kanserlerinin %90'ını oluşturur ve diferansiye tiroid karsinomu olarak adlandırılır (21).



Şekil 2-3: Foliküler Hücre Kaynaklı Kanserlerin Şematik Gösterimi (25)

2.2.1. Papiller Karsinom

Papiller karsinom, tiroid kanserlerinin çoğunluğunu oluşturur. İyot açısından yeterli veya fazla olan bölgelerde tiroid malinitelerinin %80-85'ini oluşturur (26).

Yavaş büyüyen, asemptomatik tiroid kitleleri olarak belirti verir (27). En sık olarak üç ila beşinci dekat arasında ve kadınlarda görülür. Kadın/erkek görülme oranı 2/1 ila 4/1 arasında rapor edilmiştir (26).

Papiller tiroid kanserinin etyolojisinde çevresel, genetik ve hormonal faktörler vardır. Radyasyonun papiller tiroid kanseri için, genotoksik bir etken olduğu gösterilmiştir. Papiller tiroid kanseri, genellikle radyoaktif iyot taramasında soğuk bir alan olarak görülür (28).

Papiller tiroid karsinomlarının çeşitli histolojik varyantları bulunur. En sık görülenler foliküler varyant, insular, kolumnar, uzun hücreli, diffüz sklerozan tip ve multisentrik papiller tiroid karsinomudur (29). Varyantlardan bazılarının kötü prognozla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Özellikle diffüz sklerozan, yüksek hücreli ve kolumnar hücreli tipleri kötü prognoza sahiptir (30). Lenf nodlarına metastaz sık olsa da, uzak metastaz yapması nadirdir (27).

2.2.2. Foliküler Karsinom

Foliküler tiroid kanseri, iyot açısından yeterli bölgelerde tüm tiroid kanserlerinin yaklaşık %11'ini, iyot açısından yetersiz bölgelerde ise %25 ila 40'ını oluşturur. En sık olarak 6. dekatta görülür. Kadınlarda, erkeklerden daha sıktır (31).

Tiroidin foliküler epitelinden kaynak alırlar.(12) Papiller tiroid kanserinden daha sık uzak metastaz yaparlar (32). Genellikle hematojen yolla yayılan foliküler karsinom teşhis edildiğinde, vakaların %10-15'nde sistemik metastaz, %10'undan azında ise lenf nodu metastazı görülür. Metastaz durumu, sağ kalım oranını etkiler. Metastaz olmayan hastalarda 10 yıllık sağ kalım oranı %85 iken, uzak metastazı bulunan hastalarda bu oran, 5 yıllık sağ kalımda %38-50 arasıdır (31).

Histolojik ve prognostik olarak D'Avanzo ve arkadaşları foliküler kanseri minimal invaziv folliküler karsinom, orta derecede invaziv foliküler karsinom ve yaygın invaziv foliküler karsinom olarak 3 gruba ayırmıştır. 5 yıllık sağ kalımı minimal invaziv tipte %98, orta derece invaziv tipte %80, yaygın invaziv tipte ise %38 bildirmişlerdir(32).

2.2.3. Az Diferansiye Karsinom

Uzun yıllar boyunca foliküler hücrelerden kaynak alan tiroid kanserleri, diferansiye tiroid kanserleri(papiller ve foliküler) ve diferansiye olmayan kanserler

olarak sınıflandırılırken, az diferansiye tiroid kanseri ayrı bir patolojik oluşum olarak 2004 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün tiroid tümörleri sınıflamasına girmiştir (33).

Az diferasiye tiroid kanserleri agresif, biyolojik ve morfolojik olarak iyi diferansiye tiroid kanserleri ile anaplastik tipteki tiroid kanserleri arasında yerleşim gösteren, sıklıkla ölümcül olan bir tiptir. Bir veya birden çok, sert, tiroid parankimine infiltrasyon gösteren düzensiz sınırları olan beyaz nodüller şeklinde gelişirler (34).

Az diferansiye tiroid kanserleri radyoiyodin sintigrafisinde, soğuk alan olarak görülür, hızlı büyür, vakaların %30'unda bölgesel lenf nodu tutulumuna rastlanılır. Kadın/erkek görülme oranı 2.1-2.5/1 olup, ortalama görülme yaşı 56'dır (34,35).

Az diferansiye tiroid kanserleri, ileri yaşlarda teşhis edilir. Teşhis edildiğinde ekstratiroidal uzanımı, lenf nodu metastazı ve uzak metastazlar görülür. Bu kanser tipinde tekrarlama sıktır, prognoz kötüdür (36).

2.2.4. Anaplastik Tiroid Kanseri(ATK)

Tiroid kanserlerinin %5-15 ini oluşturan anaplastik tiroid kanseri(ATK), diferansiye tiroid kanserlerinin aksine en agresif seyirli malinitelerden biridir. ATK prognozu; yaş, tümörün büyüklüğü, akut semptomların varlığı, uzak metastaz varlığı gibi pek çok duruma bağlıdır (37).

Genellikle, teşhis sonrası sağ kalım süresi 6 ay kadardır (38). 5 yıllık sağ kalım oranı ise %1 ila %7.1 arasındadır (37). Anaplastik tiroid kanserlerinin çoğu, bir nodüler guatrdan veya bir diferansiye tiroid kanserinden kaynak alarak gelişir (38). Oldukça agresif olan bu kanser tipinde erken dönemlerde lenf nodlarında ve komşu organlarda tutulum görülür, hastaların %20-50sinde ise özellikle akciğer, kemikler, beyin ve karaciğer olmak üzere uzak metastazlar vardır (37).

Genellikle ileri yaşlarda görülür, 7. dekatta sıktır. İnsidansı milyonda 1-2'dir, fakat bu oran özellikle endemik guatr görülen bölgelerde daha yüksektir. Erkek kadın oranı 1:1.5'tir (37).

ATK, klinik olarak en sık uzun süren guatr hikayesi sonrasında, hızlı büyüyen boyunda kitle olarak görülür. Hastaların üçte birinde boyun ağrısı vardır. Kitlenin yaptığı baskıya bağlı olarak ses kısıklığı, dispne, öksürük, disfaji sıklıkla görülür (37).

Çalışmalar ATK'nin p53 gen mutasyonu ile olan ilişkisini de ortaya koymuştur. p53 geninin, hücresel proliferasyon üzerine olan baskılayıcı etkisinin ortadan kalkmasıyla gelişebileceği düşünülmektedir (38).

ATK tedavisinde cerrahi, radyoterapi veya kemoterapi tek olarak kullanıldıklarında nadir olarak başarı gösterir, bu tedavilerin kombine kullanımı başarı şansını arttırır. ATK oldukça invaziv olduğu için, cerrahi olarak genellikle tam olarak çıkartılamaz (38). ATK iyot tutmadığı için, radyoaktif iyot ablasyon terapisi bu kanser grubunda yararlı değildir. Eksternal radyoterapi uygulamaları lokal kontrol için etkinlik sağlayabilir (37).

2.2.5. Medüller Tiroid Kanseri

Medüller tiroid kanseri, tüm tiroid malinitelerinin %3-10'unu oluşturur. Tiroid malinitelerine bağlı ölümlerin, %13'ünden sorumludur (39). Hastaların %25'inde otozomal dominant germ hattı mutasyonu vardır, kalan %75 hastada ise, hastalık sporadik olarak ortaya çıkar (40).

Kalıtsal medüller kanser tipinde, makroskopik hastalık oluşmadan genetik testler ile teşhis koymak mümkündür. Sporadik tipinde ise, genellikle asemptomatik seyreder(40). Yüksek serum kalsitonin seviyesi, bu kanser tipi için, ayırıcı bir özelliktir(39). Serum kalsitonin seviyesi ve karsinoembriyonik antijen(CEA) tanı ve takip için kullanılan markerlardır (40).

Medüller tiroid kanseri olan hastalarda, cerrahi ana tedavi seçeneğidir. Postoperatif radyoaktif iyot tedavisi bu kanser tipinde, kanser hücrelerinin kaynak aldığı C hücrelerinin iyot tutmamasından ötürü etkisizdir. 10 yıllık sağ kalım oranı hastalığın sadece bölgesel kaldığı durumda %76, metastaz yaptığı durumlarda ise %40 olarak bildirilmektedir (40).

2.3. Tükürük Bezleri

Tükürük bezleri major ve minör olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Parotis, submandibular ve sublingual tükürük bezleri major tükürük bezlerini oluştururlar. Ağız içerisinde binlerce minör tükürük bezi var olup, bunlar anatomik lokasyonlarına göre isimlendirilirler (41).

Parotis bezi salgısı, Stenon kanalı aracılığıyla üst birinci molarların vestibülünde yanak bölgesine açılır. Sublingual tükürük bezi ise, ağız tabanına kısa kanallar

vasıtasıyla(Rivinus kanalları) açılır. Rivinus kanallarından en büyüğü, Bartolin kanalı olarak isimlendirilir. Submandibular tükürük bezi ise, lingual frenulumun her iki yanına açılan Wharton kanalı ile salgısını ağız içerisinde boşaltır. Minör tükürük bezleri mukoza yüzeyinin hemen altında konumlanmış olup, salgılarını ağız içerisine kısa kanalları vasıtası ile boşaltırlar (41).

Tükürük akışı tat ve çiğneme fonksiyonları ile artar. Dinlenme durumunda çoğu erişkinde yaklaşık olarak 0.5 ml/dk hızındadır. Uyku halinde, tükürük akış hızını ayarlayan ve uyaran merkezlerden gelen sinyaller düşerek, tükürük akışı yaklaşık 0.1 ml/dk olur (42). Tükürük bezlerinden salgılanan günlük tükürük miktarı ise, 0.5-1 litre arasındadır (43).

Parotisten salgılanan tükürük miktarı, uyarılmış akımdaki oranın %60'ını karşılarken, uyarılmamış durumlarda küçük bir bölümünü oluşturur. Parotis salgısı seröz özellikli, amilazdan ve prolinden zengin proteinlerden fazlaca bulundurur.

Tükürük bezleri, parasempatik ve sempatik sinirler tarafından innerve edilirler. Vücudun diğer bölgelerindekinin aksine, antagonist olarak değil, birlikte çalışırlar. Parasempatik sinirler akış hızını arttırarak, düşük protein içerikli bir tükürük oluşmasına neden olurken, sempatik sinirler düşük akış hızı ve yüksek protein içerikli tükürük oluşmasını sağlar (42).

Tükürüğün oluşumunda iki bölüm vardır. İlk aşamada tükürük bezi hücrelerinin asiner uçları isotonik plazma benzeri ve NaCI'den zengin primer tükürüğü sentezler. Bu sıvı kanal içerisinde akarken, ikinci aşamada NaCI'nin büyük bir kısmı reabsorbe edilerek, K^+ sentezlenir (43).

Tükürük ağız içerisinde kayganlaştırıcı, iyon rezarvuarı, temizleme solüsyonu ve tamponlayıcı olarak görev alır (44).

2.4. Sodyum-İyot Simporter Proteini(NIS)

İnorganik iyot, tiroid bezinin folikül hücrelerinin bazolateral membranında yerleşmiş sodyum-iyodür simporteri ile hücre içine alınır. NIS sayesinde tiroid foliküler hücrelerindeki iyot konsantrasyonu plazmaya göre 20-40 kat daha fazla olur (45). Tiroid bezinin bu özelliği nedeniyle, radyoaktif iyodun tiroid kanseri gibi rahatsızlıklarda tedavi ve teşhis için kullanımına olanak sağlamakta olup, ilgili pompanın aktivitesi tiroid stimülan hormonun (TSH) yükselmesi ile artar, iyot konsantrasyonunun artması

ile azalır (45,46). Tükürük bezi, mide mukozası, plasenta, meme bezleri ve bu dokuların tümörleri de NIS eksprese ederler, fakat bu dokulardaki taşıyıcılar tiroid dokusundakilerin aksine TSH tarafından etkilenmezler (45). Nazofarenks, lakrimal bezler, kolon mukozası, pankreas, timus da NIS proteini vasıtasıyla iyodür biriktirme kapasitesine sahiptir (46). Bu pompanın aktivitesi plazma iyodür konsantrasyonu ile ters olarak çalışır (45).

İyodürün tükürük bezi de dahil olmak üzere, tiroid bezi dışındaki dokulardaki görevi tam olarak bilinmemektedir (46).

Tükürük bezlerinin iyot tutma özelliklerinden dolayı, tiroid kanseri tedavisinde kullanılan radyoaktif iyodun neden olduğu hasarlara açık olduğu görülür. Radyoaktif iyot tedavisi gören çoğu hastada rekürrent sialoadenit, kalıcı kserestomi, diş çürüğüne ve periodontal hastalıklara eğilim görülür (46).

2.5. Radyoaktif İyot ve Radyoaktif İyot Tedavisi

Bazı elementlerin kararsız çekirdeklerinin spontan olarak hızlandırılmış parçacıklar veya radyasyon fotonları yaymasına radyoaktivite denir. Bu süreç esnasında atom çekirdeği enerji kaybederek, bazı diğer elementlere dönüşür, bu spontan nükleer değişime ise radyoaktif bozunma denir (47).

İzotop, aynı atom numarasına sahip, fakat farklı atom ağırlığına sahip elementlerdir. Kararsız çekirdekler fazla enerjiye sahip olup, kararlı hale geçmek için fazla enerjisini dışarıya verir. Bu tip izotoplara, radyoaktif izotop veya radyoizotop denir. Radyoaktif izotop kimyasal ve metabolik olarak kararlı element ile aynı özellikleri gösterse de, radyasyon salınımı yapar. Bu özelliği, I^{131}'deki gibi, çeşitli dokuları yok etmede kullanılabilir (48).

Diyet ile alınan iyodun taşınması, moleküler formda ise iyot kolaylaştırılmış difüzyonla, iyodür formunda ise gastrik mukozada bulunan NIS taşıyıcı proteini ile olur. Bu protein en fazla tiroid ve laktasyon dönemindeki meme dokularındadır. NIS tükürük bezleri, mide, serviks gibi dokularda da bulunur (45, 49). Bu pompanın etkisi TSH ile artar, plazma iyodür konsantrasyonu arttığında ise azalır (45).

I-131, doğal tellürün nükleer reaktörde nötron bombardımanına maruz kalması ile üretilir, sonuçta beta ışıması yayımı yoluyla, ksenon 131'e bozunur (50). Radyoaktif

iyot-131 negatif beta (β^-) ve gama (γ) ışımaları yapmaktadır. β^- ışıması tedavi için, gamma ışıması teşhis için kullanılmaktadır (51).

Rekürrent veya metastatik tiroid kanseri hastalarındaki NIS ekspresyonunun tespiti ve radyoaktif iyot tedavisinden yarar sağlayacak hastanın seçimi için radyoiyodin ile tüm vücut sintigrafisi yapılır (50). Radyoaktif iyot-131'in fiziksel yarı ömrü 8.04 gün, tiroid içerisinde olduğunda biyolojik yarı ömrü 120 gün, vücut içerisindeki efektif yarı ömrü ise 7.6 gündür. İyot-131'in yaydığı β^- ışımalarının %89.3'ü 606 keV, γ ışımalarının %81.2'si, 364 keV'tur. İyot-131'den yayılan β^- ışımalarının, yumuşak dokuya penetrasyon kabiliyeti 1 mm kadardır (51).

İyot-131, hipertiroidi ve diferansiye tiroid kanseri tedavilerinde kullanılmaktadır. Kullanımın avantajları olarak iyi tolere edilmesi, uygulama kolaylığı, güvenlik ve tedavinin etkinliği gösterilebilir (51). Radyoiyodin tedavisi tiroid kanseri tedavisinde kullanılmasına rağmen, NIS ekspresyonu özelliğini kaybetmiş ve radyoiyodini tutmayan zayıf diferansiye ve diferansiye olmayan kanserlerde etkisizdir(52).

Tiroid kanseri hastalarında, total veya parsiyel tiroidektomiyi takiben uygulanan radyoaktif iyot-131 terapisi yaygın olarak kullanılmaktadır. Tedavide amaç, iyot-131 ile rezidüel olarak mikroskopik veya makroskopik olarak boyunda veya uzak metastaz alanlarında kalan tümör hücrelerinin ablasyonudur. Ablasyon sırasında, diğer dokuların etkilenmemesi istenir (2). Tükürük bezlerinin de iyodu tutması nedeniyle, radyoaktif iyot tedavisinde tükürük bezinde de radyasyona bağlı hasarlar oluşmaktadır (5).

Tiroid kanseri hastalarında, tiroid hormon tedavisinin kesilmesi ile birlikte endojen TSH'ın pitüiter bezden salgılanmasının artması sonucu, serum TSH seviyesinin yükselmesi, NIS'i stimüle eder. Hastanın tiroid hormon replasmanının kesilmesi ile ortaya çıkan hipotiroidizmden dolayı, I^{131}'in böbrekten atılması azalmakta olup, bu yolla radyoaktif iyodun retansiyonu artarak hedef hücreler üzerine etkisi artabilir. Ortaya çıkan hipotiroidi durumu halsizlik, güçsüzlük, duygu durum bozukluklarına yol açabilir. İleri evre kanser hastalarında ise, kalp yetmezliği ve böbrek yetmezliği gibi durumlara neden olabilir. Rekombinant TSH kullanımı ile, tiroid hormon replasmanının kesilmesine gerek kalmamaktadır. Hipotiroidiye bağlı yan etkiler olmadan, TSH'ın yükselmesi sağlanmaktadır (49).

