

**TÜBİTAK**

2006-471 ✓

**TÜRKİYE BİLİMSEL VE TEKNOLOJİK ARAŞTIRMA KURUMU**  
THE SCIENTIFIC AND TECHNOLOGICAL RESEARCH COUNCIL OF TURKEY

**Sağlık Bilimleri Araştırma Grubu**  
Health Sciences Research Group

94393

**HİPER VE HİPOTİROİDİZMLİ HASTALARDA  
P-GLİKOPROTEİN POLİMORFİZMİ**

**PROJE NO: 105S302 (SBAG-HD-58)**

DOÇ.DR. GÜNFER TURGUT  
YRD.DOÇ.DR. SEBAHAT TURGUT  
YRD.DOÇ.DR. MEHMET BAŞTEMİR  
PROF.DR. BÜNYAMİN KAPTANOĞLU

KASIM 2006  
DENİZLİ

İNDİKSİYON

## ÖNSÖZ

4. TÜBİTAK Sağlık Bilimleri Grubu tarafından Hızlı Destek Projesi kapsamında desteklenen bu projede (SBAG-HD-58 / 105S302) hipertiroidizm ve hipotiroidizmin P-glikoprotein polimorfizmi ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

İSİ

NEL BİLGİLER

REC VE KONTROL

GULAP

ATİŞMA VE DİTİ

NAKLAP

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ŞEKİL VE TABLOLAR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	1
GEREÇ VE YÖNTEM	2
BULGULAR	4
TARTIŞMA VE SONUÇ	6
KAYNAKLAR	8

## HİPERTİROİD VE HİPOTİROİD HASTALARINDA P-GLIKOPROTEİN C3435T POLİMORFİZMİNİN PCR ANALİZİ

P-glikoprotein (P-gp) geninin C3435T polimorfizmi, ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini etkileyen önemli bir genetik faktördür. Bu çalışmada, hipertiroidi ve hipotiroidi hastalarının serum biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması ve P-gp geninin C3435T polimorfizminin genotip ve alel sıklıklarının araştırılması amaçlanmıştır.

### ŞEKİL VE TABLOLAR

	Sayfa No
<b>Şekil 1.</b> P-glikoprotein C3435T polimorfizminin PCR analizi	3
<b>Tablo 1.</b> Hipertiroidi ve hipotiroidi hastalarının p-glikoprotein C3435T polimorfizminin genotip ve alel sıklıkları	4
<b>Tablo 2.</b> Hiper ve hipotiroidi hastalarının serum biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması	5
<b>Tablo 3.</b> Hipertiroidi hastalarında genotip dağılımına göre hormon değerleri	5
<b>Tablo 4.</b> Hipotiroidi hastalarında genotip dağılımına göre hormon değerleri	5
<b>Tablo 5.</b> Hipertiroidi hastalarında alel dağılımına göre hormon düzeyleri	6
<b>Tablo 6.</b> Hipotiroidi hastalarında alel dağılımına göre hormon düzeyleri	6

Özetle, hipertiroidi ve hipotiroidi hastalarında P-gp geninin C3435T polimorfizminin genotip ve alel sıklıklarının araştırılması, ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini etkileyen önemli bir genetik faktördür. Bu çalışmada, hipertiroidi ve hipotiroidi hastalarının serum biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması ve P-gp geninin C3435T polimorfizminin genotip ve alel sıklıklarının araştırılması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: hipertiroidi, hipotiroidi, P-glikoprotein, C3435T polimorfizmi.

## ÖZET

### HİPER VE HİPOTİROİDİZMLİ HASTALARDA P-GLİKOPROTEİN POLİMORFİZMİ

P-glikoprotein insanda multidrug rezistans geni (MDR1) tarafından kodlanmaktadır ve MDR1'in bir ürünüdür. Çeşitli organlarda eksprese edilmektedir ve intestinal enterositlerde, beyin kapillerlerinin endotel hücrelerinde, böbrek proksimal tübül hücrelerinde ve karaciğer kanaliküler hücrelerde ilaç dağılımıyla ilişkilidir. P-glikoprotein ekspresyonunu P-glikoprotein polimorfizmi etkilemektedir ve en sık exon 26 C3435T polimorfizmine rastlanmaktadır. C alleli olanlarda P-glikoprotein ekspresyonunun yüksek olduğu, ilaçlara ve bazı maddelere karşı gelişen dirençten sorumlu olduğu düşünülmektedir. P-glikoprotein tiroid hormonlarının dağılımında, hipo ve hipertiroidizm tedavisinde kullanılan ilaçların dağılımında ve bu ilaçlara karşı meydana gelen dirençte rolü olabilir. Bu amaçla hiper ve hipotiroidizmlı hastalarda P-glikoprotein polimorfizm sıklığı ve tiroid hormon dağılımının T ve C alleli ile olabilecek muhtemel ilişkisi irdelenmiştir. Elde edilen bulgulara göre hipertiroidizm ve hipotiroidizmlı hastalar arasında P-glikoprotein C3435T polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bulgularımızda ayrıca hipertiroidizmlı C aleline sahip hastalarda hipertiroidik T aleline sahip hastalara göre serum serbest T3 düzeyi anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Sonuç olarak hiper ve hipotiroidizmlı hastalarda P-glikoprotein polimorfizmi bir etken olarak gözükmemektedir. Hipertiroidizmdeki serbest T3 düzeyleri ile P-glikoprotein arasında ise bir ilişki vardır. Bu ilişkiyi araştırarak ileri araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** P-glikoprotein polimorfizmi, MDR1, C3435T, hipertiroidizm, hipotiroidizm

## ABSTRACT

### P-GLYCOPROTEIN POLYMORPHISM IN HYPO- AND HYPER-THYROIDISM PATIENTS

P-glycoprotein is encoded by the multidrug resistance gene (MDR1) in humans and is the product of MDR1. It is expressed in various tissues and is related to drug distribution in intestinal erythrocytes, capillary endotel of brain, proximal tubulus cells of kidneys and liver canalicular cells. Expression of P-glycoprotein is affected by P-glycoprotein polymorphism, and exon 26 C3435T polymorphism is the most common one. It has been thought that expression of P-glycoprotein is high in C-allele subjects and this situation is responsible for the resistance against some drugs and substances. P-glycoprotein may have a role in the distribution of thyroid hormones, drugs used for hypo- and hyperthyroidism and the resistance occurred. For this purpose possible relationship between T and C alleles and frequency of P-glycoprotein polymorphism as well as thyroid hormone distribution in patients with hypo- and hyperthyroidism was investigated. According to the results obtained no statistically significant difference was found in P-glycoprotein C3435T polymorphism between hypo- and hyperthyroidism patients. In addition, the serum free T3 levels of hyperthyroidism patients with C alleles was higher than that of those with T alleles. In conclusion, it seems that P-glycoprotein polymorphism is not a predictor factor for the occurrence of hypo- and hyperthyroidism. There is a significant relationship between P-glycoprotein and the elevated serum free T3 levels of hyperthyroidism patients, and further research will help understand this situation.

**Key words:** P-glycoprotein polymorphism, MDR1, C3435T, hyperthyroidism, hypothyroidism

## GİRİŞ

Hipertiroidizm ve hipotiroidizmde verilen ilaçların farmakokinetiğinin **değiştiği** bilinmektedir. Yapılan araştırmalar P-glikoprotein ekspresyonunun tiroid hormonu ile **arttığını** göstermektedir. Tiroid disfonksiyonu olan olgularda kullanılan ilaçlara karşı ilaç **dirençliliği** geliştiği klinik olarak gözlenmektedir. Bunun yanı sıra LT4 ün yaygın kullanımı göz önüne alındığında P-glikoprotein ekspresyonundaki **değişikliğe** bağlı olarak kullanılan **diğer** ilaçlarında etkilerinin **değişeceği** düşünülmelidir. Bu çerçevede araştırmamızda hipertiroidizm ve hipotiroidizmin P-glikoprotein polimorfizmi ile ilişkisini araştırılmıştır.