İyot-131 ablasyonu ve tedavisi için hasta seçim kriterlerine baktığımızda önerilen hasta grupları aşağıdaki gibidir;

-Histolojik olarak diferansiye tiroid kanseri olduğu kanıtlanmış hastaya, cerrahiyi takiben(subtotal tiroidektomi uygulanan vakalarda TSH ve iyot-131 uptake düzeyine bakılarak, ikinci bir cerrahiye veya ikinci operasyon yapılamayan vakalarda I-131 ablasyonuna karar verilir),

-Cerrahi olarak primer tümörün tam olarak çıkarılamadığı, boyun ve uzak metastazı olan hastalarda TSH düzeyine bakılmaksızın,

-Tümör çapı 1 cm'den küçük, soliter ve noninvaziv papiller kanserli ve minimal invaziv folliküler kanserli hastalar dışında radyoiyot uptake'i >%0.5 olan tüm hastalar,

-Primer tümör cerrahi operasyon ile çıkarılamıyorsa,

-40-45 yaş üzerindeki hastalarda tümör büyüklüğüne bakılmaksızın,

-Diferansiyasyon derecesi düşük tiroid kanseri hastalarında, tümörün boyutuna bakılmaksızın iyot-131 tedavisi uygulanabilir.

İyot-131 tedavisinde kesin kontrendikasyon gebeliktir (53).

İyot-131'in tükürük bezlerindeki konsantrasyonun, plazmadakine oranla 30-40 kat fazla olduğu ve tiroid kanseri tedavisinde uygulanan iyot-131'in , %24'ünün tükürük yolu ile kaybedildiği gösterilmiştir (5,54). Radyoaktif iyodun yoğunlaşma sürecinde tükürük bezleri radyasyona maruz kalmakta ve bu olaydan etkilenmektedirler. İyot-131'in tükürük içerisine taşınmasında tüm tükürük bezleri görev almasına rağmen, en çok etkilenen bez, en aktif olması ve seröz hücrelerinin daha duyarlı olması nedeniyle parotis bezidir. Tükürük bezlerinde meydana gelen hasar neticesinde, parotis tükürüğünde yükselmiş protein, sodyum, klorid değerleri ve düşük fosfat seviyesi görülür. Bu durumun nedeni, radyasyonun tükürük bezindeki damarlarda epitelyal hasar oluşturması, kapiller geçirgenliğin artışı, intralobüler kanalların filtreleme özelliklerini kaybetmesidir. Oluşan bu değişimlerin derecesi uygulanan doza bağlıdır (5).

Radyoaktif iyot tedavisinde, hastaların %30'unda kserestomi, tükürük bezlerinde şişme ve ağrı, göz kuruluğu, tat alma bozukluğu görülmekte olup, hastaların yaklaşık %15'inde bu etkiler, genellikle kalıcıdır (55). Sialoadenit, iyot-131 uygulamasının en sık görülen komplikasyonu olup, iyot uygulamasını takiben genellikle bilateral olarak

parotis bölgesinde ağrı, geçici şişlik ve azalmış tükürük akışı ile ortaya çıkar. Şişlik ve ağrının nedeni, inflamasyona bağlı olarak, periduktal dokulardaki basıncın artması ve duktal tıkanma sonucu tükürük retansiyonudur. Bu etkilerin yanında fasiyal paralizi, kandidiazis, stomatitis görülebilir. Bazı araştırmacılar tarafından iyot-131 tedavisi sonrasında, tükürük bezi neoplazmalarının arttığı yönünde görüşler mevcuttur (5).

İyonize radyasyon ile madde etkileşiminde 10^{-13} ila 10^{-16} saniye arasında iyonizasyon ve eksitasyon, serbest radikal oluşumları meydana gelir (51).

2.6. Serbest Radikaller, Antioksidanlar ve Oksidatif Stres

Serbest radikaller, dış yörüngesinde bir veya birden fazla eşleşmemiş elektron bulunduran atomlara denir. Yüksek derecede reaktif olan bu türler, elektron kaybederek indirgen olma veya elektron kazanarak oksidan gibi hareket etme eğilimine sahiptirler.

Serbest radikaller, paramagnetik özellikler gösteren kimyasallardır. Çoğu oksijen kaynaklı serbest radikal dengesiz, kısa ömürlü ve eşleşmemiş elektronların çift oluşturma eğilimlerinden dolayı yüksek reaktiviteye sahiptir, lipidleri, proteinleri etkileyebilir, DNA üzerinde değişikliklere neden olarak hasara sebep olabilir, hücrenin apoptoz veya nekrozu ile ölümüne neden olabilirler (7,56).

En önemli radikaller, oksijen ve nitrik oksitten türer. Serbest radikaller fizyolojik ve biyokimyasal aktivitelerde sinyal molekülü olarak görev alabildikleri gibi mikroorganizmalara karşı savunma da sağlayabilmektedirler. Singlet oksijen(O_2) ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen türleri serbest radikal değildir (48).

Serbest radikaller, metabolizma sırasında ekzojen veya endojen kaynaklı olarak meydana gelen oldukça etkili kimyasal ürünlerdir. Endojen kaynaklar olarak, normal olarak oluşan oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonları, inflamatuar hücre aktivasyonu, ekzojen kaynaklar olarak ise stres, virüsler, enfeksiyon ve çeşitli kimyasalların etkisinde kalma, çeşitli ilaç toksikasyonları, sigara dumanı, iyonize ve ultraviyole radyasyon, çeşitli antineoplastik ajanlar, hiperbarik oksijen, trisiklik antidepresanlar, krom, nikel, civa gibi metal iyonları, mineral tozlar, ozon, karbon monoksit, silika olarak sayılabilir(57,58). Normal şartlar altında vücut tarafından kullanılan oksijenin %2'si mitokondriyal solunum, fagositoz gibi durumlar neticesinde süperokside($O_2^{\cdot-}$) çevrilir(59).

Reaktif oksijen ürünleri biyolojik olarak yararlı ve zararlı etkilere sahip olabilirler. Yararlı etkileri olarak, düşük konsantrasyonlarda mitojenik cevabı indükte etmeleri ve infeksiyöz ajanlara karşı defanstaki etkileri gösterilebilir. Yüksek konsantrasyonlarda ise lipidler, membranlar, proteinler ve nükleik asitler gibi hücre yapılarında hasara neden olabilirler. Serbest radikallere bağlı DNA, protein ve lipit hasarlarının kanser, arterioskleroz, artrit, nörodejeneratif hastalıklar gibi durumların gelişiminde anahtar rol oynadığı öne sürülmüştür (58,60).

Düşük konsantrasyonlardaki reaktif oksijen ürünleri ise, gen ekspresyonu, hücre büyümesi, enfeksiyona karşı savunma gibi, fizyolojik durumlar için gereklidir. Reaktif oksijen ürünleri, sinyal transdüksiyon yollarını aktive ederek transkripsiyon faktörlerini indirek olarak indükte etme özelliğine sahip olup, bunun bir örneği protein kinazların aktivasyonudur. Bu ürünler, aynı zamanda bir çok gelişimsel aşamada ikincil haberci olarak görev alır (59).

Oksijenden kaynak alan serbest radikallerin çoğu, kısa ömürlüdür. Oksidatif hasarın belirlenmesinde kullanılan metodlar, sıklıkla parmak izi metodları olarak adlandırılır. Parmak izi metodlarında, reaktif oksijen ürünleri ile biyomoleküllerin etkileşimi sonucu oluşan spesifik son ürünler ölçülür. Bu son ürünlerin belirlenmesi, hücrede serbest radikallerin oluştuğunun ve hasara neden olduğunun göstergesidir (7).

Proteinler, reaktif oksijen ürünleri tarafından direkt veya indirekt olarak hasara uğrayabilir, bunun sonucunda tersiyer yapıları değişebilir, proteolitik bozulmaya uğrayabilir, protein-protein bağlarında kırılma olabilir. Protein oksidasyon ürünleri genellikle, aldehidler ve ketonlar gibi karbonillerdir (59).

DNA kararlı ve iyi korunan bir yapı olmasına rağmen, reaktif oksijen ürünleri DNA ile etkileşerek, tek veya çift zincir DNA kırıklarına, pürinlerin kaybına, deoksiriboz hasarına, DNA tamir sistemine hasar gibi durumlar neden olabilir. Tüm reaktif oksijen ürünleri, DNA hasarına neden olmaz. $^{\cdot}OH$ radikali, DNA hasarına neden olan potansiyel etkenlerden biridir (59).

Reaktif nitrojen ürünleri, pürinlerin nitrasyonu veya deaminasyonu yoluyla DNA hasarına neden olabilir. Oksidatif DNA hasarının, kanser riskini arttırdığı düşünülmektedir. Oksidatif hasar sonucu oluşan DNA yapıları, tamir enzimleri ile tamir edilmeye çalışılır (7).

Hücresel membranlar yüksek konsantrasyonda doymamış yağ asidi içerdiklerinden dolayı, reaktif oksijen ürünlerinin oksidasyon hasarlarına karşı hassastırlar. Membran lipidleri ile reaktif oksijen ürünleri arasında meydana gelen reaksiyonlar neticesinde, lipid peroksidasyonu oluşarak, lipid hidroperoksit(LOOH) meydana gelir, bu bileşik malondialdehit, 4-hidroksi nonenal(4-HNE) gibi aldehitlere dekompoze olabilir veya siklik endoperoksit, isopotanlar ve hidrokarbonlar oluşturabilir(59). Lipid peroksidasyonu; serbest radikallerin hücre hasarına neden olduğunu göstermek için genellikle ilk kullanılan parametredir (7).

Antioksidanlar, vücudu serbest radikallerin zararlı etkilerinden koruyan bileşiklerdir. Değişik antioksidanlar, farklı şekillerde etki ederler. Bu etki mekanizmaları olarak;

-Serbest radikalleri ortadan kaldırarak, zincirleme reaksiyonların oluşmasını engellerler,

-Zincirleme reaksiyonlar sonucu oluşmuş serbest radikalleri ortadan kaldırarak, zincirleme reaksiyonu engellerler,

-Peroksitleri ortadan kaldırarak, bunların yol açacağı reaktif oksijen türevlerinin oluşumunu engellerler (48).

Doğal metabolik yollarla oluşan serbest radikaller, ilgili radikalleri parçalayan antioksidan sistemler sayesinde ortadan kaldırılmaktadır. Oluşan reaktif oksijen türlerindeki artış veya antioksidan mekanizmaların yetersiz kalması nedeniyle oksidatif stres denilen olay meydana gelir (57). Aerobik organizmalarda bu hasarın engellenmesi için, enzimatik ve non-enzimatik savunma sistemleri vardır. Bunlardan başlıcaları süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, E vitamini, glutatyon ve C vitaminidir (61).

Oksidatif stres temel olarak, biyolojik sistemde prooksidanlarla antioksidanlar arasındaki dengenin prooksidanlar yönünde bozulması olarak tanımlanmaktadır (62). Prooksidanlar, toksik reaktif oksijen türevlerinin oluşmasına neden olabilen bileşiklerdir(48).

Oksidatif reaksiyonlar, her organda meydana gelir. Tiroid dokusunda ise, tiroid hormonlarının sentezi için bu reaksiyonlar gereklidir. Bundan dolayı tiroid dokusunda, fizyolojik durumlarda yüksek oranda reaktif oksijen ürünleri, özellikle de hidrojen peroksit meydana gelir. Tiroid kanserli dokuda, makromoleküller oksidatif hasara daha

fazla uğrar. Yükselmiş 8-oxodG ve 4-HNE seviyeleri foliküler tiroid kanseri, papiller tiroid kanseri ve aynı zamanda foliküler tiroid adenomunda görülür. Bu tip bulgular makromoleküllerde oksidatif stres sonucu oluşan hasarın, tiroid kanseri ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (63).

Çeşitli reaktif oksijen ve nitrojen türevleri ve sembolleri tablo 2-1'de görülmektedir (56,64).

Tablo 2-1: Çeşitli reaktif oksijen ve nitrojen türevleri ve sembolleri

Reaktif Oksijen Türevleri	**Sembol**
Süperoksit	$O_2^{\cdot -}$
Hidroksil radikali	$^{\cdot}OH$
Hidrojen peroksit	H_2O_2
Hidroperoksil radikali	$HOO^{\cdot}$
Singlet oksijen	O_2
Reaktif Nitrojen Türevleri	
Nitrik oksit	$NO^{\cdot}$
Peroksinitrit	$ONOO^{-}$

2.7. Tümör Nekroz Faktör Alfa(TNF-α)

Dokunun hasara yanıtı olarak gelişen inflamasyonun akut fazında, kan akımı ve vasküler permeabilitede artış sonucu dokuda sıvı, lökosit ve sitokinler gibi inflamatuar mediatörler birikir (65).

TNF-α monositler, lenfositler, doğal öldürücü(natural killer) hücreler ve bazı tümör hücreleri tarafından üretilen, immün cevapta, angiogenezin uyarılmasında, hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonunun düzenlenmesinde görev alan, multifonksiyonel proinflamatuar bir sitokindir (66,67). TNF-α akut faz reaksiyonlarını uyarır, apoptozu ve inflamasyonu indükler, tümör gelişimini ve viral replikasyonu engeller (68). Bazı

otoimmün hastalıklarda, HIV infeksiyonunda ve kaşekside önemli rol oynamaktadır(66).

TNF-α kollajenaz üretimini ve sinoviyal hücreler yolu ile PGE_2 üretimini stimüle etme özelliğine sahip olup, bu etkisinden dolayı romatoid artrit gibi inflamatuar durumlardaki eklem hasarında etkili olduğu düşünülmektedir. TNF-α, direkt olarak hipotalamusun vasküler endotelini stimüle etme yoluyla, PGE_2 sentezlenmesine neden olarak veya indirekt olarak IL-1 sentezlenmesine neden olarak ateşi arttırabilir (65).

TNF-α'nın romatoid artrit, psoriazis, Crohn hastalığı gibi kronik inflamatuar hastalıklarda, hem sistemik hem de lokal olarak artmasından dolayı, doku hasarı ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (68).

TNF-α'nın konak savunmasındaki görevleri hakkında da çalışmalar yapılmıştır. TNF-α nötralize edildiğinde, latent tüberkülozun reaktive olduğu, histoplazma, listeria, klebsiella, streptokok enfeksiyonlarına eğilimin arttığı gösterilmiştir (68).

TNF-α'ya maruz kalan hücrelerdeki serbest radikal hasarının ve malondialdehit üretiminin arttığı gösterilmiştir (69).

2.8. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1(IGF-1)

IGF-1, 70 amino asitten oluşan ve 7649 Da molekül ağırlığına sahip bir protein olup, karaciğerden ve bir çok başka doku tarafından sentezlenir. Sentezlendiği bölge etkisini belirler. Karaciğerden sentezlenen IGF-1, diğer dokulara taşınarak endokrin hormon vazifesi görürken; kıkırdak doku gibi diğer dokulardan salgılanan IGF-1 lokal olarak parakrin hormon olarak etki eder. Otokrin olarak ise, onkojen etki ettiği düşünülmektedir (70).

IGF-1'in beyin ve hipokampusdaki antioksidan özellikleri, antioksidan enzimleri(süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz) arttırmasına bağlanmıştır (71,72). IGF-1'in bu yolla mitokondriyal fonksiyonları arttırarak ve oksidatif hasarı düşürerek, DNA'yı proteinleri ve lipidleri koruyabileceği düşünülmektedir (73).

2.9. Malondialdehit(MDA)

Serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu hasarlardan en önemlilerinden biri hücre zarındaki lipidlerin peroksidasyonu olup, normal dokularda düşük olarak görülen

lipid peroksidasyonunun artışı, serbest oksijen radikallerinin hasarının ölçülmesi için kullanılabilir (44,61).

Lipit peroksidasyonu sonucu oluşan aldehit grubunda 4-hydroxy-2nonena(HNE) ve malondialdehit yer alır. Bu aldehitlerden en reaktif olanı ise akroleindir. (74)

Aldehitler, birçok hücre fonksiyonunu bozdukları için toksiktirler. Amfifilik özelliklerinden dolayı, membranlardan kolayca geçebilir ve meydana geldikleri bölgenin uzağında, sitoplazma veya çekirdekte proteinlerde değişime neden olabilirler. Hücre dışında oluştuklarında ise komşu hücreleri etkileyebilirler (74).

MDA, tiyobarbitürik asit reaktif ürünlerinin ölçümü yoluyla ω3 ve ω6 yağ asitlerinin peroksidasyon markeri olarak sıklıkla kullanılır (74).

2.10. İleri Oksidasyon Protein Ürünleri(AOPP)

Protein oksidasyonu, proteinlerin reaktif oksijen türevleri veya oksidatif stres ürünleri ile kovalent modifikasyonu sonucu meydana gelir (71). Protein oksidasyonuna neden olan etkenler için H_2O_2, HOCI, parakuat gibi ksenobiyotikler, CCI_4, sigara, oksijen varlığı ile birlikte gamma ışımasına maruz kalma, aktive olmuş nötrofiller, ultraviyole ışık, ozon sayılabilir (72). Bu olay sonucunda biyokimyasal olarak enzim aktivitesinde azalma, protein fonksiyonlarının kaybı, proteaz inhibitör aktivitenin kaybı, protein agregasyonu, proteolize artmış/azalmış yatkınlık, reseptör aracılı endositozun bozulması, gen transkripsiyonundaki değişimler, immünojen aktivitede artış meydana gelir (71).

Proteinlerin oksidasyonu Alzheimer, amiyotrofik lateral skleroz, katarakt oluşumu, kronik böbrek yetmezliği, kistik fibroz, diyabet, iskemi ve perfüzyon hasarı, Parkinson, romatoid artrit ve sepsis gibi durumların etyolojisinde ve ilerlemesinde rol alır.