## GENEL BİLGİLER

P-glikoprotein adenosin trifosfat bağlayıcı (ABC) protein ailesinin bir ürünüdür ve hücreden dışarıya akışı sağlamada enerji bağımlı bir pompa olarak fonksiyon görür (1). İlk kez çeşitli bileşiklere direnç gösteren tümör hücrelerinde keşfedilen P-glikoprotein insanda multidrug rezistans geni (MDR1), rodentlerde ise mdr1a, mdr1b ve mdr2 geni tarafından kodlanır. Bu protein hücrenin membranında lokalize olmuştur ve çok geniş çeşitlikteki bileşiklerin transportundan sorumludur (1, 2). P-glikoprotein, 1280 amino asitlik bir protein olup her biri altı transmembran açıklığı ile bir ATP bağlayan benzeşik iki bölgeden oluşmaktadır. P-glikoproteinin yapı fonksiyon ilişkisi substrat taşınması için ATP bağlanmasına ve hidrolize odaklanmıştır (3).

P-glikoprotein, barsak epiteli, karaciğer, böbrek tübül hücreleri ve merkezi sinir sistemi kapiller endotel hücreleri gibi birçok fizyolojik bariyerde normal olarak eksprese olmaktadır (4). P-glikoproteinin özellikle barsaktan ilaç emilimini kontrol etmekte (5) ve kan beyin bariyerinde, bariyerin beyni toksik maddelerden koruma düzeyindeki başarısını etkilemektedir (6). Bu nedenle, kan-beyin bariyerindeki yüksek P-glikoprotein seviyeleri, beyin içerisine alınması istenen ilaçların etkin miktarda beyne geçişini sınırlandırabileceği gibi, azalmış P-glikoprotein aktivitesi beyinde ilaçların anlamlı şekilde artmış birikimine yol açarak, istenmeyen yan etkilerinin ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır (7, 8). P-glikoprotein gibi taşıyıcı proteinler fizyolojik açıdan kan beyin bariyeri geçirgenliğinin tayininde önemli rol oynamaktadır. P-glikoproteinin bir diğer işlevi ise bir çok ilacın enerjiye bağımlı şekildeki alımında etkili olabilmesidir. Toksik maddelerin idrar, safra ve barsak lümenine salgılanmasında da P-glikoproteinin önemli rolü vardır (9). Bu bulguların ışığı altında, P-glikoprotein ve benzeri taşıyıcı proteinlerin genlerinde oluşan polimorfizmler ve ekspresyonunda meydana gelen farklılıklar nedeniyle, fizyolojik ve/veya patofizyolojik değişiklikler gözlenebilmektedir (10).

P-glikoprotein ekspresyonu bireyler arasında farklılıklar göstermekte olup, bu çeşitliliğin moleküler temeli tam ve kesin bir biçimde bilinmemektedir (7). Bu konuda birçok



tarama çalışması yapılarak polimorfizm-işlev ilişkilerinin irdelenmesi amaçlanmaktadır. İnsan MDR1 genindeki polimorfizm ilk kez Kioka ve ark. (1989) tarafından gösterilmiştir (11). MDR1 genindeki ilk polimorfizmin saptanmasından günümüze değin çok sayıda pgp polimorfizmi belirlenerek, bu polimorfizmlerin yapı-işlev ilişkileri irdelenmektedir. Örneğin; exon 26'da karşılaşılan polimorfik T alleli, özellikle homozigot durumda P-glikoprotein düşük barsak ekspresyonu ile doğrudan ilişkilidir. Buna karşın aynı odaktaki C alleli ise artmış P-glikoprotein seviyeleri ile ilişki içerisindedir (12).

Fizyolojik fonksiyonu tam olarak açıklığa kavuşmamasına rağmen MDR1 gen ürünlerinin organizmayı toksik xenobiotiklere karşı korumada önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda MDR1A knockout farelerde ivermektin, vinblastine, cyslosporin A ve digoxin gibi xenobiotiklerin konsantrasyonunun artışına bağlı olarak hassasiyetin daha da artmış olduğu gösterilmiştir (13,14). Ayrıca insanlarda yapılan farmakokinetik çalışmalarda digoxin (15), cyslosporin (16), Phenytoin (17) gibi ilaçların CC genotipli kişilerin barsaklarında TT göre daha yüksek miktarlarda olduğu gösterilmiştir. Meme kanseri (18), HIV (19), epilepsi (20) ve kalp transplantasyonu (21) gibi vakalarda TT genotip sıklığının CC genotipine göre yüksek olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Tiroid fonksiyonuna bağlı olarak pek çok ilacın farmakokinetiğinin değiştiği bilinmektedir. Yapılan araştırmalar tiroid hormonunun intestinal P-glikoprotein ekspresyonunu etkilediğini düşündürmektedir (22). Bu nedenle tiroid disfonksiyonu olan hastalarda (hipertiroidi ve hipotiroidi) P-glikoprotein aracılı transport sürecine bağlı olarak çeşitli ilaçların farmakokinetikleri değişecektir. Yapılan bir çalışmada L-tiroksinin P-glikoprotein ekspresyonunu upregüle ettiği gösterilmiştir (23). L-T4 preparatlarının yaygın kullanımı göz önüne alındığında P-glikoprotein aracılı ilaç etkileşimlerinin klinik önemi ortaya çıkmaktadır.

Bu araştırmada hiper ve hipotiroidizmlı hastalarda MDR1 geni exon 26 C3435T p-glikoprotein polimorfizmi çalışılmış ve hastaların kan tiroid hormon seviyeleri ile ilişkisi incelenmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

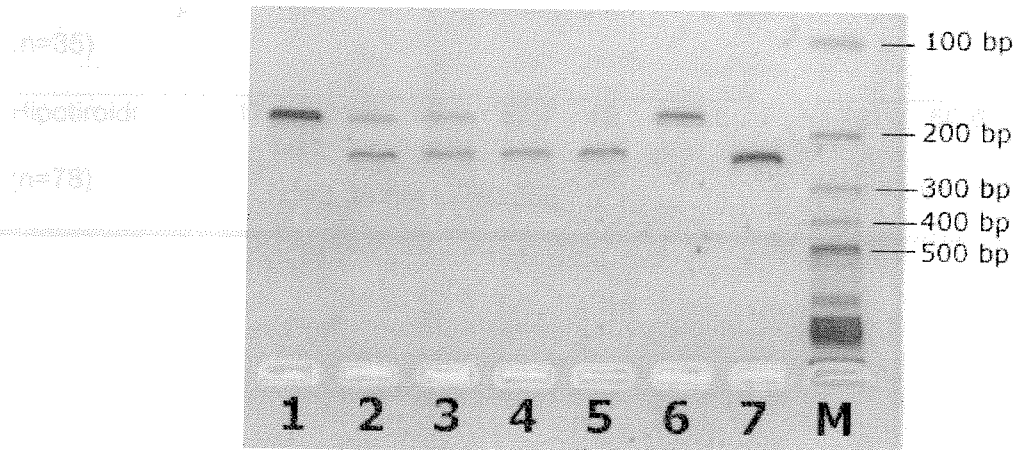
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniğine başvuran hastalar arasından uluslararası kriterlere göre Graves hastalığı ve Hashimoto Tiroiditi tanısı alan hiper ve hipotiroiditli hastalar araştırmaya dahil edilmiştir (24). Çalışmaya alınan hastalarda gönüllülük esas alınmış, bu kişiler çalışma hakkında bilgilendirilerek yazılı onayları alınmıştır. Araştırmamız Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Etik Kurul'u tarafından onaylanmıştır (2005/065). Araştırmamıza gönüllü olarak dahil olan 35 hipertiroidili ve 78 hipotiroidili hastadan 10 ml venöz kan örnekleri EDTA'lı tüplere alınmıştır.

7) M (Marker, 100 bp)

Alınan kanın 6 ml'den serum ayrılmış ve serumda serbest T3 (ST3), serbest T4 (ST4), tiroid stimüle edici hormon (TSH), Anti tiroglobulin (AntiTg) ve Anti tiroperoksidaz (AntiTPO) ölçülmüştür. Bu testler biyokimya laboratuvarında bulunan immulite 2000 (ABD) marka immunanalizörle ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür.