AOPP, ditirozin içeren çapraz bağlı protein ürünleri olarak tanımlanmakta ve yapısal olarak ileri glikasyon son ürünlerine benzediği bildirilmektedir. AOPP, protein oksidasyonunun derecesini belirlemede duyarlı bir markerdir (71).

2.11. 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG)

Oksidatif DNA hasarının, karsinogeneziste önemli bir yer tuttuğu düşünülmekte olup, 8-OHdG seviyesinin insanlarda oksidatif stresin iyi bir indikatörü olduğu ileri sürülmüştür. 8-OHdG, oksidatif DNA hasarında ortaya çıkan bir üründür (75).

8-OHdG, reaktif oksijen türlerinin DNA'da yaptığı 20'den fazla baz hasar ürününden biri olup, modifiye bir bazdır. 8-OHdG, guaninin 8. karbon atomuna hidroksil radikali atakları sonucu oluşur. 8-OHdG seviyesi, DNA'daki oksidatif hasarın belirlenmesinde en sık kullanılan yöntem olup, oksidatif hasarın göstergesi olarak kabul edilir (57).

2.12. Nitrik Oksit(NO)

Nitrik oksit, L-argininden nitrik oksit sentetaz(NOS) adı verilen bir izoenzim grubu vasıtası ile sentezlenen, yüksek derecede reaktiviteye sahip, bir oksijen ve bir nitrojen atomundan oluşan serbest radikaldir. Süper oksitlerle reaksiyona girerek, hücre hasarına neden olan peroksinitrit oluşmasına neden olur (76,77).

NOS; endotelyal NOS(eNOS), nöral NOS(nNOS) ve indüklenebilir NOS(iNOS) olmak üzere üç farklı isoformdan oluşur. Endotelyal ve nöral NOS reseptörleri uyarıldığında, kısa süreli ve az miktarda bir nitrik oksit sentezi olur. Fakat iNOS proinflamatuar uyarana karşı oluşur, yüksek miktarda nitrik oksit sentezlenmesine neden olur (77).

Nitrik oksidin kararlı son ürünleri olan nitrit ve nitratın değerlendirilmesi, biyolojik sıvılardaki nitrik oksidin üretiminin ölçülmesinde sıklıkla kullanılır. Tükürük, serum ve dişeti oluğu sıvısı gibi biyolojik sıvılarda, bu ölçümler yapılabilir (77).

Tükürükteki nitrik oksidin kaynağı Sato ve arkadaşları tarafından incelenmiş ve plazmadaki nitratın %25 kadarının aktif olarak tükürük bezleri tarafından tutularak tükürük içeriğine salgılandığı, ve bu nedenle tükürükteki nitrat konstantrasyonunun plazmadaki seviyenin en az 10 katı olduğu görülmüştür (77).

2.13. Sialik Asit

Sialik asit(SA), neuraminik asidin asetillenmesi sonucu ortaya çıkan bileşiklerin genel ismidir. Neuraminik asit; plazma membranlarında, diğer hücre bileşenlerinin glikolipid ve glikoproteinlerinde bulunur. Hücresel adezyona katkıda bulundukları düşünülür (78). Sialik asidin , hücrelerin birbirlerini tanımasında ve etkileşiminde, kan dolaşımındaki

glikoproteinlerin fonksiyonları ve stabilizasyonunda önemli rolleri vardır. Aynı zamanda tükürükte bulunan, IgA ve diğer akut faz proteinleri gibi glikoproteinlerin önemli bir bileşenidir (79).

Sialik asitler, hücre yüzeyine negatif yük kazandırırlar. Trombosit, eritrosit ve kanser hücrelerinde görülen elektrostatik itmeden sorumludurlar (78). Yüksek ateş, romatoid artrit ve akut inflamasyon durumlarında arttığı gösterilmiştir (80). Akciğer, meme, deri, kolon, prostat ve mesane malinitelerinde, serum total sialik asit seviyesinin arttığı bulunmuştur (81). Oral skuamöz hücreli karsinom ve meme kanseri hastalarında tükürükte artmış düzeyde sialik aside rastlanmıştır (82). Çeşitli araştırmalarda sialik asidin bir tümör belirteci olarak önemi gösterilmiş olup, bu durum tümör hücrelerinde meydana gelen anormal glikosilasyon sürecine bağlanmıştır (81).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Araştırmamıza katılan hastalar, İstanbul Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'na başvuran ve papiller tiroid kanseri nedeniyle tiroidektomi operasyonu yapılmış ve operasyon sonrası radyoaktif iyot tedavisi alması kararlaştırılmış, kadın hastalardan seçilmiştir.

Çalışma kapsamına alınan bireylerin sigara kullanmaması, stomatit, aft, tükürük bezi hastalığı olmaması, diabeti veya kollajen doku hastalığı olmaması, daha önce radyoaktif iyot tedavisi veya baş boyun bölgesinden radyoterapi görmemiş olmalarına, son iki hafta içerisinde antiinflamatuar ilaç kullanmamalarına, multivitamin ve antioksidan kullanmamış olmalarına, TSH veya levotiroksin kullanmamalarına ve tükürük örneği alınmadan en az 1 saat öncesine kadar herhangi bir şey yememiş olmalarına dikkat edildi.

3.2. Klinik Değerlendirmeler

Çalışmamıza katılan hastalarda; DMFT indekslerine bakılmış, modifiye diş eti oluğu kanama indeksi ve aproksimal plak indeksi ölçülmüştür. Bu ölçümler I-131 alımı öncesi bir defaya mahsus olarak yapılmıştır.

Hastaların uyarılmamış tükürük akış hızları, ilaç alımı öncesi, ilaç alımından 2 gün sonra ve ilaç alımından 1 hafta sonra ölçülmüştür.

3.2.1. Plak Ölçümü

Plak ölçümünde, aproksimal plak indeksi uygulanmıştır. Bu metoda göre 1. ve 3. bölgeler lingual, 2. ve 4. bölgeler vestibül yüzeylerden periodontal sondun ucunun dişin üzerinde gezdirilmesi ile değerlendirildi, plak olup olmadığı: Var (+) ve Yok(-) şeklinde ölçüldü. Plak indeksi yüzde olarak hesaplandı.

3.2.2. Modifiye Dişeti Oluğu Kanama İndeksi

Dişeti iltihabını değerlendirmek için modifiye dişeti oluğu kanama indeksi uygulandı. Periodontal sond ile 1. ve 3. bölgelerde lingual, 2. ve 4. bölgelerde vestibül taraftaki dişetlerinde sonda ile geçildiğinde kanama olup olmadığı kontrol edildi.

Kanama mevcudiyetinde Evet(+) ve yokluğunda ise Hayır(-) şeklinde değerlendirilerek sonuçlar yüzde olarak hesaplandı.

3.2.3. DMFT indeksi

Hastaların ağız ve diş sağlığı durumlarının incelenmesi için DMFT indeksi uygulandı. Yapılan ağız içi muayenede çürük, dolgulu ve eksik dişler ilgili formlara işaretlenerek sonuçlar hesaplandı.

3.2.4. Yatış İşlemleri ve Hastaların Dikkat Etmesi Gereken Hususlar

İyot-131 alan hastalar, içinde ayrı bir banyosu bulunan izolasyon odalarına alındılar. Hastalara uygulanan iyot sıvı veya kapsül formunda verildi.

İlaç alımından 2 gün sonra yapılan ölçümlerde, hastanın yaydığı radyasyon dozu 1 metreden ölçüldüğünde, 30 µSv/saat veya daha aşağısına düşmüş ise, hasta taburcu edildi. Hasta taburcu edildikten sonra, hormon replasman tedavisine başlandı.

İyot-131 tedavi dozu uygulamasından 1 hafta sonra, ameliyat bölgesindeki kalan dokuyu, metastatik lenf nodu ve uzak metastaz odaklarını göstermek amacıyla tüm vücut tarama sintigrafisi uygulandı.

3.3. Biyokimyasal Değerlendirmeler

Çalışmamızda tükürükteki TNF-α, IGF-1, 8-OHdG, nitrik oksit, siyalik asit, MDA, AOPP değerlerinin incelenmesi amacıyla, radyoaktif iyot alımı öncesi, iyot alındıktan 2 gün ve 1 hafta sonra olmak üzere hastalardan 3 kez tükürük alınmıştır. Kontrol grubundan ise, 1 kez tükürük alınmıştır.

3.3.1. Tükürük Toplanması

Hastalardan sabah, 9-12 saatleri arasında ilaç alımı öncesi, ilaç aldıktan 48 saat ve 7 gün sonrasında uyarılmamış tükürük örnekleri alındı. Örnek alınacak hastalardan, 1 saat öncesine kadar herhangi bir şey yememiş olarak kliniğe gelmeleri, oral, görsel ve duyusal uyarılardan uzak olacak şekilde kliniğin sakin bir yerinde oturur pozisyonda 5 dakika boyunca yutkunmayarak, ağızlarında biriken tükürüğü verilen kaba aktarmaları istenmiştir. Toplanan tükürük miktarı kaydedilerek, örnekler 10000 g'de 10 dakika 4°C'de santrifüj edildikten sonra mikrosantrifüj tüplerine aktarıldı. Mikrosantrifüj tüpleri, çalışma gününe kadar -80 derecede saklanmıştır.

Kontrol grubundaki gönüllülerden ise, bir defaya mahsus olmak üzere, sabah 9-12 saatleri arasında uyarılmamış tükürük alınarak, örnekler 10000 g'de 10 dakika 4°C'de santrifüj edilip, mikrosantrifüj tüplerine aktarılarak çalışma gününe kadar -80 derecede saklandı.

3.3.2. Tükürükteki TNF-α Değerlerinin Ölçümü

Tükürük örneklerinde TNF-α düzeyleri, Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemiyle çalışıldı (Quantikine® HS ELISA Human TNF- α R&D Systems).

hTNF-α'ya spesifik monoklonal antikorla kaplı kuyucuklar üzerine, 200 µl değeri bilinenen TNF- α standartları geriye kalan kuyucuklar üzerine ise,çalışma ve kontrol gruplarının tükürük örnekleri ayrı ayrı ilave edilmiştir. İlk inkübasyon sırasında, hTNF-α antijeni sabit duran antikora bağlanır.Yıkama işleminin ardından, hTNF-α'ya spesifik olan biotinlenmiş monoklonal antikor eklendi. İkinci inkübasyon sırasında eklenen bu antikor, birinci antikora bağlı halde olan hTNF-α'ya bağlanır. Antikor fazlasının uzaklaştırılmasından sonra, hTNF-α için özel enzime bağlı poliklonal antikor eklenmiştir. Üçüncü inkübasyondan sonra bağlanmamış enzimler uzaklaştırılarak, kuyucuklara substrat çözeltisi ilave edilmiştir. İnkübasyonun ardından, kuyucuklara kuvvetlendirici (amplifier) çözelti eklendi ve hTNF-α miktarı ile doğru orantılı olarak renk oluşmuştur. Renk oluşumu, reaksiyonu durdurma (stop) çözeltisinin eklenmesi ile durduruldu ve renk yoğunluğu 490 nm'de ölçülmüştür (Rayto RT-1904C). Örnekte bulunan hTNF-α miktarı ile oluşan rengin yoğunluğu doğru orantılıdır. Bu yöntem 0,5-32 pg/ml arası serum hTNF-α düzeylerini, hassasiyetle ölçmektedir (Sensitivite <0,191 pg/ml).

3.3.3. Tükürükteki IGF-1 Değerlerinin Ölçümü

Tükürük örneklerinde IGF-1 düzeyleri, Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemiyle çalışılmıştır (Quantikine® HS ELISA Human IGF-I R&D Systems).

hIGF-1'e spesifik monoklonal antikorla kaplı kuyucuklar üzerine, 50 µl değeri bilinen IGF-1 standartları, deney ve kontrol gruplarının tükürük örnekleri eklenmiştir. İlk inkübasyon sırasında, hIGF-1 antijeni sabit duran antikora bağlanır ve yıkama işleminin ardından hIGF-1' e spesifik olan biotinlenmiş monoklonal antikor eklenmiştir. İkinci inkübasyon sırasında, eklenen bu antikor, birinci antikora bağlı halde olan hIGF-1'e

bağlanmıştır. Antikor fazlasının uzaklaştırılmasından sonra, hIGF-1 için özel enzime bağlı poliklonal antikor eklenmiştir. Üçüncü inkübasyondan sonra, bağlanmamış enzimler uzaklaştırıldı. Substrat çözeltisi ve ardından stop çözeltisinin eklenmesi ile oluşan renk 450 nm'de, okunmuştur. (Rayto RT-1904C). Örnekte bulunan hIGF-1'miktarı ile, oluşan rengin yoğunluğu doğru orantılıdır. Bu yöntem, 0,094-6 ng/ml arası serum hIGF-1 düzeylerini, hassasiyetle ölçmektedir (Sensitivite <0,056 ng/ml).

3.3.4. Tükürükteki 8-Hidroksi-2'- Deoksiguanozin(8-OHdG) Değerlerinin Ölçümü

Tükürük örneklerinde 8-OHdG düzeyleri, Enzyme Immuno Assay (EIA) yöntemiyle çalışılmıştır (DNA/RNA Oxidative Damage EIA Kit, Cayman Chemical).

100 µl EIA tamponu, Non-spesifik Bağlanma (NSB) ve 50 µl EIA tamponu Maksimum Bağlanma (B_0) kuyucuklarına eklenmiştir. 50 µl DNA/RNA oksidatif hasar standartları ve tükürük örnekleri kuyucuklara eklenmiştir. Total aktivite ve kör kuyucukları hariç, diğerlerine DNA/RNA oksidatif hasar asetil kolin esteraz izleyici (tracer) ilave edilmiştir. Total aktivite, NSB ve kör hariç, diğer kuyucuklara DNA/RNA oksidatif hasar EIA monoklonal antikoru eklenmiştir.

4 °C'de 18 saat inkübe edildikten sonra yıkama işlemi gerçekleştirilerek, bütün kuyucuklara Ellman ayıracı eklenmiştir. Total aktivite kuyucuklarına izleyici eklendikten sonra, 120 dakika yatay çalkalayıcıda inkübe edilerek, süre sonunda 405 nm'de absorbans değerleri ölçülmüştür (Rayto RT-1904C).

3.3.5. Tükürükteki AOPP Değerlerinin Ölçümü

AOPP ölçümü, Hanasand ve arkadaşlarının tanımladığı yönteme göre yapılmıştır (83). Bu yönteme göre; AOPP oluşumu, klorine oksidanların (kloraminler ve hipokloröz asit gibi) oluşumu ile indüklenmektedir. Bu sebeple, konsantrasyonu da bunlara bağlı olarak değişir. AOPP konsantrasyonu ölçümünde, bu ilişki nedeni ile Kloramin-T standart olarak kullanılmıştır.

Ayıraçlar

- 0.1 mol/L PBS (Phosphate Buffered Saline) : 0.1 mol/L Na_2HPO_4,0.1 mol/L KH_2PO_4 ve 0.15 mol/L NaCl (pH:7.2)
- 1.16 mol/L KI : 20 mmol/L, pH:7.2 olan PBS ile hazırlandı.

- 0.2 mol/L Sitrik asit : 0.2 mol/L $HOC(COOH)(CH_2COOH)_2 \bullet H_2O$

AOPP Standartları

1 mmol/L Kloramin T stok çözeltisi, distile su ile hazırlanmıştır. Kloramin T stok çözeltisi, 5 noktalı kalibrasyon eğrisi oluşturabilmek için, 0.2 mol/L sitrik asit ile seyreltilerek 100, 75, 50, 25, 12.5, 6,25 µmol/L L konsantrasyonlarda kloramin-T standartları hazırlanmıştır. Her standartın konsantrasyonuna karşılık gelen absorbans (A) değerleri elde edilerek, bu değerlere göre kalibrasyon eğrisi oluşturuldu.

İşlem: Çalışma öncesinde oda ısısına getirilen örnekler, spektrofotometre (UV-1601 SHIMADZU) cihazında çalışılmıştır. 380 µL standart üzerine, 20 µL KI ve 80 µL tükürük üzerine 320 µL 0,2 mol/L sitrik asit çözeltisi eklenip karıştırılarak, 20 sn inkübe edilmiş ve 340 nm'de absorbansları okunmuş, ölçülen AOPP düzeyleri µmol/L kloraminT eşdeğerliliği olarak belirlenmiştir.

3.3.6. Tükürükteki MDA Düzeylerinin Ölçümü

Lipid peroksidasyonunun son ürünlerinden biri olan MDA'nın, tiyobarbitürik asit ile yüksek ısı ve asit ortamda oluşturduğu pembe renkli kromojenin absorbansı, 535 nm de ölçülmüştür. MDA düzeyi, 1,56 x 10^5 M^{-1} cm^{-1} ekstinksiyon katsayısı kullanılarak nmol/ml olarak hesaplanmıştır (84).

Ayıraçlar

- %0,8 Tiyobarbitürik asit çözeltisi
- %30 TCA çözeltisi
- 5 M HCl

İşlem: Vidalı kapaklı cam deney tüplerine 0,3'er ml tükürük örneği, kör tübüne 0,3 ml distile su konularak, üzerlerine 0,375 ml %0,8 TBA, 0,250 ml %30 TCA ve 25,5 µl 5M HCl ilave edilmiştir. Tüplerin ağzı sıkıca kapatılmış, kaynar su içinde 15 dakika bekletilmiştir. Tüpler soğutulduktan sonra, 1000 g' de 10 dakika santrifüj edilerek süpernatantın absorbansı, 535 nm'de ölçülmüştür.