Alınan kanın 4 ml'sinden DNA izolasyonu yapılmıştır. DNA izolasyonu Fenol-kloroform ekstraksiyon yöntemi ile yapılmıştır. Elde edilen DNA'lardan uygun MDR1 geni C3435T polimorfizmini tanımlayan primerleri (25) kullanarak polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile özgün bölge çoğaltılmıştır. PCR için kullanılacak primer dizinleri daha önce yayınlanmış çalışmalarda kullanılan MDR1 F 5'- TGC TGG TCC TGA AGT TGA TCT GTG AAC- 3' ve MDR1 R 5' – ACA TTA GGC AGT GAC TCG ATG AAG GCA - 3' (24) şeklindeki dizinlerdir. PCR karışımını 10X Buffer, 1,5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.2 mM dNTP, 1U Taq DNA polymerase, primer, DNA ve dH<sub>2</sub>O içermektedir. PCR çalışma volumü 50 µl'dir. PCR amplifikasyonu için 94 °C de 2 dk denaturation takiben 94 °C de 30 s denaturation, 60 °C de 30 s annealing ve 72 °C de 30 s extention aşamaları 30 siklus yapılmıştır. PCR ürünü Mbol enzimi ile kesildikten sonra ürün %3'lük agoroz jelde yüklenerek elektroforeze tabi tutulmuştur. Jeller UV altında görüntülenip fotoğraflanmıştır. Oluşan bantlara göre 238 bp olan T/T genotip, 172 bp ve 60 bp olan C/C genotip, 238 pb, 170 bp ve 60 bp olan C/T genotip şeklinde genotiplenme yapılmıştır (Şekil 1).

Hipertiroidi ve hipotiroidi grupları arasındaki alel ve genotip sıklığı farklılığı ki-kare testi ile analiz edilmiştir. Hipertiroidi ve hipotiroidi grupları arasındaki hormon ve antikor düzeyleri arasındaki farklılık Student T testi ile değerlendirilmiştir. Grupların kendi içerisinde alellerine göre hormon ve antikor değerleri Student T testi ile analiz edilmiştir. Hipertiroidi ve hipotiroidi grupları arasındaki genotip dağılımına göre hormon ve antikor düzeyleri arasındaki farklılık Kruskal Wallis testi ile test edilmiştir. Tüm analizler SPSS istatistik paket programı (10.0) ile yapılmıştır.



**Şekil 1.** P-glikoprotein C3435T polimorfizminin PCR analizi: CC (1, 6), CT (2, 3), TT (4, 5, 7), M (Marker, 100 bp).

## BULGULAR

Graves hastalığı teşhisi almış hipertiroidi hastalarının ve Hashimoto Tiroiditi teşhisi almış hipotiroiditi hastalarının genotip ve alel sıklıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 1). Hiper ve hipotiroidi hastaları arasında serum ST3, ST4, TSH ve AntiTPO düzeyleri arasında anlamlı fark bulunurken, serum AntiTg'leri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 2). Hipertiroidi hastalarında genotip dağılımına göre hormon değerlerine bakıldığında serum ST4, TSH, AntiTg ve AntiTPO düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmazken, serum ST3 düzeyleri CC, CT ve TT genotipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir (Tablo 3). Hipotiroidi hastalarında ise tüm biyokimyasal parametreler ile genotipler arasında bir farklılık gözlenmemiştir (Tablo 4). Hipertiroidi hastalarının alel dağılımında da ST3 dışındaki tüm parametrelerde anlamlı bir fark bulunmazken, serum ST3 düzeyi C aleli taşıyan kişilerde T aleli taşıyan kişilere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 5). Hipotiroidi hastalarında ise tüm parametrelerde istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (Tablo 6).

**Tablo 1.** Hipertiroidi ve hipotiroidi hastalarının p-glikoprotein C3435T polimorfizminin genotip ve alel sıklıkları

Gruplar	P-glikoprotein									
	Genotip						Alel			
	CC		CT		TT		C		T	
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Hipertiroidi (n=35)	3	8.6	21	60	11	31.4	27	38.6	43	61.4
Hipotiroidi (n=78)	17	21.8	45	57.7	16	20.5	79	50.6	77	49.4
	$\chi^2=3.38$ df=1 P=0.066						$\chi^2=2.81$ df=1 P = 0.093			

**Tablo 2.** Hiper ve hipotiroidi hastalarının serum biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması (M±SE)

	Hipertiroidi (n=35)	Hipotiroidi (n=78)	P
ST3	6.16±0.85	2.47±0.06	0.000
ST4	2.48±0.24	0.96±0.03	0.000
TSH	0.021±0.004	17.77±4.07	0.000
AntiTg	364.88±120.48	355.37±57.39	0.936
AntiTPO	198.67±28.09	313.57±35.53	0.013