3.3.7. Tükürükteki Sialik Asit Düzeylerinin Ölçümü

SA tayini, Aminoff'un tiyobarbitürik asid metodu ile, Skoza ve Mohos'un dimetil sulfoksid metodunun kombine modifiye edildiği, Tram metodu ile yapılmıştır(85,86,87).

Metod, serbest SA tayini için düzenlenmiştir. Bağlı SA'i serbestleştirmek için, örnekler 0.1 N H_2SO_4 içerisinde, 80 ºC'de su banyosunda, 1 saat hidroliz edilerek, hidrolizatta sialik asit tayini yapılmıştır. Serbest sialik asit, kuvvetli asidik ortamda Na-periyodat ile kromojen β-formil pirüvik asid oluşturur. Bu madde, tiyobarbitürik asid ile pembe renkli bileşik verir. Renkli bileşiğin absorbansı, 549 nm'de ölçülür.

3.3.8. Tükürükteki Nitrik Oksit(NO) Düzeylerinin Ölçümü

Tükürük örneklerinde NO düzeylerini belirlemek için, nitrat redüktaz katalizi ile nitrat/nitrit dönüşümü sağlanmıştır. Bu reaksiyonu takiben, Griess reaksiyonu(88) ile kolorimetrik olarak nitrit tayini gerçekleştirilmiştir (PARAMETER™ Total Nitric Oxide and Nitrate/Nitrite R&D Systems).

Plakadaki boş kuyucuklar üzerine, 50 µl değeri bilinenen nitrat standartları, tükürük örnekleri ve kör olarak reaksiyon seyreltici eklenmiştir. Bütün kuyucuklara, 25 µl β-Nikotinamid adenin dinükleotid çözeltisi ve ardından 25 µl seyreltilmiş Nitrat redüktaz eklenmiştir. 37^0C'de 30 dakika inkübe edildikten sonra, 50 µl Griess I ve 50 µl Griess II ayıraçları eklenerek, 10 dakika oda ısısında inkübe edilmiştir. Süre sonunda renk yoğunluğu 540 nm'de ölçülmüştür (Rayto RT-1904C).

3.4. Araştırma Planı

3.4.1. Çalışma Grubu

Araştırmaya katılan toplam 35 kadın, 20'si çalışma grubu, 15'i ise kontrol grubu olarak iki grupta incelenmiştir.

1)I-131 tedavisi alan grup: Tiroidektomi sonrasında radyoaktif iyot tedavisi alması kararlaştırılmış papiller tiroid kanseri hastaları.

2)Kontrol Grubu: Sağlıklı bireylerden oluşan grup.

3.4.2. Klinik İşlemler

Araştırma sırasında, yapılan klinik işlemler ve bunların sırası Şekil 3-1'de verilmiş olup, verilerin kaydedildiği form ise Şekil 3-2'de görülmektedir.

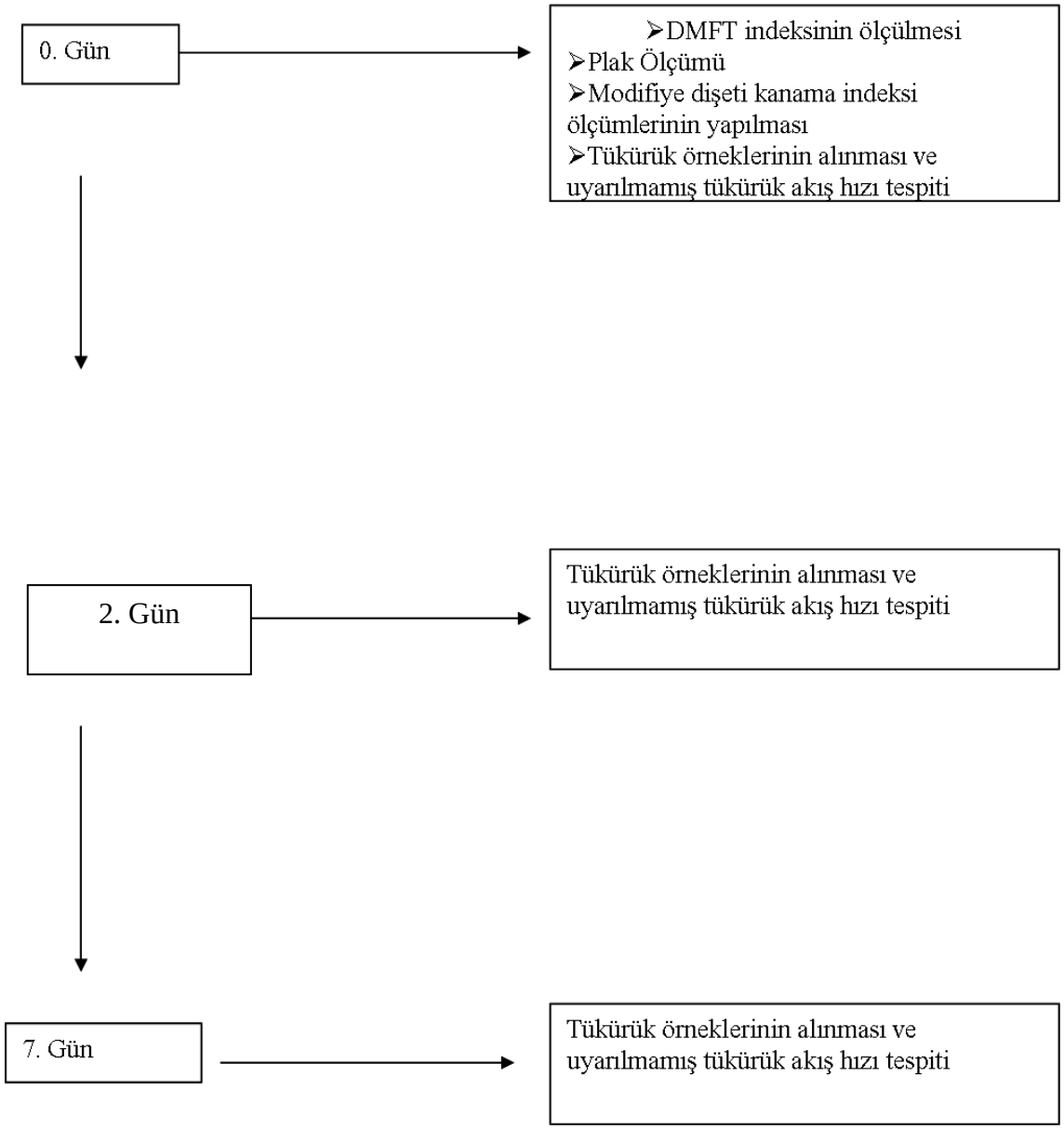
Çalışma grubundaki hastalardan, ilaç alımı öncesinde uyarılmamış tükürük örnekleri alınarak, aynı zamanda hastaların DMFT indeksleri, plak ölçümü, modifiye dişeti kanama indekslerine bakılmıştır. Daha sonra bu gruptaki hastaların ilaç alımından 2 gün ve 1 hafta sonra, uyarılmamış tükürük örnekleri alınmıştır.

Kontrol gurubundaki gönüllülerden ise, bir defaya mahsus olmak üzere, tükürük örnekleri alınarak, çalışma grubundaki hastalarda olduğu gibi, DMFT indeksi, plak ölçümü ve modifiye dişeti kanama indekslerine bakılmıştır.

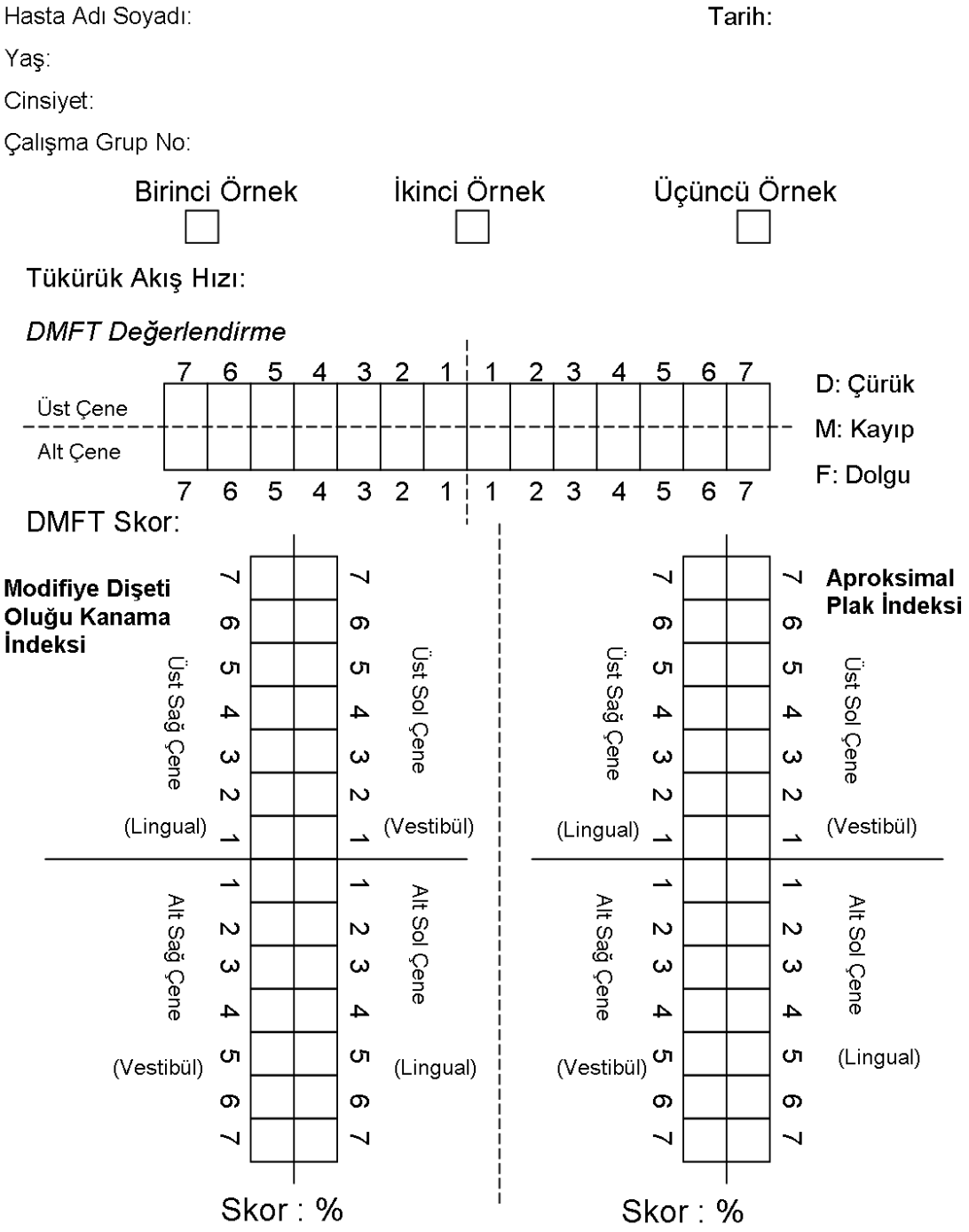
3.5. İstatistiksel Değerlendirmeler

Bu çalışmada istatistiksel analizler, NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde, tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama,standart sapma,median, IQR (İinter Quartil Range) yanı sıra, çoklu grupların tekrarlayan ölçümlerinde , Friedman testi, alt grup karşılaştırmalarında Dunn's çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırmasında Mann-Whitney-U testi, değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerini belirlemede, Pearson Korelasyon testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde, %95'lik güven aralığında değerlendirilmiştir.



Şekil 3-1: Çalışma grubu için araştırma planı



Şekil 3-2: Araştırmada kullanılan indeks ve ölçüm formu

4. BULGULAR

Araştırmamıza 20'si deney grubunda, 15'i kontrol grubunda olmak üzere toplam 35 kişi dahil edilmiştir. Deney grubundaki kişiler, papiller tiroid kanseri tanısı almış kadın hastalar arasından seçilmiştir.

	Kontrol Grubu		**Deney Grubu**		
	Ort±SS	**Median (IQR)**	**Ort±SS**	**Median (IQR)**	**p**
Yaş	42,46±19,3	39 (26,5-63,5)	44,76±16,75	41 (29-61)	0,763
D (Çürük)	1,5±1,73	1 (0-2,75)	1,82±4,03	1 (0-2,25)	0,648
M (Kayıp)	4,33±4,91	3 (0-8,75)	5,5±6,92	3 (1-7,5)	0,660
F (Dolgu)	3,75±4,18	2,5 (0-6,75)	3,36±4,75	1,5 (0-5,25)	0,665
DMFT	9,58±6,53	8 (6,25-10,75)	10,68±9,03	7 (3,75-15,75)	0,640
Plak İndeksi	35,77±32,78	25 (12,5-55,5)	72,95±31	89 (51,25-100)	**0,01**
Kanama indeksi	55,08±29,46	57 (33,5-80,5)	76,27±23,92	82,5 (68,75-92,75)	**0,03**

Kontrol ve deney gruplarının yaş ortalamaları arasında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,763).

Kontrol ve deney gruplarının D (Çürük), M (Kayıp), F (Dolgu) ortalamaları arasında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Kontrol ve deney gruplarının DMFT ortalamaları arasında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,763).

Deney grubunun plak indeksi ortalamaları, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,01).

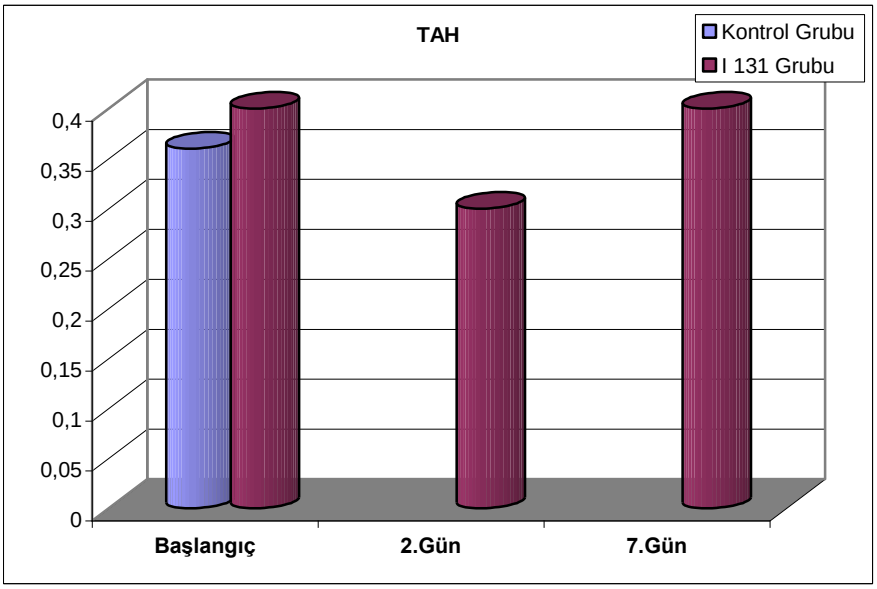
Deney grubunun kanama indeksi ortalamaları, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,03).

4.1. Tükürük Akış Hızının(TAH) Değerlendirilmesi

	Kontrol Grubu		Deney Grubu		
TAH	**Ort±SS**	**Median (IQR)**	**Ort±SS**	**Median (IQR)**	**p**
Başlangıç			0,37±0,22	0,4 (0,2-0,46)	0,836
2.Gün			0,32±0,21	0,3 (0,15-0,4)	0,174
7.Gün	0,4±0,23	0,36 (0,25-0,55)	0,41±0,24	0,4 (0,26-0,5)	0,838
p			0,379		

Kontrol ve deney gruplarının başlangıç, 2.Gün ve 7.Gün TAH ortalamaları arasında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Deney grubunun başlangıç, 2.Gün ve 7.Gün TAH ortalamaları arasında, istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0,379).

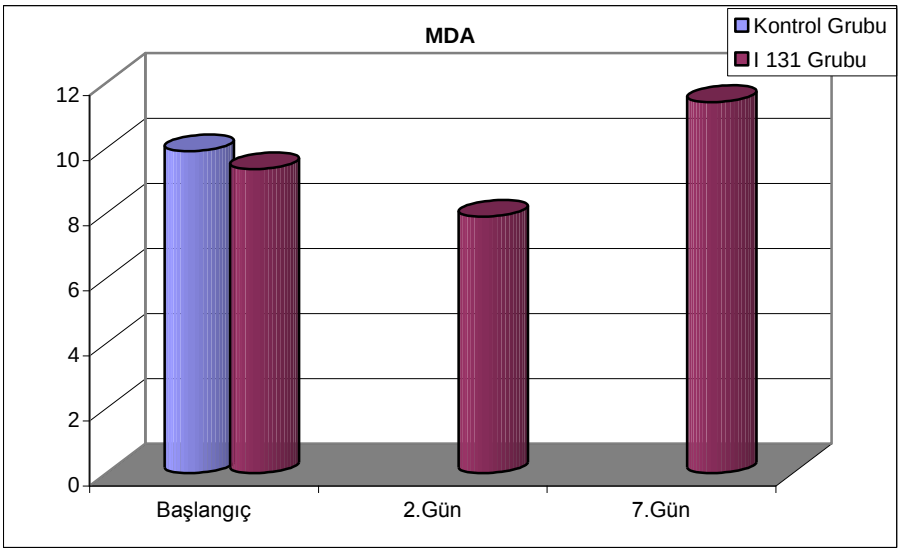


4.2. MDA Seviyelerinin Değerlendirilmesi

	Kontrol Grubu		Deney Grubu		
MDA	**Ort±SS**	**Median (IQR)**	**Ort±SS**	**Median (IQR)**	**p**
Başlangıç			10,13±4,13	9,34 (7,14-11,36)	0,863
2.Gün			11,04±7,24	7,88 (6,32-13,42)	0,912
7.Gün	9,79±4,25	9,89 (5,95-12,82)	12,68±7,82	11,45 (6,04-14,65)	0,417
p			0,465		

Kontrol ve deney gruplarının Başlangıç, 2.Gün ve 7.Gün MDA ortalamaları arasında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Deney grubunun başlangıç, 2.Gün ve 7.Gün MDA ortalamaları arasında, istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0,465).

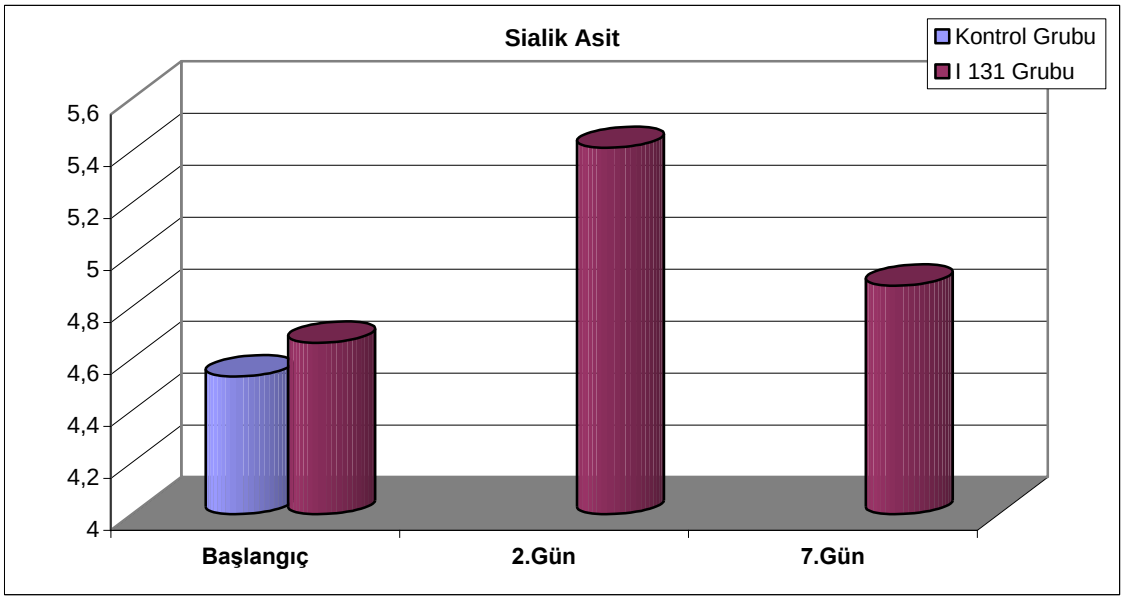


4.3. Sialik Asit Seviyelerinin Değerlendirilmesi

	Kontrol Grubu		Deney Grubu		
Sialik Asit	**Ort±SS**	**Median (IQR)**	**Ort±SS**	**Median (IQR)**	**p**
Başlangıç			5,37±2,52	4,66 (3,59-6,68)	0,907
2.Gün			5,8±2,25	5,41 (4,48-6,82)	0,410
7.Gün	5,24±2,41	4,53 (3,45-6,61)	5,47±3,08	4,88 (3,66-6,31)	0,871
p			0,311		

Kontrol ve deney gruplarının başlangıç, 2.Gün ve 7.Gün sialik asit ortalamaları arasında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Deney grubunun başlangıç, 2.Gün ve 7.Gün sialik asit ortalamaları arasında, istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0,311).

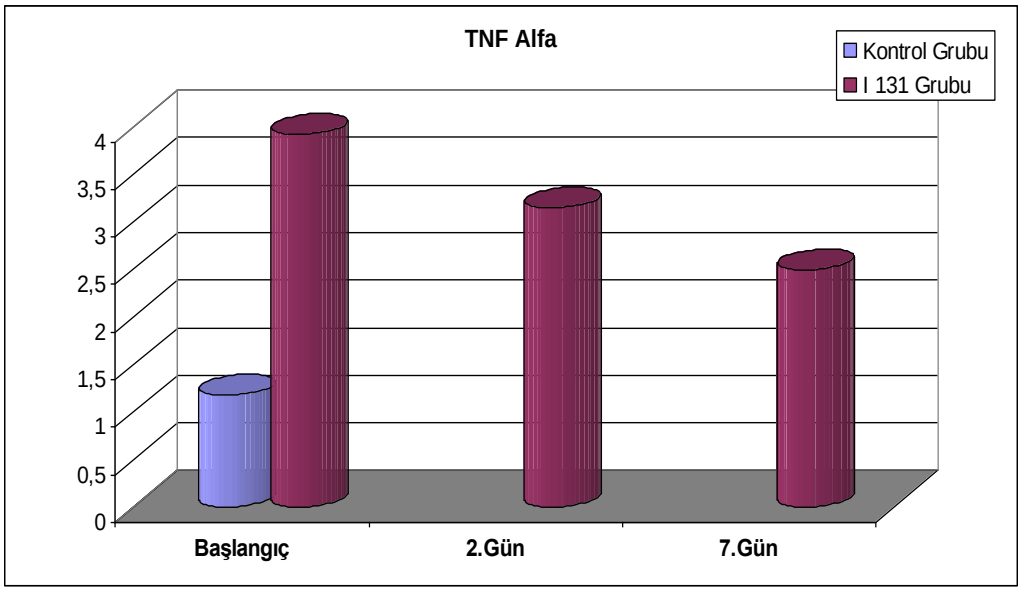


4.4. TNF-α Seviyelerinin Değerlendirilmesi

	Kontrol Grubu		Deney Grubu		
TNF-α	**Ort±SS**	**Median (IQR)**	**Ort±SS**	**Median (IQR)**	**p**
Başlangıç			4,29±3,35	3,91 (1,31-6,29)	0,096
2.Gün			5,28±6,39	3,14 (0,69-7,6)	0,164
7.Gün	3,05±4,15	1,17 (0,05-5,38)	3,88±3,44	2,49 (1,03-6,27)	0,189
p			0,486		

Kontrol ve deney gruplarının başlangıç, 2.Gün ve 7.Gün TNF-α ortalamaları arasında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Deney grubunun başlangıç, 2.Gün ve 7.Gün TNF-α ortalamaları arasında, istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0,486).



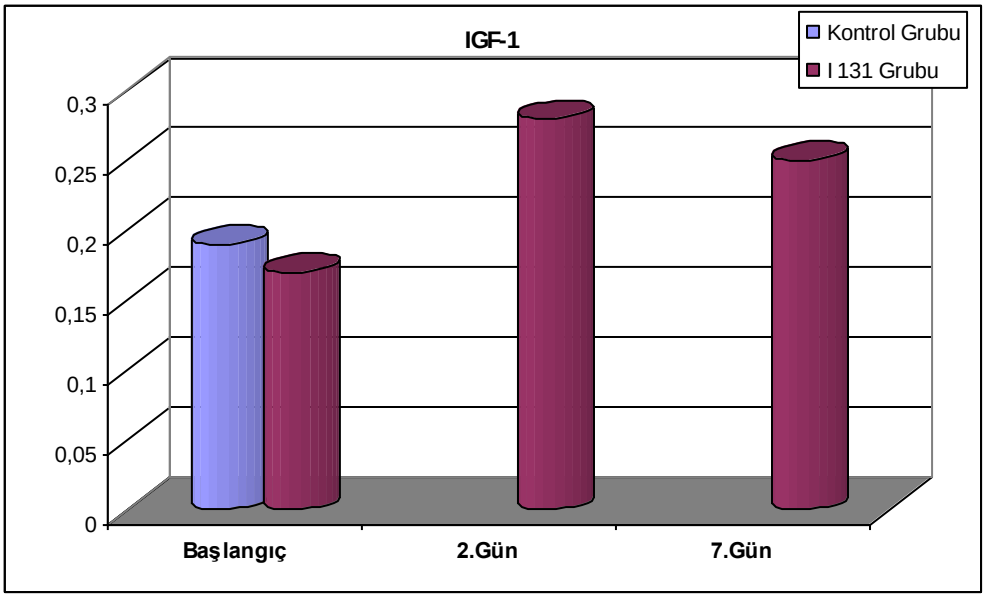
4.5. IGF-1 Seviyelerinin Değerlendirilmesi

	Kontrol Grubu		Deney Grubu		
IGF-1	**Ort±SS**	**Median (IQR)**	**Ort±SS**	**Median (IQR)**	**p**
Başlangıç			0,19±0,12	0,17 (0,14-0,19)	0,477
2.Gün			0,34±0,22	0,28 (0,21-0,41)	0,134
7.Gün	0,26±0,2	0,19 (0,13-0,35)	0,36±0,34	0,25 (0,16-0,36)	0,312
p				**0,002**	

Dunn's Çoklu Karşılaştırma testi	**p**
Başlangıç / 2.Gün	**0,001**
Başlangıç / 7.Gün	**0,001**
2.Gün / 7.Gün	0,823

Kontrol ve deney gruplarının başlangıç, 2.Gün ve 7.Gün IGF-1 ortalamaları arasında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Deney grubunun başlangıç, 2.Gün ve 7.Gün IGF-1 ortalamaları arasında, istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir (p=0,002). Başlangıç IGF-1 ortalamaları 2.Gün ve 7.Gün IGF-1 ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş (p=0,001), 2.Gün ve 7.Gün IGF-1 ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,823).

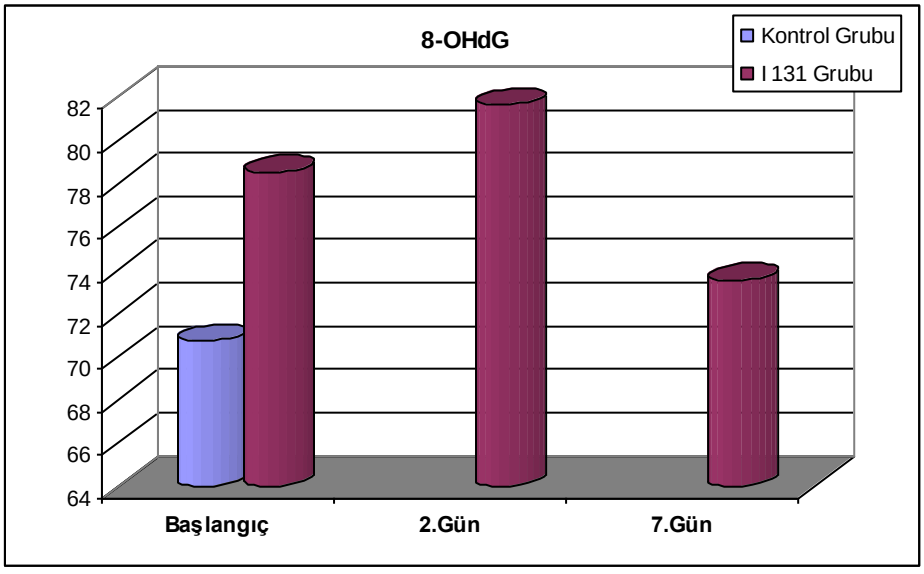


4.6. 8-OHdG Seviyelerinin Değerlendirilmesi

	Kontrol Grubu		Deney Grubu		
8-OHdG	**Ort±SS**	**Median (IQR)**	**Ort±SS**	**Median (IQR)**	**p**
Başlangıç			75,01±26,32	78,55 (50,73-94,35)	0,760
2.Gün			79,27±27,67	81,6 (59,83-101,1)	0,740
7.Gün	74,11±18,45	70,7 (60,4-87,1)	72,44±20,93	73,5 (61-87,15)	0,979
p			0,633		

Kontrol ve deney gruplarının başlangıç, 2.Gün ve 7.Gün 8-OHdG ortalamaları arasında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Deney grubunun başlangıç, 2.Gün ve 7.Gün 8-OHdG ortalamaları arasında, istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0,633).

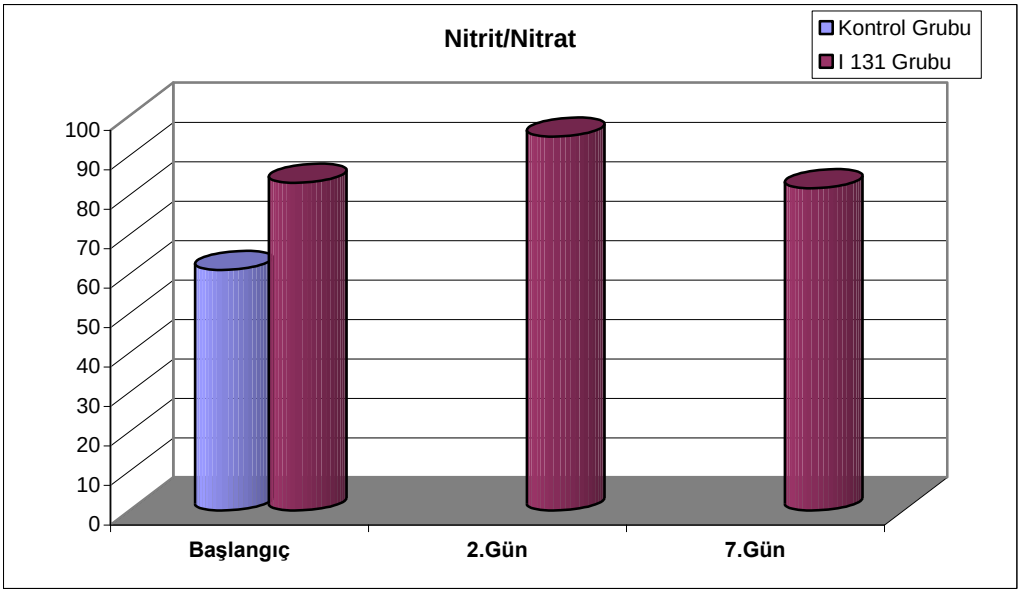


4.7. Nitrit/Nitrat Seviyelerinin Değerlendirilmesi

	Kontrol Grubu		Deney Grubu		
Nitrik Oksit	**Ort±SS**	**Median (IQR)**	**Ort±SS**	**Median (IQR)**	**p**
Başlangıç			114,15±78,81	83,17 (69,52-142,56)	0,045
2.Gün			105,08±59,4	94,88 (52,5-148,36)	0,172
7.Gün	91,41±93,07	60,98 (47,93-74,27)	106,5±61,6	81,71 (62,08-123,54)	**0,035**
p				0,638	

Kontrol ve deney gruplarının Başlangıç ve 2.Gün Nitrit/Nitrat ortalamaları arasında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05). Deney grubunun Nitrit/Nitrat ortalamaları, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,035).

Deney grubunun başlangıç, 2.Gün ve 7.Gün Nitrit/Nitrat ortalamaları arasında, istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0,638).

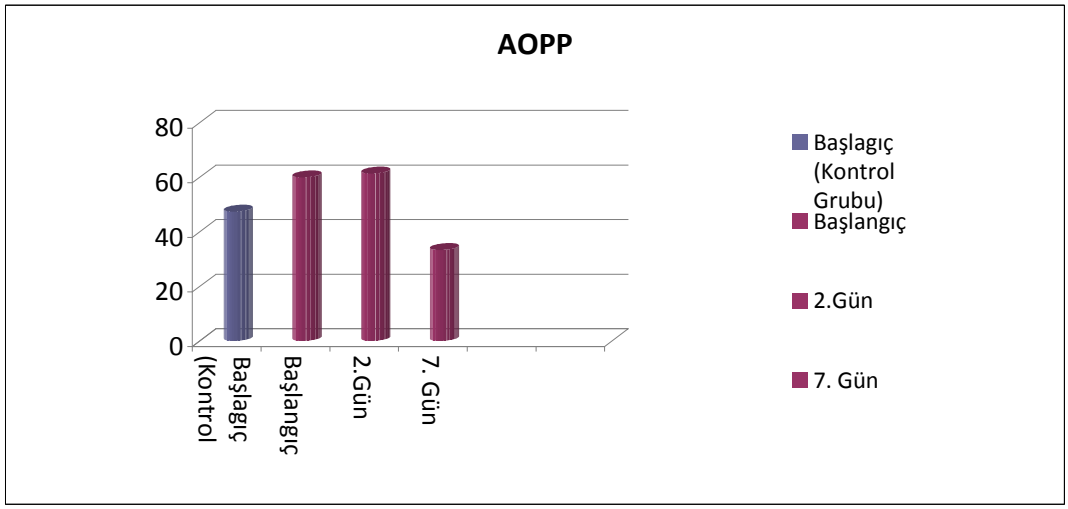


4.8. AOPP Seviyelerinin Değerlendirilmesi

	Kontrol Grubu		Deney Grubu		
AOPP	**Ort±SS**	**Median (IQR)**	**Ort±SS**	**Median (IQR)**	**p**
Başlangıç			69,04±58,05	59,9 (26,6-87,8)	0,696
2.Gün			76,54±66,62	61,35 (34,9-86,2)	0,463
7.Gün	55,98±45,99	47,4 (23,7-60,3)	55,63± 66,61	33,3 (26,2-52,8)	0,563
p				p=0,75	

Kontrol ve deney gruplarının başlangıç, 2.Gün ve 7.Gün AOPP ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Deney grubunun başlangıç, 2.Gün ve 7.Gün AOPP ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir (p>0,05).