**Tablo 3.** Hipertiroidi hastalarında genotip dağılımına göre hormon değerleri (M±SE)

	CC (n=3)	CT (n=21)	TT (n=11)	P
ST3	10.06±3.87	6.47±1.25	3.73±0.86	0.019
ST4	2.50±0.28	2.70±0.37	2.02±0.22	0.486
TSH	0.006±0.001	0.027±0.005	0.016±0.004	0.098
AntiTg	144.64±114.48	421.55±192.68	316.77±111.39	0.585
AntiTPO	109.16±33.30	212.44±35.56	196.78±583.23	0.373

**Tablo 4.** Hipotiroidi hastalarında genotip dağılımına göre hormon değerleri (M±SE)

	CC (n=17)	CT (n=45)	TT (n=16)	P
ST3	2.61±1.13	2.46±0.09	2.37±0.11	0.386
ST4	0.91±0.07	1.00±0.04	0.90±0.06	0.319
TSH	19.80±5.81	12.28±1.94	14.23±3.39	0.565
AntiTg	419.98±87.75	350.38±90.95	300.75±70.35	0.237
AntiTPO	315.86±76.89	285.20±43.00	390.92±95.32	0.573

**Tablo 5.** Hipertiroidi hastalarında alel dağılımına göre hormon düzeyleri (M±SE)

	C (n=27)	T(n=43)	P
ST3	7.26±1.13	5.20±0.7	0.019
ST4	2.65±0.29	2.35±0.20	0.311
TSH	0.019±0.003	0.021±0.003	0.501
AntiTg	360.01±151.48	367.94±101.05	0.398
AntiTPO	189.49±29.09	204.43±26.62	0.837

**Tablo 6.** Hipotiroidi hastalarında alel dağılımına göre hormon düzeyleri (M±SE)

	C (n=27)	T(n=43)	P
ST3	2.52±0.06	2.42±0.06	0.288
ST4	0.96±0.03	0.96±0.03	0.904
TSH	15.52±2.09	13.09±1.49	0.349
AntiTg	380.33±57.90	329.75±56.68	0.534
AntiTPO	298.39±33.45	329.14±37.50	0.541

### TARTIŞMA VE SONUÇ

Tiroid hormonu memeli hücre metabolizmasında önemli roller oynamaktadır. P-glikoprotein ve benzeri taşıyıcı proteinlerin genlerinde oluşan polimorfizmler ve ekspresyonunda meydana gelen farklılıklar nedeniyle, fizyolojik ve/veya patofizyolojik değişiklikler gözlenebilmektedir (10). Bu nedenle bunun bir yansıması olabilecek hipertiroidik ve hipotiroidik kişilerin arasında P-glikoprotein C3435T polimorfizmi açısından bir farklılığın bulunup bulunmadığının araştırıldığı bu çalışmada gruplar arasında P-glikoprotein C3435T polimorfizmi açısından gerek genotipte gerekse alelede istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Tablo 1). Bu açıdan bakıldığında Graves ve Hashimoto hastalıklarının ortaya çıkışında P-glikoprotein C3435T polimorfizmi bir etken olarak gözükmemektedir.

Araştırmamızda hipertiroidik kişilerin serum ST3 düzeyleri ile P-glikoprotein genotip ve alel dağılımları arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır (Tablo 3 ve 5). Diğer



parametrelerde ise bir fark saptanmamıştır. Hipotiroidik kişilerde ise hiçbir parametrede P-glikoprotein açısından farklılık gözlenmemiştir (Tablo 4 ve 6). Bu sonuçlara göre Graves hastalarından C alelli kişilerde serum ST3 düzeyleri T alelli kişilere göre anlamlı olarak daha yüksektir. Graves hastalığı ile Hashimoto hastalığı arasında P-glikoproteini açısından bir farklılık gözlenmez iken, Graves hastalarının kendi içerisinde serum ST3 düzeylerinde P-glikoproteini açısından anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Hashimoto hastalığının kendi içerisinde de böyle bir farklılık gözlenmemiştir. Graves hastalarının bakılan diğer parametrelerinde bir farklılık bulunmamasına rağmen sadece ST3 düzeylerinde farklılık saptanmış olması daha geniş çaplı ve moleküler düzeyde araştırmalar yapılmasını gerekli kılmaktadır.