			Yaş	DMFT	Plak indeksi	Kanama indeksi
		r	-0,121	0,08	0,053	0,099
	Başlangıç	**p**	0,515	0,67	0,773	0,591
		r	0,008	0,338	0,148	0,099
	2.Gün	**p**	0,964	0,059	0,411	0,582
		r	0,03	0,169	0,071	0,149
MDA	**7.Gün**	**p**	0,871	0,356	0,697	0,409
		r	-0,05	0,071	0,052	0,153
	Başlangıç	**p**	0,788	0,706	0,778	0,402
		r	-0,061	0,122	0,13	0,222
	2.Gün	**p**	0,741	0,505	0,469	0,215
		r	-0,009	0,288	0,166	0,198
Sialik Asit	**7.Gün**	**p**	0,961	0,123	0,371	0,286
		r	**0,401**	0,012	0,122	0,165
	Başlangıç	**p**	**0,028**	0,95	0,513	0,374
		r	0,301	0,152	0,108	0,18
	2.Gün	**p**	0,089	0,398	0,542	0,309
		r	0,277	-0,011	0,077	0,108
TNF-α	**7.Gün**	**p**	0,124	0,954	0,669	0,551
		r	0,13	0,129	-0,049	-0,055
	Başlangıç	**p**	0,492	0,497	0,792	0,767
		r	0,177	0,185	0,197	0,165
	2.Gün	**p**	0,331	0,311	0,271	0,358
		r	-0,043	0,191	0,281	0,22
IGF-1	**7.Gün**	**p**	0,815	0,294	0,114	0,219
		r	0,293	0,245	-0,262	-0,004
	Başlangıç	**p**	0,131	0,209	0,169	0,983
		r	0,33	0,255	-0,21	0,017
	2.Gün	**p**	0,086	0,19	0,275	0,93
		r	0,063	0,336	-0,292	-0,08
8-OHdG	**7.Gün**	**p**	0,755	0,086	0,131	0,686
		r	0,004	0,178	-0,044	-0,065
	Başlangıç	**p**	0,983	0,322	0,806	0,715
		r	0,063	0,268	0,053	-0,088
	2.Gün	**p**	0,723	0,125	0,764	0,614
		r	-0,078	0,148	0,157	0,014
Nitrik Oksit	**7.Gün**	**p**	0,665	0,412	0,375	0,938

Yaş ile MDA, sialik asit, TNF-α, IGF-1, 8-OhdG, Nitrit/Nitrat değişkenlerinde, başlangıç, 2.Gün ve 7.gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Yaş ile TNF-α 2.Gün ve 7.gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir (p>0,05). Yaş ile TNF- α, başlangıç değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmiştir (r=0,401 p=0,028).

DMFT ile MDA, sialik asit, TNF-α, IGF-1, 8-OhdG, Nitrit/Nitrat değişkenleri başlangıç, 2.Gün ve 7.gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir (p>0,05).

Plak indeksi ile MDA, sialik asit, TNF-α, IGF-1, 8-OhdG, Nitrit/Nitrat değişkenlerinde Başlangıç, 2.Gün ve 7.gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir (p>0,05).

Kanama indeksi ile MDA, sialik asit, TNF-α, IGF-1, 8-OhdG, Nitrit/Nitrat değişkenlerinde başlangıç, 2.Gün ve 7.gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir (p>0,05).

		RAI 100		**RAI 150**		
		Mean	**Median**	**Mean**	**Median**	**p**
	Başlangıç	0,33±0,16	0,4 (0,18-0,43)	0,43±0,29	0,3 (0,23-0,65)	0,612
	2.Gün	0,35±0,24	0,3 (0,18-0,45)	0,27±0,16	0,28 (0,14-0,4)	0,635
TAH	**7.Gün**	0,38±0,22	0,4 (0,21-0,5)	0,45±0,28	0,4 (0,3-0,54)	0,539
	Başlangıç	11,32±4,43	10,26 (7,69-14,65)	8,81±3,55	9,16 (5,68-10,35)	0,150
	2.Gün	11,52±7,88	8,42 (5,31-15,75)	10,46±6,8	7,33 (6,5-12,09)	0,970
MDA	**7.Gün**	15,43±9,2	12,27 (6,04-22,71)	9,32±4,01	10,62 (5,04-13)	0,180
	Başlangıç	5,93±2,08	5,85 (3,97-6,88)	4,7±2,96	3,54 (2,81-6,05)	0,074
	2.Gün	5,95±2,02	5,68 (4,44-6,95)	5,59±2,62	4,95 (3,87-6,89)	0,570
Sialik Asit	**7.Gün**	5,89±2,7	4,9 (3,87-8,86)	4,91±3,65	3,82 (2,47-6,19)	0,283
	Başlangıç	5,23±3,6	4,05 (2,21-8,2)	3,25±2,87	1,38 (1,16-5,37)	0,191
	2.Gün	6,25±8,04	3,14 (0,26-7,98)	3,87±2,57	3,14 (2,02-5,63)	0,973
TNF-α	**7.Gün**	4,6±3,82	3,74 (1,29-6,54)	2,93±2,78	2,29 (0,82-4,87)	0,303
	Başlangıç	0,22±0,16	0,15 (0,14-0,21)	0,17±0,04	0,18 (0,13-0,21)	0,652
	2.Gün	0,39±0,26	0,32 (0,22-0,45)	0,28±0,12	0,26 (0,18-0,37)	0,413
IGF-1	**7.Gün**	0,43±0,42	0,28 (0,16-0,45)	0,26±0,16	0,2 (0,16-0,31)	0,393
	Başlangıç	85,64±22,76	92,2 (66,25-96,6)	59,67±24,35	76,3 (34,3-80,1)	0,066
	2.Gün	81,25±24,64	83,9 (66,05-102,05)	76,42±32,93	79,3 (52,75-101,1)	0,547
8-ohdg	**7.Gün**	78,59±16,2	79,3 (68-87,98)	64,23±24,53	69,3 (39,4-88)	0,336
	Başlangıç	116,55±94,38	86,47 (59,64-126,34)	110,95±57,08	82,93 (69,52-168,29)	0,998
	2.Gün	106,15±59,02	89,27 (54,39-137,57)	103,52±63,51	96,83 (41,59-151,1)	0,713
Nitrit/Nitrat	**7.Gün**	111,93±68,97	79,89 (60,67-152,93)	99,27±53,32	81,71 (62,08-111,95)	0,776

RAI 100 ve RAI 150 gruplarının TAH, MDA, sialik asit, TNF-α, IGF-1, 8-OHdG, ve Nitrit/Nitrat değişkenlerinin başlangıç, 2.Gün ve 7.Gün değerleri arasında isatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

5. TARTIŞMA

Radyoaktif iyot 131(I-131)'in, tiroid dokusuna olan afinitesinden dolayı hiperparatiroidi ve tiroid kanserinin tedavisinde kullanılmaktadır (4). Ablasyon terapisi için önerilen dozlar, 30mCi ile 150 mCi arasındadır (3). Bizim hastalarımız, önerilen dozlar çerçevesinde, 100 ve 150 mCi dozlar almışlardır. I-131'in, tükürük bezleri tarafından tutulduğu ve radyasyona maruz kalmaları nedeniyle, tükürük bezlerinde hasarın oluştuğu bilinmektedir (3).

Uygulanan radyoiyodinin %24'ü tükürük yoluyla kaybedilirken, tükürükteki konstantrasyonu plazmadaki seviyenin 20 ila 100 katına kadar çıkabilir. Özellikle seröz bezler ve asiner hücreler radyasyona hassas olup, radyasyona maruz kalma sonucu, duktal mukoza ve parenkimal hücrelerde akut ve kronik inflamatuar değişiklikler oluşur(3). Bu değişiklikler sonucunda, tükürük içeriğinde de çeşitli değişimler oluşur, değişimlerden bazıları; tükürük protein seviyelerinin artması, artmış sodyum ve klorür değerleri, fosfat seviyesinde azalma olarak görülebilir (5).

İyot-131 tedavisinin en sık görülen komplikasyonlarından biri kserestomi olup, genellikle bu durum tedavi sonrası 24-48 saat arasında çok belirginleşir (89). Bu nedenle çalışmamızda 2. gün, tükürük toplanması için seçilmiştir. Çalışma grubundaki hastaların radyoaktif iyot tedavisi öncesi uyarılmamış tükürük akış hızı ölçümleri ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Çalışma grubundaki hastaların, radyoaktif iyot alımını takiben, 2. gündeki tükürük akış hızları, iyot-131 alımı öncesindeki değerden daha düşük olarak tespit edilmiştir, fakat bu değişim istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır. Ish-Shalom ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptıkları araştırmada da, I-131 tedavisi görmüş hastalarda, uyarılmamış tükürük akışının değişmediği bulunmuştur. Bu durum dinlenme durumunda, tükürük salgısının parotisten ziyade, submandibular bezden gelmesine ve submandibular bezin mukoid salgısından ötürü radyasyon hasarına daha dirençli olmasına bağlanmıştır (2). Ish-Shalom ve arkadaşlarının araştırmasında bir sene içerisinde, I-131 tedavisi alan kişiler çalışmaya dahil edilmiş, çalışmamızla karşılaştırılınca daha geç dönemdeki değişimler gözlenmiştir (2). Çalışmamızdaki kadar erken dönemde ilgili parametre ile ilgili bir araştırma olmadığı için, bulgularımız Ish-Shalom ve arkadaşlarının bulguları(2) ile karşılaştırılmıştır. Bizim bulgularımız, ilgili çalışma (2) ile uyumludur.

TNF-α proinflamatuar bir sitokin olup, skuamoz hücreli karsinom, liken planus ve displazi durumlarında tükürükteki seviyeleri hakkında çeşitli araştırmalar yapılmıştır(90,91,92). SahebJamee ve arkadaşları, oral skuamoz hücreli kanseri olan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmalarında TNF-α seviyesini, kontrol grubundaki hastalara nazaran yüksek bulmalarına rağmen, bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (90). Rhodus ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise, oral skuamoz hücreli kanserli hastalardaki TNF-α seviyesi, kontrol ve premalign lezyonlu hastalara nazaran anlamlı oranda artmış bulunmuştur (91). Rhodus ve arkadaşlarının bir diğer çalışmasında ise, orta ve ileri derecede displaziye sahip hastaların tükürüklerindeki TNF-α seviyesi, kontrol grubundaki kişilere göre anlamlı derecede yükselmiş bulunmuştur. İleri derecedeki displazisi olan hastalar ile, skuamoz hücreli karsinomlu hastaların tükürüklerindeki TNF-α seviyeleri arasında ise anlamlı bir fark bulamamışlardır (92). Diez ve arkadaşlarının 2002 yılında yayınladıkları çalışmada, hipotiroidi hastalarındaki, serum TNF-α seviyelerinin kontrol grubuna nazaran anlamlı oranda yüksek olduğu ve tedavi sonrası bu değerlerin anlamlı derecede değişmediği gözlenmiştir (93). Bizim çalışmamızda ise, çalışma grubunda bulunan hastaların tükürükteki TNF-α seviyeleri, kontrol grubundaki hastaların seviyelerine nazaran yüksek bulunmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç çıkmamıştır. 2. ve 7. gündeki seviyeler, birinci örneğe göre düşük olmasına rağmen, anlamlı bir sonuç görülmemiştir. Çalışma grubunun ilk örneklerindeki TNF- α seviyelerinin, kontrollere göre yüksek olması, Diez ve arkadaşlarının hipotroidi hastalarındaki bulgularına (93) benzerlik göstermektedir.

IGF-1, yapılmış çalışmalar neticesinde, nöronları oksidatif hasara karşı koruduğu gösterilmiş bir anabolik hormondur (94, 95). IGF-1, aynı zamanda epitelyal hücre apoptozunu baskılar, glandular fonksiyonu korur. IGF-1 apoptozu baskıladığı gibi, aynı zamanda hücre proliferasyonunu da indükler (96). IGF-1'in serum konsantrasyonunu hipertiroidi durumunda artmış, hipotiroidi durumunda ise azalmış olarak görülmüştür (97,98,99). Araştırmamızda, çalışma grubundaki kişilerin tükürük IGF-1 seviyeleri 2. günde artmış, sonrasında ise azalmıştır. Fakat radyoaktif iyot alımı öncesi ve sonrası IGF-1 seviyeleri arasında anlamlı bir fark çıkmamıştır. IGF-1'in yükselmesinin nedeni, koruyucu bir faktör olan IGF-1'in ortamdaki oksidatif hasara karşı olarak üretilmesi olabilir. Kontrol grubu ile çalışma grubundan radyoaktif iyot alımı öncesi elde edilen örnekler karşılaştırıldığında, çalışma grubundaki hastaların

IGF-1 seviyeleri düşük bulunmuş olup, bunun nedeni hastaların hipotiroidi durumunda bulunmaları olabilir. Fakat bu iki grup arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Sialik asitler, nöraminik asidin asetillenmesi sonucu ortaya çıkan bileşiklerin genel ismidir (78). Akciğer, meme, deri, kolon, prostat ve mesane malinitelerinde serum total sialik asit seviyesinin arttığı bulunmuştur (81). Oral skuamöz hücreli karsinom ve meme kanseri hastalarında tükürükte artmış düzeyde sialik aside rastlanılmıştır (82). Tiroid kanseri hastalarında, serumda ve dokudaki sialik asit seviyesinin anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir. Aynı araştırmada, sialik asit seviyesinin cerrahi sonrası arttığı ve sonrasında normale döndüğü bulunmuştur (100). Uniyal ve arkadaşlarının sıçanlar üzerine yaptıkları çalışmada, hipotiroidi durumundaki sıçanlarda serum sialik asit seviyesinin arttığı, Morgan ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise, hipotiroidi durumundaki sıçanlarda, submandibular tükürük bezlerindeki sialik asit seviyesinin anlamlı derecede yükseldiği gözlenmiştir (101,102). Çalışmamızda, çalışma grubunun, iyot-131 alımı öncesi örnekleri ve kontrol grubu örnekleri karşılaştırıldığında; çalışma grubunun tükürük sialik asit seviyelerinin, kontrollere nazaran yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum, hastaların içinde bulundukları hipotiroidi durumu kaynaklı olabileceği gibi, hastaların tiroid kanseri hastası olmasına da bağlı olabilir. Kontrol ve çalışma grubunun, ilk örnekleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışma grubunun 2. ve 3. örnekleri incelendiğinde, 2. örnekte ilk örneğe göre, sialik asit seviyesinin arttığı, 3. örnekte 2. örnekten daha düşük bir değer aldığı görülmektedir. Fakat tükürükteki sialik asit seviyesinin son ölçümdeki değeri, ilk örneğe göre yüksektir. İstatistiksel olarak bu değişimler arasında, anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

I-131 tedavisi, DNA hasarlarına neden olabilir. 2000 yılında Monteiro Gil ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, I-131 alımı sonrasında, kromozom aberasyonlarının arttığı gösterilmiştir, ancak ilgili çalışmada oksidatif stres parametreleri ile sitogenetik bulgular arasında korelasyon bulunmamıştır (6). 8-OHdG endojen oksidatif hasarın değerlendirilmesinde ve kanserojenlere maruziyet sonrası, DNA hasarının değerlendirilmesinde kullanılan bir belirteçtir (103). Altan ve arkadaşlarının 2010 yılında, sıçanlar üzerine yaptıkları araştırmada, hipotiroidik durumdaki sıçanlarda karaciğer hücrelerindeki 8-OHdG seviyelerinin arttığını bulmuşlardır (104). 8-OHdG

yapılan çalışmalar sonucunda, pek çok kanser tipinde yüksek olarak bulunmuştur. Akut lösemili çocuklarda, idrardaki 8-OHdG seviyesinin arttığı, kolorektal kanserli hastalarda serum 8-OHdG seviyesinin anlamlı derecede yükseldiği, 8-OHdG seviyesi ile hepatoselüler karsinom arasında özellikle de, hepatit C hastalarında bir ilişki olduğu, Barett's özafagus ve özofagus adenokarsinomu olan hastalarda, 8-OHdG seviyesinin arttığı gösterilmiştir (105). Bahar ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları araştırmada, oral skuamoz hücreli kanserli hastalardaki tükürük 8-OHdG seviyelerinin, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (106). Araştırmamızda çalışma grubundan, radyoaktif iyot alımı öncesi alınan örneklerdeki 8-OHdG seviyesinin, kontrol grubuna göre yüksek olduğu görülmüştür. Fakat bu yükseklik, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışma grubundan alınan 3. örneğin, 2. gün ve iyot alımı öncesi alınan örneklere nazaran düşük olduğu görülmüştür. 3. örnekteki seviyenin, iyot alımı öncesindeki değere nazaran düşük olması, tiroid hormonu replasmanı ile alakalı olabileceği gibi, 2. ve 3. örnekler arasındaki düşme, hem I-131'in radyoaktivitesinin azalması ve hem de tiroid hormon replasmanı ile ilgili olabilir.