Sonuç olarak hipertiroidi ve hipotiroidi arasında P-glikoprotein C3435T polimorfizmi açısından bir fark bulunamamıştır. Ama hipertiroidik C aleline sahip kişilerde hipertiroidik T aleline sahip kişilere göre serum ST3 düzeyi anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Bu bulgumuzu test etmeye yönelik ve bu bulgunun klinik önemini araştırarak yeni araştırmalar yapılması gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. SCHINKEL A.H. The physiological function of drug-transporting P-glycoproteins. *Semin. Cancer Biol.*, 8(3), 161-70, (1997).
2. PIPPERT T.R., Umbenhauer D.R. The subpopulation of CF-1 mice deficient in P-glycoprotein contains a murine retroviral insertion in the *mdr1a* gene. *J. Biochem. Mol. Toxicol.*, 15(2), 83-9, (2001).
3. UEDA K., Yamano Y., Kioka N., Kakehi Y., Yoshida O., Gottesman M.M., Pastan I., Komano T. Detection of multidrug resistance (MDR1) gene RNA expression in human tumors by a sensitive ribonuclease protection assay. *Jpn. J. Cancer Res.*, 80(11), 1127-32, (1989).
4. WANDEL C., Kim R.B., Kajiji S., Guengerich P., Wilkinson G.R., Wood A.J. P-glycoprotein and cytochrome P-450 3A inhibition: dissociation of inhibitory potencies. *Cancer Research*, 59, 3944-8, (1999).
5. SCHUETZ E.G., Schinkel A.H., Relling M.V., Schuetz J.D. P-glycoprotein: a major determinant of rifampicin-inducible expression of cytochrome P4503A in mice and humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 93, 4001-5, (1996).
6. RAO VV., Dahlheimer J.L., Bardgett M.E., Snyder A.Z., Finch R.A., Sartorelli A.C., Piwnicka-Worms D. Choroid plexus epithelial expression of MDR1 P glycoprotein and multidrug resistance-associated protein contribute to the blood-cerebrospinal-fluid drug-permeability barrier. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 96, 3900-5, (1999).
7. HOFFMEYER S., Burk O., von Richter O., Arnold H.P., Brockmüller J., Johne A., Cascorbi I., Gerloff T., Roots I. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 97, 3473-8, (2000).
8. SCHINKEL A.H., Wagenaar E., Mol C.A.A.M., van Deemter L. P-glycoprotein in the blood-brain barrier of mice influences the penetration on pharmacological activity of many drugs. *J. Clin. Invest.*, 97, 2517-24, (1996).
9. THIEBAUT F., Tsuruo T., Hamada H., Gottesman M.M., Pastan I., Willingham M.C. Cellular localization of the multidrug-resistance gene product P-glycoprotein in normal human tissues. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 84, 7735-8, (1987).
10. HUAL-YUN H., Secrest D.T., Mark K.S., Carney D., Brandquist C., Elmquist W.F., Miller D.W. Expression of multidrug resistance-associated protein (MRP) in brain microvessel endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 243, 816-20, (1998).
11. KIOKA N., Tsubota J., Kakehi Y., Komano T., Gottesman M.M., Pastan I., Ueda K. P-glycoprotein gene (MDR1) cDNA from human adrenal: normal P-glycoprotein carries Gly