Serbest oksijen radikalleri, hücre zarındaki lipidlerin oksitlenmesine neden olurlar. Normal dokularda düşük olarak görülen lipid peroksidasyonunun artışı, serbest oksijen radikallerinin hasarının ölçülmesi için kullanılabilir (44,61). Lassoued ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptıkları araştırmada, papiller tiroid kanseri hastalarında plazma MDA seviyeleri, kontrol grubuna nazaran istatistiksel oranda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (107). Akıncı ve arkadaşlarının ,2008 yılında yaptıkları çalışmada tiroid kanseri hastalarında cerrahi öncesi MDA seviyelerinin, kontrol grubuna göre yüksek olduğu, cerrahi sonrasında önemli ölçüde düşmesine rağmen, yine de kontrol grubuna göre yüksek olduğu bulunmuştur (108). Çeşitli araştırmalarda, MDA seviyeleri ile hipotiroidi arasındaki ilişki incelenmiş, serum ve plazmadaki MDA seviyeleri hipotiroidi hastalarında kontrol gruplarına nazaran yüksek olarak bulunmuştur(109,110,111). Makarewicz ve arkadaşlarının 2010 yılında, I-131 tedavisi alan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada, I-131 alımı sonrası ilk 4 günde LPO(MDA + 4-HDA) düzeylerinin anlamlı derecede değişmediğini bulmuşlardır. İlgili çalışmada, I-131 alımı sonrası birinci, ikinci ve üçüncü günlerde, I-131 alımı öncesine göre nispeten bir düşüş, 4. günde ise, ilk güne göre bir artma görülmüştür. Fakat bu değişimler, istatistiksel olarak anlamlı değildir (112). Çalışmamızda, I-131 sonrası ikinci gün alınan örnekte, I-131 alımı öncesi elde edilen örneğe nazaran, MDA

seviyesinde bir düşüş olsa da, bu düşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Makarewicz ve arkadaşlarının çalışmasındakine (112) benzer şekilde, çalışmamızda 7. gündeki MDA seviyeleri yükselmiş, fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

İleri oksidasyon protein ürünleri(AOPP), over kanseri ve diabetes mellitus gibi hastalıklarda, yapılan araştırmalarda yüksek bulunmuştur. Kosova ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları araştırmada, papiller tiroid kanseri hastalarında tiroidektomi öncesi AOPP değerleri, kontrol grubuna nazaran anlamlı derecede yüksek bulunmuş, tiroidektomi sonrası anlamlı derecede bir düşüş olmasına rağmen, 20 gün sonunda AOPP değerlerinin anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (113). Haribabu ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptıkları araştırmada, hem belirgin hipotiroidi hastalarında, hem de subklinik hipotiroidisi olanlarda, bir diğer protein oksidasyon ürünü olan protein karbonillerin(PCO), kontrol grubuna nazaran anlamlı oranda yüksek olduğu görülmüştür (114). Araştırmamızda, çalışma grubundaki hastaların I-131 öncesi, AOPP seviyeleri, kontrol grubuna nazaran yüksek bulunmuş, fakat bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. 7. gündeki örneklerde, AOPP seviyesinin ilk iki örneğe nazaran düşük olduğu görülmüştür, fakat bu düşme de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Nitrik oksit, yüksek derecede reaktiviteye sahip, bir oksijen ve bir nitrojen atomundan oluşan serbest radikaldir (76,77). Nitrik oksit, hem koruyucu ve düzenleyici görevlere sahip olup, hem de sitotoksik etkileri vardır. Nitrik oksidin, tükürük salınımı üzerine de etkileri olduğu bildirilmiştir (115). Serum nitrik oksit seviyesinin, belirgin hipotiroidi hastalarında ,normal hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olduğu gösterilmiştir (116,117,118). Araştırmamızda, çalışma grubundaki hastaların I-131 alımı öncesi örneklerindeki NO seviyelerinin, kontrol grubuna nazaran istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olduğu görülmüştür. Çalışma grubunda, 2. ve 3. örneklerdeki, nitrik oksit seviyelerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Kontrol ve çalışma grubunun, ilk örnekleri arasındaki istatistiksel anlamlı farklılık, literatür ile uyumludur.

Sonuç olarak, çalışma grubundaki nitrik oksit, AOPP, 8-OHdG, IGF-1 ve sialik asit parametreleri, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, beklenildiği gibi önce bir yükselme göstermiş, 2. gün sonrasında ise düşmüş olup, tükürük akış hızı ise, ikinci günde düşüş göstermiş, sonrasında ise artmıştır. I-131 alan hastaların 2. gün sonrasında

tiroid replasman tedavisine başlamaları ve zamanla birlikte I-131'in etkisinin azalması bu durumun nedeni olabilir. Bizim bulgularımızın, radyoaktif iyot tedavisine bağlı uzun dönemde gelişen kserestominin anlaşılmasında ve kserestomi riski açısından gelecekte kullanılması olası parametreler açısından literatüre katkı yapacağı düşüncesindeyiz

KAYNAKLAR

1. Cossu A, Budroni M, Paliogiannis P, Palmieri G, Scognamillo F, Cesaraccio R, Attene F, Trignano M, Tanda F. Epidemiology of thyroid cancer in an area of epidemic thyroid goiter. *J Cancer Epidemiol*. 2013;2013:584768.

2. Ish-Shalom S, Durleshter L, Segal E, Nagler RM. Sialochemical and oxidative analyses in radioactive I131-treated patients with thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2008;158(5):677-81.

3. Prendes BL, Orloff LA, Eisele DW. Therapeutic sialendoscopy for the management of radioiodine sialadenitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;138(1):15-9.

4. Rodrigues M, Havlik E, Peskar B, Sinzinger H. Prostaglandins as biochemical markers of radiation injury to the salivary glands after iodine-131 therapy? *Eur J Nucl Med* 1998;25(3):265-9.

5. Mandel SJ, Mandel L. Radioactive iodine and the salivary glands. *Thyroid* 2003;13(3):265-71.

6. Monteiro Gil O, Oliveira NG, Rodrigues AS, Laires A, Ferreira TC, Limbert E, Léonard A, Gerber G, Rueff J. Cytogenetic alterations and oxidative stress in thyroid cancer patients after iodine-131 therapy. *Mutagenesis* 2000; 15(1):69-75.

7. Palmieri B, Sblendorio V. Oxidative stress tests: overview on reliability and use. Part I. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2007;11(5):309-42.

8. Nielsen F, Mikkelsen BB, Nielsen JB, Andersen HR, Grandjean P. Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors. *Clin Chem* 1997; 43(7):1209-14.

9. Kalousová M, Zima T, Tesar V, Dusilová-Sulková S, Skrha J. Advanced glycoxidation end products in chronic diseases-clinical chemistry and genetic background. *Mutat Res* 2005;11;579(1-2):37-46

10. Zuwała-Jagiełło J, Pazgan-Simon M, Simon K, Warwas M. Advanced oxidation protein products and inflammatory markers in liver cirrhosis: a comparison between alcohol-related and HCV-related cirrhosis. *Acta Biochim Pol* 2011;58(1):59-65.

11. Uğar-Cankal D, Ozmeric N. A multifaceted molecule, nitric oxide in oral and periodontal diseases. *Clin Chim Acta* 2006; 366(1-2):90-100.

12. Nyström E, Berg GEB, Jansson SKG, Torring O, Valdemarsson SV. *Thyroid Disease in Adults*. New York:Springer; 2011

13. McDougall IR. *Thyroid cancer in clinical practice*. New York:Springer; 2007

14. Amdur RJ, Mazzaferri EL. *Essentials of thyroid cancer management*. New York:Springer; 2005

15. Ward LS. *Thyroid and Parathyroid Diseases - New Insights into Some Old and Some New Issues*. InTech; 2012

16. Devi Sankar K, Sharmila Bhanu P, Bapuji P. Agenesis of isthmus of thyroid gland with embryological and clinical basis. *NMJ* 2012;1(1):32-34

17. Mohebati A, Shaha AR. Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations. *Clin Anat* 2012;25(1):19-31.

18. Guyton AC. *Tıbbi Fizyoloji* 7th ed. Saunders; 1986

19. Hulbert AJ. Thyroid hormones and their effects: a new perspective. *Biol Rev Camb Philos Soc* 2000;75(4):519-631.

20. Choksi NY, Jahnke GD, St Hilaire C, Shelby M. Role of thyroid hormones in human and laboratory animal reproductive health. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2003;68(6):479-91.

21. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1167-214

22. Gharib H, Papini E. Thyroid nodules: clinical importance, assessment, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36(3):707-35

23. Brown RL, de Souza JA, Cohen EE. Thyroid cancer: burden of illness and management of disease. *J Cancer* 2011;4(2):193-9.

24. Eszlinger M, Krohn K, Hauptmann S, Dralle H, Giordano TJ, Paschke R. Perspectives for improved and more accurate classification of thyroid epithelial tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(9):3286-94.

25. Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2011;30;7(10):569-80.

26. LiVolsi VA. Papillary thyroid carcinoma: an update. *Mod Pathol* 2011;24 Suppl 2:S1-9.

27. Nikitakis NG, Polymeri A, Polymeris A, Sklavounou A. Metastatic papillary thyroid carcinoma to the maxilla: case report and literature review. *Head Neck Pathol* 2012;6(2):216-23.

28. Lloyd RV, Buehler D, Khanafshar E. Papillary thyroid carcinoma variants. *Head Neck Pathol* 2011;5(1):51-6.

29. Lin JD, Hsueh C, Huang BY.Papillary thyroid carcinoma with different histological patterns.*Chang Gung Med J* 2011;34(1):23-34.

30. Fırat U, Keleş A, Mızrak B. Kolumnar hücreli varyant papiller tiroid karsinomu: Olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi. *J Clin Exp Invest* 2011;2(3):304-307

31. Jin J, Phitayakorn R, Wilhelm SM, McHenry CR. Advances in management of thyroid cancer. *Curr Probl Surg* 2013;50(6):241-89.

32. Vayısoğlu Y, Özcan C. Tiroid Folliküler Kanseri. *JCAM* 2011;1-3

33. Garcia-Rostan G, Sobrinho-Simões M. Poorly differentiated thyroid carcinoma: an evolving entity. *Diagnostic Histopathol* 2011;17:114–123

34. Paik SS, Kim WS, Hong EK, Park MH, Lee JD. Poorly differentiated ("insular") carcinoma of the thyroid gland--two cases report. *J Korean Med Sci* 1997;12(1):70-74.

35. Volante M, Fornari A, Rapa I, Papotti M. Poorly Differentiated Carcinoma of the Thyroid Gland. *Pathology Case Reviews* 2009;14(6):219-223

36. Nambiar A1, Pv S, Susheelan V, Kuriakose MA. The concepts in poorly differentiated carcinoma of the thyroid: a review article. *J Surg Oncol*. 2011;103(8):818-21.

37. Liu AH, Juan LY, Yang AH, Chen HS, Lin HD. Anaplastic thyroid cancer with uncommon long-term survival. *J Chin Med Assoc* 2006;69(10):489-91.

38. Giuffrida D, Gharib H. Anaplastic thyroid carcinoma: current diagnosis and treatment. *Ann Oncol* 2000;11(9):1083-9.

39. Finny P, Jacob JJ, Thomas N, Philip J, Rajarathnam S, Oommen R, Nair A, Seshadri MS. Medullary thyroid carcinoma: a 20-year experience from a centre in South India. *ANZ J Surg* 2007;77(3):130-4.

40. Haddad RI, Costello R. Medullary thyroid cancer: advances in treatment and management of common adverse events associated with therapy. *Community Oncology* 2012;9(6):188-197

41)Grisius MM, Fox PC. Salivary Gland Diseases. İçinde Greenberg MS, Glick M, editor. *Burket's Oral Medicine Diagnosis&Treatment*. 10th ed. Hamilton, Ontario BC Decker Inc;2003. pp. 235-270

42. Carpenter GH. The secretion, components, and properties of saliva. *Annu. Rev Food Sci Technol* 2013;4:267–76

43. Catalan MA, Nakamoto T, Melvin JE. The salivary gland fluid secretion mechanism. *J Med Invest* 2009;56 Suppl:192-6.

44. Khalili J, Biloklytska HF. Salivary malondialdehyde levels in clinically healthy and periodontal diseased individuals. *Oral Dis* 2008;14(8):754-60.

45. Okuyucu A, Alaçam H. İyot Metabolizması. *J Exp Clin Med* 2012;29:277-279

46. La Perle KM, Kim DC, Hall NC, Bobbey A, Shen DH, Nagy RS, Wakely PE Jr, Lehman A, Jarjoura D, Jhiang SM. Modulation of sodium/iodide symporter expression in the salivary gland. *Thyroid* 2013;23(8):1029-36

47) Chatterjea MN, Rana S. *Textbook of Medical Biochemistry* Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd; 2012. pp. 734-742

48) Pankaja N. *Essentials of Biochemistry*. Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd ;2012. pp.396-403

49. Kogai T, Brent GA. The sodium iodide symporter (NIS): regulation and approaches to targeting for cancer therapeutics. *Pharmacol Ther* 2012;135(3):355-70.

50. Oh JR, Ahn BC. False-positive uptake on radioiodine whole-body scintigraphy: physiologic and pathologic variants unrelated to thyroid cancer. *Am J Nucl Med Mol Imaging 2012*;2(3):362-85.

51. Wyszomirska A. Iodine-131 for therapy of thyroid diseases. Physical and biological basis. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2012;28;15(2):120-3.

52. Liu Z, Xing M. Induction of sodium/iodide symporter (NIS) expression and radioiodine uptake in non-thyroid cancer cells. *PLoS One* 2012;7(2):e31729.

53. Yüksel D, Argon M, Atasever T, Çelen YZ, Kabasakal L, Karayalçın B, Kır KM, Özdoğan Ö, Özkılıç H, Sarı O, Türkmen C, Varoğlu E, Yapar AF, Yüksel M. Diferansiye tiroid kanserlerinde radyoaktif iyot [I-131] ablasyonu ve tedavisi uygulama kılavuzu. *Turk J Nucl Med* 2001;10(Supp)

54. Nakada K, Ishibashi T, Takei T, Hirata K, Shinohara K, Katoh S, Zhao S, Tamaki N, Noguchi Y, Noguchi S. Does lemon candy decrease salivary gland damage after radioiodine therapy for thyroid cancer? *J Nucl Med* 2005;46(2):261-6.

55. Grewal RK, Larson SM, Pentlow CE, Pentlow KS, Gonen M, Qualey R, Natbony L, Tuttle RM. Salivary gland side effects commonly develop several weeks after initial radioactive iodine ablation. *J Nucl Med*. 2009;50(10):1605-10.

56. Yoshikawa T, Naito Y. What Is Oxidative Stress? *JMAJ* 2002;45(7):271–276, 57.
57. Atmaca E, Aksoy A. Oksidatif DNA Hasarı ve Kromatografik Yöntemlerle Tespit Edilmesi. *YYU Veteriner Fakultesi Dergisi* 2009;20(2):79 – 83

58. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact* 2006;10;160(1):1-40.

59. Kunwar A, Priyadarsini KI. Free radicals, oxidative stres and importance of antioxidants in human health. *J Med Allied Sci* 2011;1(2):53-60

60. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007;39(1):44-84.

61. Yarıktaş M, Döner F, Doğru H, Aynalı G, Yönden Z, Delibaş N. Baş-boyun malign tümörlerinde malondialdehit düzeyleri ve antioksidan enzim aktiviteleri. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2003;10-(4)/65-67

62. Sabuncuoğlu S, Özgüneş H. Kemoterapi, serbest radikaller ve oksidatif stres. *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi* 2011;31(2):137-150

63. Karbownik-Lewińska M, Kokoszko-Bilska A. Oxidative damage to macromolecules in the thyroid - experimental evidence. *Thyroid Res* 2012;27;5(1):25.

64. Devasagayam TP, Tilak JC, Boloor KK, Sane KS, Ghaskadbi SS, Lele RD. Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. *J Assoc Physicians India* 2004;52:794-804.

65. Feghali CA, Wright TM.Cytokines in acute and chronic inflammation. *Front Biosci* 1997;1;2:12-26.

66. Al-Ghurabei BH, Saliah MM. Role of Salivary Tumor Necrosis Factor-alpha and Immunoglobulin-A in Recurrent Aphthous Stomatitis. *J Fac Med Baghdad* 2011;53(2):207-210

67. Pezelj-Ribaric S, Prso IB, Abram M, Glazar I, Brumini G, Simunovic-Soskic M. Salivary levels of tumor necrosis factor-alpha in oral lichen planus. *Mediators Inflamm* 2004;13(2):131-3.

68. Kalfa M, Aksu K. Anti-tümör nekrozis faktör-α tedavisi ve enfeksiyon. *RAED Dergisi* 2011;3(3-4):49-56

69. Larrick JW, Wright SC. Cytotoxic mechanism of tumor necrosis factor-alpha. *FASEB J* 1990;4(14):3215-23.

70. Laron Z. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1): a growth hormone. *Mol Pathol* 2001;54(5):311-6.

71. Kayalı R, Çakatay U. Protein oksidasyonunun ana mekanizmaları. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 2004;35(2): 83-89

72. Shacter E. Quantification and significance of protein oxidation in biological samples. *Drug Metab Rev* 2000;32(3-4):307-26.

73. Puche JE, Castilla-Cortázar I. Human conditions of insulin-like growth factor-I (IGF-I) deficiency. *J Transl Med* 2012;10:224.

74. Pizzimenti S, Ciamporcero E, Daga M, Pettazzoni P, Arcaro A, Cetrangolo G, Minelli R, Dianzani C, Lepore A, Gentile F, Barrera G. Interaction of aldehydes derived from lipid peroxidation and membrane proteins. *Front Physiol* 2013;4:242.

75. Shen J, Deininger P, Hunt JD, Zhao H. 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OH-dG) as a potential survival biomarker in patients with nonsmall-cell lung cancer. *Cancer* 2007;109(3):574-80.

76. Panjwani S, Bagewadi A, Keluskar V, Malik R, Rai S, Misra D. Estimation and comparison of levels of salivary nitric oxide in patients with oral lichen planus and controls. *Int J Prev Med* 2013;4(6):710-4.

77. Sundar NM, Krishnan V, Krishnaraj S, Hemalatha VT, Alam MN. Comparison of the salivary and the serum nitric oxide levels in chronic and aggressive periodontitis: a biochemical study. *J Clin Diagn Res* 2013;7(6):1223-7.

78. İşbilir ŞS, Gökmen SS, Çağlar T, Hatipoğlu ON, Gülen Ş. Akciğer Kanserinde Serum Total ve Lipide Bağlı Sialik Asit Düzeylerinde Yükselme ve Bunun Metastaz ile İlişkisi. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2002;19(2):75-79.

79. Kurtul N, Gökpınar E. Salivary lipid peroxidation and total sialic acid levels in smokers and smokeless tobacco users as maraş powder. *Mediators of Inflammation* 2012;2012:619293.

80. Dhakar N, Astekar M, Jain M, Saawarn S, Saawarn N. Total sialic acid, total protein and total sugar levels in serum and saliva of oral squamous cell carcinoma patients: A case control study. *Dent Res J (Isfahan)* 2013;10(3):343-7.

81. Sanjay PR, Hallikeri K, Shivashankara AR. Evaluation of salivary sialic acid, total protein, and total sugar in oral cancer: a preliminary report. *Indian J Dent Res* 2008;19(4):288-91.

82. Vajaria BN, Patel KR, Begum R, Shah FD, Patel JB, Shukla SN, Patel PS. Evaluation of serum and salivary total sialic acid and α-l-fucosidase in patients with oral precancerous conditions and oral cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013;115(6):764-71.

83. Hanasand M, Omdal R, Norheim KB, Gøransson LG, Brede C, Jonsson G. Improved detection of advanced oxidation protein products in plasma. *Clin Chim Acta* 2012;413:901-6.

84. Higueras V, Raya A, Rodrigo JM, Serra MA, Roma J, Romero FJ. Interferon decreases serum lipid peroxidation products of hepatitis C patients. *Free Radic Biol Med* 1994;16:131-133.

85. Aminoff D. Methods for the quantitative estimation of N-acetylneuraminic acid and their application to hydrolysates of sialomucoids. *Biochem J* 1961;81:384-392.

86. Skoza L, Mohos S. Stable thiobarbituric acid chromophore with dimethyl sulphoxide. application to sialic acid assay in analytical de-o-acetylation. *Biochem J* 1976;159:457-462.

87. Tram TH, Miller JCB, McNeil Y, McVeagh P. Sialic acid content of infant saliva: comparison of brest fed with Formula fed infants. *Archives of Disease in Childhood* 1997;77:315-318.

88. Miles AM, Wink DA, Cook JC, Grisham MB. Determination of nitric oxide using fluorescence spectroscopy. *Methods Enzymol* 1996;268:105–120.

89. Lin WY, Shen YY, Wang SJ. Short-term hazards of low-dose radioiodine ablation therapy in postsurgical thyroid cancer patients. *Clin Nucl Med* 1996;21(10):780-2.

90. SahebJamee M, Eslami M, AtarbashiMoghadam F, Sarafnejad A. Salivary concentration of TNFalpha, IL1 alpha, IL6, and IL8 in oral squamous cell carcinoma. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008;13(5):E292-5.

91. Rhodus NL, Ho V, Miller CS, Myers S, Ondrey F. NF-kappaB dependent cytokine levels in saliva of patients with oral preneoplastic lesions and oral squamous cell carcinoma. *Cancer Detect Prev* 2005;29(1):42-5.

92. Rhodus NL, Cheng B, Myers S, Miller L, Ho V, Ondrey F. The feasibility of monitoring NF-kappaB associated cytokines: TNF-alpha, IL-1alpha, IL-6, and IL-8 in whole saliva for the malignant transformation of oral lichen planus. *Mol Carcinog* 2005;44(2):77-82.

93. Díez JJ, Hernanz A, Medina S, Bayón C, Iglesias P. Serum concentrations of tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and soluble TNF-alpha receptor p55 in

patients with hypothyroidism and hyperthyroidism before and after normalization of thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57(4):515-21.

94. Genis L, Dávila D, Fernandez S, Pozo-Rodrigálvarez A, Martínez-Murillo R, Torres-Aleman I. Astrocytes require insulin-like growth factor I to protect neurons against oxidative injury. *F1000Res* 2014;3:28.

95. Maggio M1, De Vita F, Lauretani F, Buttò V, Bondi G, Cattabiani C, Nouvenne A, Meschi T, Dall'Aglio E, Ceda GP. IGF-1, the cross road of the nutritional, inflammatory and hormonal pathways to frailty. *Nutrients* 2013;5(10):4184-205.

96. Limesand KH, Said S, Anderson SM. Suppression of radiation-induced salivary gland dysfunction by IGF-1. *PLoS One* 2009;4(3):e4663.

97. Miell JP, Taylor AM, Zini M, Maheshwari HG, Ross RJ, Valcavi R. Effects of hypothyroidism and hyperthyroidism on insulin-like growth factors (IGFs) and growth hormone- and IGF-binding proteins. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76(4):950-5.

98. Lakatos P, Foldes J, Nagy Z, Takacs I, Speer G, Horvath C, Mohan S, Baylink DJ, Stern PH. Serum insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding proteins, and bone mineral content in hyperthyroidism. *Thyroid* 2000;10(5):417-23.

99. Valcavi R, Dieguez C, Zini M, Muruais C, Casanueva F, Portioli I. Influence of hyperthyroidism on growth hormone secretion.*Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;38(5):515-22.

100. Kökoğlu E, Uslu E, Uslu I, Hatemi HH. Serum and tissue total sialic acid as a marker for human thyroid cancer. *Cancer Lett* 1989;46(1):1-5.

101. Uniyal BP, Singh LR, Nagpal KK. Effects of hypothyroidism and hyperthyroidism on serum glycoproteins in experimental rats. *Indian J Exp Biol* 1998;36(2):148-51.

102. Morgan BL, Kuyatt BL, Fink J. Effects of hypothyroidism on the DNA, carbohydrate, soluble protein and sialic acid contents of rat submandibular glands. *J Oral Pathol* 1985;14(1):37-41.

103. Agha-Hosseini F, Mirzaii-Dizgah I, Farmanbar N, Abdollahi M. Oxidative stress status and DNA damage in saliva of human subjects with oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2012;41(10):736-40.

104. Altan N, Sepici-Dinçel A, Sahin D, Kocamanoğlu N, Kosova F, Engin A. Oxidative DNA damage: the thyroid hormone-mediated effects of insulin on liver tissue. *Endocrine* 2010;38(2):214-20.

105. Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis C. 8-hydroxy-2' -deoxyguanosine (8-OHdG): A critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2009;27(2):120-39.

106. Bahar G, Feinmesser R, Shpitzer T, Popovtzer A, Nagler RM. Salivary analysis in oral cancer patients: DNA and protein oxidation, reactive nitrogen species, and antioxidant profile. *Cancer* 2007;109(1):54-9.

107. Lassoued S, Mseddi M, Mnif F, Abid M, Guermazi F, Masmoudi H, El Feki A, Attia H. A comparative study of the oxidative profile in Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis, and papillary thyroid cancer. *Biol Trace Elem Res* 2010;138(1-3):107-15.

108. Akinci M, Kosova F, Cetin B, Sepici A, Altan N, Aslan S, Cetin A. Oxidant/antioxidant balance in patients with thyroid cancer. *Acta Cir Bras* 2008;23(6):551-4.

109. Torun AN, Kulaksizoglu S, Kulaksizoglu M, Pamuk BO, Isbilen E, Tutuncu NB. Serum total antioxidant status and lipid peroxidation marker malondialdehyde levels in overt and subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70(3):469-74.

110. Baskol G, Atmaca H, Tanriverdi F, Baskol M, Kocer D, Bayram F. Oxidative stress and enzymatic antioxidant status in patients with hypothyroidism before and after treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007;115(8):522-6.

111. Reddy VS, Gouroju S, Suchitra MM, Suresh V, Sachan A, Srinivasa Rao PV, Bitla AR. Antioxidant defense in overt and subclinical hypothyroidism. *Horm Metab Res* 2013;45(10):754-8.

112. Makarewicz J, Lewiński A, Karbownik-Lewińska M. Radioiodine remnant ablation of differentiated thyroid cancer does not further increase oxidative damage to membrane lipids - early effect. *Thyroid Res* 2010;3(1):7.

113. Kosova F, Cetin B, Akinci M, Aslan S, Ari Z, Sepici A, Altan N, Çetin A. Advanced oxidation protein products, ferrous oxidation in xylenol orange, and malondialdehyde levels in thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14(9):2616-20.

114. Haribabu A, Reddy VS, Pallavi Ch, Bitla AR, Sachan A, Pullaiah P, Suresh V, Rao PV, Suchitra MM. Evaluation of protein oxidation and its association with lipid peroxidation and thyrotropin levels in overt and subclinical hypothyroidism. *Endocrine* 2013;44(1):152-7.

115. de la Cal C, Lomniczi A, Mohn CE, De Laurentiis A, Casal M, Chiarenza A, Paz D, McCann SM, Rettori V, Elverdín JC. Decrease in salivary secretion by radiation mediated by nitric oxide and prostaglandins. *Neuroimmunomodulation*. 2006;13(1):19-27.

116. Coria MJ, Pastrán AI, Gimenez MS. Serum oxidative stress parameters of women with hypothyroidism. *Acta Biomed* 2009;80(2):135-9.

117. Erdamar H, Demirci H, Yaman H, Erbil MK, Yakar T, Sancak B, Elbeg S, Biberoğlu G, Yetkin I. The effect of hypothyroidism, hyperthyroidism, and their treatment on parameters of oxidative stress and antioxidant status. *Clin Chem Lab Med* 2008;46(7):1004-10.

118) Baskol G, Atmaca H, Tanriverdi F, Baskol M, Kocer D, Bayram F. Oxidative stress and enzymatic antioxidant status in patients with hypothyroidism before and after treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007;115(8):522-6.

FORMLAR

Hasta Adı Soyadı: Tarih:

Yaş:

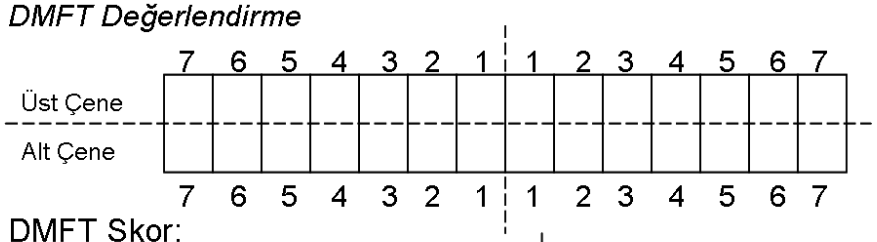
Cinsiyet:

Çalışma Grup No:

Birinci Örnek ☐ İkinci Örnek ☐ Üçüncü Örnek ☐

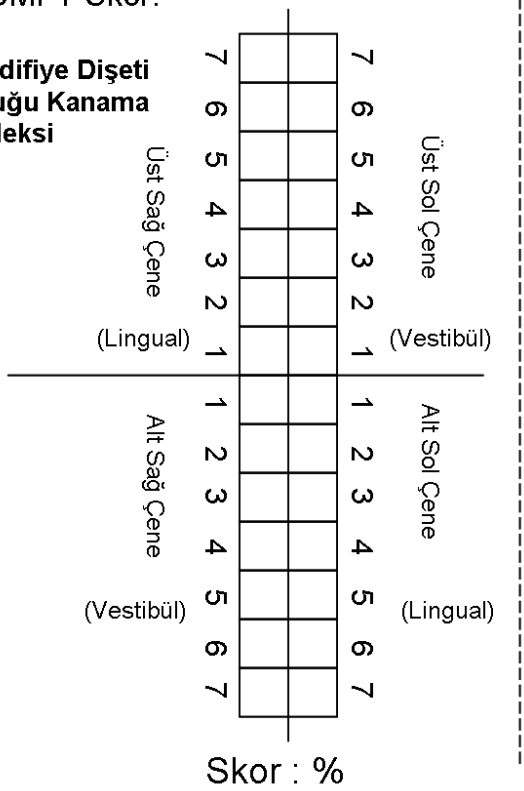
Tükürük Akış Hızı:

DMFT Değerlendirme



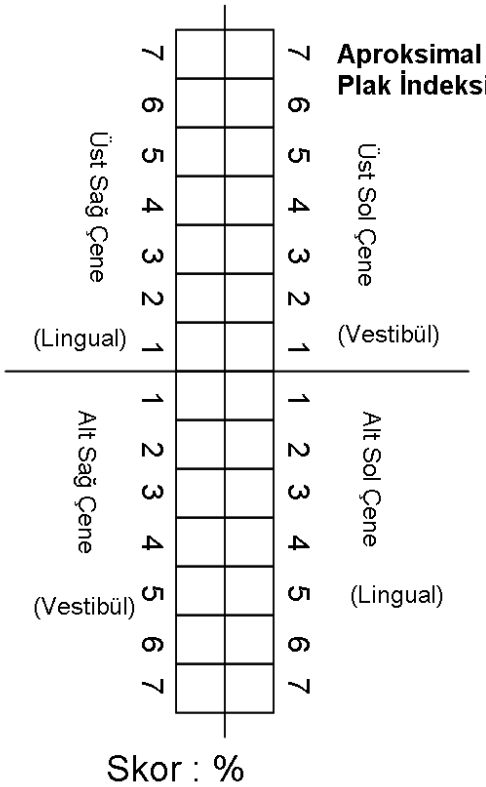
DMFT Skor:

Modifiye Dişeti Oluğu Kanama İndeksi



Skor : %

Aproksimal Plak İndeksi



Skor : %

ETİK KURUL KARARI

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

Sayı : 764

Tarih : 03.07.2013

Konu : Prof. Dr. İlknur ÖZCAN hk,

Sayın Prof. Dr. İlknur ÖZCAN
Diş Hekimliği Fakültesi

İlgi :Diş Hekimliği Fakültesinin 07/06/2013 gün ve 1242/3428 sayılı yazısı

Sorumlu araştırıcılığını üstlendiğiniz ve Taha Emre KÖSE'nın yürüteceği 2013/727 dosya numaralı "Iyot-131 Tedavisi Gören Troid Kanseri Hastalarının İyot Uygulaması Öncesi ve Sonrasında Tükürükte Oksidatif Stres Marker larının İncelenmesi" başlıklı çalışma kurulumuzun 21/06/2013 gün ve 12 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof.Dr. A. Yağız ÜRESİN
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Taha Emre	**Soyadı**	Köse
Doğ.Yeri	Şişli	**Doğ.Tar.**	25/08/1986
Uyruğu	T.C	**TC Kim No**	63730173246
Email	tahaemre@gmail.com	**Tel**	555-479-80-72

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	**Mez. Yılı**
Doktora	İst. Üni. Diş Hek. Fak. Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi	
Yük.Lis.		
Lisans	İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2009
Lise	Beşiktaş Atatürk Anadolu Lisesi	2004

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	**Kurum**	**Süre (Yıl - Yıl)**
1.	Araştırma Görevlisi	İstanbul Üniversitesi	2010-2014
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	**Okuduğunu Anlama***	**Konuşma***	**Yazma***	**KPDS/ÜDS Puanı**	**(Diğer) Puanı**
İngilizce	İyi	İyi	İyi	82,5	-

*****Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	**Eşit Ağırlık**	**Sözel**
LES Puanı	82,99	83,35	70,57
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	**Kullanma becerisi**
Microsoft Office Uygulamaları	İyi

Yayınları/Tebligleri Sertifikaları/Ödülleri

1. Köse TE, Köse OD, Karabas HC, Erdem TL, Ozcan I. Findings of florid cemento-osseous dysplasia: a report of three cases. J Oral Maxillofac Res. 2014 Jan 1;4(4):e4. doi: 10.5037/jomr.2013.4404.

2. Dincer O, Kose TE, Cankaya AB, Aybar B. Traumatic bone cyst mimicking radicular cyst. BMJ Case Rep. 2012 Dec 9;2012. pii: bcr2012007316. doi: 10.1136/bcr-2012-007316.

3. Köse TE, Çakır Karabaş H, Hatipoğlu E, Erdem TL, Özcan İ. Akromegali: olgu bildirimi. Acta Odontol Turc 2013;30(1):32-4.

4.Balcıoğlu HA, Köse TE, Keklioğlu N, Büyükertan M, Erdem TL, Özcan İ. Oligodonti: 3 olgu nedeniyle. GÜ Diş Hek Fak Derg 29(1): 41-44, 2012

5.Balcıoğlu HA, Köse TE, Keklioğlu N, Tuna H, Erdem TL, Özcan İ. Anatomik bir varyasyon: Aksesuar mental foramen. İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi 45: 2: 65-68, 2011

6. Köse TE, Çakır Karabaş H, Demirtaş N, Çene E, Erdem TL. The Occurrence Frequency of Hepatitis B, Hepatitis C and HIV in Patients Applying to İstanbul University Faculty of Dentistry. Turkiye Klinikleri J Dental Sci 2014;20(1):20-3

7. Çakır Karabaş H, Köse TE, Hatipoğlu E, Dincer O, Erdem TL, Özcan İ. Paget's disease of maxilla: A case report. Indian Journal of Dentistry 2013; 4: 229-232

8. Köse T E. Wig artefact. Br Dent J 2014; 216: in press

Özel İlgi Alanları (Hobileri):