- 185 with an altered pattern of multidrug resistance. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 162, 224-31, (1989).
12. CASCORBI I., Gerloff T., Johne A., Meisel C., Hoffmeyer S., Schwab M., Schaeffeler E., Eichelbaum M., Brinkmann U., Roots I. Frequency of single nucleotide polymorphisms in the P-glycoprotein drug transporter MDR-1 gene in white subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 69, 169-74, (2001).
  13. BORST P., Schinkel AH. Genetic dissection of the function of mammalian P-glycoproteins. *Trends Genet.*, 13(6), 217-22, (1997).
  14. BORST P., Schinkel A.H. Mice with disrupted PGP genes. In *Multidrug Resistance in Cancer Cells*, ed: Gupta S and Tsuruo T, John Wiley & Sons, New York, (1996). Pp: 5-20.
  15. VERSTUYFT C., Schwab M., Schaeffeler E., Kerb R., Brinkmann U., Jaillon P. Digoxin pharmacokinetics and MDR1 genetic polymorphisms. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 58, 809-12, (2003).
  16. CHOWBAY B., Cumaraswamy S., Cheung Y.B., Zhou Q., Lee E.J. Genetic polymorphisms in MDR1 and CYP3A4 genes in Asians and the influence of MDR1 haplotypes on cyclosporin disposition in heart transplant recipients. *Pharmacogenetics*, 13, 89-95, (2003).
  17. KERB R., Aynacioglu A.S., Brockmoller J., Schlagenhauer R., Bauer S., Szekeres T. The predictive value of MDR1, CYP2C9, and CYP2C19 polymorphisms for phenytoin plasma levels. *Pharmacogenomics J.*, 1, 204-10, (2001).
  18. KAFKA A., Sauer G., Jaeger C., Grundmann R., Kreienberg R., Zeillinger R. Polymorphism C3435T of the MDR-1 gene predicts response to preoperative chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Int. J. Oncol.*, 22, 1117-21, (2003).
  19. FELLAY J., Marzolini C., Meaden E., Back D., Buclin T., Chave J. Response to antiretroviral treatment in HIV-1-infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: a pharmacogenetics study. *Lancet*, 359, 30-6, (2002).
  20. SIDDIQUI A., Kerb R., Weale M.E., Brinkmann U., Smith A., Goldstein D.B. Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene ABCB1. *N. Engl. J. Med.*, 348, 1442-8, (2003).
  21. ZHENG H., Webber S., Zeevi A., Schuetz E., Zhang J., Lamba J. The MDR1 polymorphisms at exons 21 and 26 predict steroid weaning in pediatric heart transplant patients. *Human Immunology*, 63, 765-70, (2002).
  22. SIEGMUND W., Altmannsberger S., Paneitz A. Effect of levothyroxine administration on intestinal P-glycoprotein expression: consequences for drug disposition. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 72, 256-64, (2002).



## PROJE ÖZET BİLGİ FORMU

<b>Proje Kodu:</b> 105S302 (SBAG-HD-58)
<b>Proje Başlığı:</b> HİPER VE HİPOTİROİDİZMLİ HASTALARDA P-GLİKOPROTEİN POLİMORFİZMİ
<b>Proje Yürütücüsü ve Yardımcı Araştırmacılar:</b> Doç.Dr.Günfer TURGUT (Proje Yürütücüsü) Yrd.Doç.Dr.Sebahat TURGUT Yrd.Doç.Dr.Mehmet BAŞTEMİR Prof.Dr.Bünyamin KAPTANOĞLU
<b>Projenin Yürütüldüğü Kuruluş ve Adresi:</b> Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Kınıklı, DENİZLİ
<b>Destekleyen Kuruluş(ların) Adı ve Adresi:</b> TÜBİTAK, ANKARA
<b>Projenin Başlangıç ve Bitiş Tarihleri:</b> 1 Kasım 2005 – 1 Kasım 2006
<b>Öz (en çok 70 kelime):</b> Proje, hiper ve hipotiroidizmlı hastalarda P-glikoprotein C3435T polimorfizm sıklığı ve tiroid hormon dağılımının T ve C alleli ile olabilecek muhtemel ilişkisini araştırmayı amaçlanmıştır. Proje sonuçlarına göre hipertiroidizm ve hipotiroidizmlı hastalar arasında P-glikoprotein C3435T polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Fakat hipertiroidizmlı C aleline sahip hastalarda hipertiroidik T aleline sahip hastalara göre serum serbest T3 düzeyi anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.
<b>Anahtar Kelimeler:</b> P-glikoprotein polimorfizmi, MDR1, C3435T, hipertiroidizm, hipotiroidizm
<b>Projeden Kaynaklanan Yayınlar:</b> Yayınlanmak üzere hazırlanmaktadır.
Bilim Dalı: Fizyoloji <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Doçentlik Bilim Dalı Kodu: 1023