

**TİROİD DİSFONKSİYONUNDA SERUM NO, ADMA
ve APELİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Arzu ŞAHİN
Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mustafa GÜL

Doktora Tezi - 2013

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TİROİD DİSFONKSİYONUNDA SERUM NO, ADMA ve
APELİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Arzu ŞAHİN

**Fizyoloji Anabilim Dalı
Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mustafa GÜL**

**ERZURUM
2013**

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TİROİD DİSFONKSİYONUNDA SERUM NO, ADMA ve APELİN
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Arzu ŞAHİN

Tez Savunma Tarihi : 11. 02. 2013

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Mustafa GÜL (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Fikret ÇELEBİ (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Sinan CANAN (Yıldırım Beyazıt Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Yrd. Doç. Dr. Serap YILDIRIM (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Yrd. Doç. Dr. Tuncer NACAR (Atatürk Üniversitesi)

Onay

Bu çalışma yukarıdaki jüri tarafından **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Yavuz Selim SAĞLAM

Enstitü Müdürü

**Doktora Tezi
ERZURUM - 2013**

İÇİDEKİLER

TEŞEKKÜR	V
ÖZET	VI
ABSTRACT	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	XI
TABLolar DİZİNİ	XII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Tiroid Bezi	4
2.1.1. Tiroid Bezinin Tarihçesi	4
2.1.2. Anatomisi	4
2.1.3. Tiroid Bezinin Embriyolojik Gelişimi	5
2.1.4. Tiroid Hormonlarının Sentez ve Salgısı	6
2.1.5. Tiroid Hormonlarının Fizyolojik Etkileri	7
2.1.5.1. Merkezi Sinir Sistemi Üzerine Etkileri	7
2.1.5.2. Bazal Metabolik Hız Üzerine Etkileri	8
2.1.5.3. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri	8
2.1.5.4. Hematopoetik Sistem Üzerine Etkileri	8
2.1.5.5. Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkileri	9
2.1.5.6. Kemik Metabolizması üzerine etkileri	9
2.1.5.7. Nöromusküler Sistem Üzerine Etkileri	9
2.1.5.8. Karbonhidrat ve Lipit Metabolizması Üzerine Etkileri	9
2.1.5.9. Protein Metabolizması Üzerine Etkileri	9

2.1.5.10. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri	10
2.1.5.11. Seksüel Fonksiyonlar Üzerine Etkisi	11
2.1.6. Tiroid Bezi Hastalıkları	11
2.1.6.1. Hipertiroidizm	11
2.1.6.2. Hipotiroidizm	13
2.2. Nitrik Oksit	15
2.2.1. Genel Bilgi	15
2.2.2. NO'nun Yapısı	16
2.2.3. NO'nun Biyosentezi	17
2.2.4. Nitrik Oksit Sentaz (NOS)	17
2.2.4.1. Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz	18
2.2.4.2. Nöronal Nitrik Oksit Sentaz	19
2.2.4.3. İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz	19
2.2.5. NO'nun Fizyolojik Etkileri	19
2.2.5.1. NO'nun Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri	19
2.2.5.2. NO'nun Solunum Sistemi Üzerine Etkileri	21
2.2.5.3. NO'nun Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkileri	21
2.2.5.4. NO'nun Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri	22
2.2.5.5. NO'nun Üreme Sistemi Üzerine Etkileri	22
2.2.5.6. NO'nun İmmünite ve İnflamasyon Üzerine Etkileri	22
2.3. Asimetrik Di Metil Arjinin (ADMA)	23
2.3.1. ADMA'nın Biyosentezi ve Taşınması	23
2.3.2. ADMA'nın Metabolizması	24
2.3.3. ADMA'nın Çeşitli Fizyopatolojik Durumlarla İlişkisi	25
2.3.3.1. ADMA'nın Renal Hastalıklarla İlişkisi	25

2.3.3.2. ADMA'nın Solunum Sistemi Hastalıkları ile İlişkisi.....	26
2.3.3.3. ADMA'nın Diabetes Mellitus İle İlişkisi	26
2.3.3.4. ADMA'nın Karaciğer Hastalıkları ile İlişkisi.....	26
2.3.3.5. ADMA'nın Kardiyovasküler Hastalıklar İle İlişkisi.....	27
2.3.3.5. ADMA'nın İlişkili Olduğu Diğer Fizyopatolojik Durumlar.....	27
2.4. Apelin.....	28
2.4.1. Apelinin Üretimi ve Yapısı	28
2.4.2. Apelinin Dağılımı	29
2.4.3. APJ Reseptörünün Dağılımı ve Yapısal Özellikleri	29
2.4.4. Apelin'nin Fizyolojik Etkileri.....	30
2.4.4.1. Kardiyovasküler Fonksiyonların Düzenlenmesinde Apelin	30
2.4.4.2. Gıda ve Su Alımında Apelin	32
2.4.4. 3. İnsülin ve Obezitede Apelin	32
2.4.4.4. HIV Virusu ve İmmün Sistem İle Etkileşimde Apelin	33
2.5. Tiroid Disfonksiyonunun NO, ADMA ve Apelin ile İlişkisi	34
3. MATERYAL VE METOT	35
3.1. Materyal	35
3.1.1.Çaşılma Grubu ve Hasta Seçimi	35
3.1.2. Kilo, Boy, Nabız ve Kan Basıncı Ölçümleri	36
3.1.3. Kan Örneklerinin Alınması ve Analiz İçin Hazırlanması.....	36
3.2. Metot.....	37
3.2.1. Glikoz, Kreatin, Trigliserid, Kolesterol, BUN, HDL Kolesterol ve LDL Kolesterol Düzeylerinin Ölçülmesi	37
3.2.2. FT ₃ , FT ₄ ve TSH Düzeylerinin Ölçülmesi.....	38
3.2.3. NO, ADMA ve Apelin Düzeylerinin Ölçülmesi	38

3.2.4. Veri Analizi.....	39
4. BULGULAR	40
4.1. Demografik Özellikler	40
4.2. Trigliserid ve Kolesterol Düzeyleri	41
4.3. LDL Kolesterol ve HDL Kolesterol Düzeyleri	43
4.4. Glikoz, Kreatin ve BUN Düzeyleri.....	44
4.5. FT ₃ , FT ₄ ve TSH Düzeyleri	46
4.6. NO, ADMA ve Apelin Düzeyleri	50
5. TARTIŞMA	55
5.1. Demografik Özellikler	56
5.2. Kan Basıncı ve Nabız.....	57
5.3. Trigliserid ve Total Kolesterol, LDL ve HDL Kolesterol Düzeyleri.....	57
5.4. Glikoz, Kreatin ve BUN Düzeyleri.....	59
5.5. FT ₃ , FT ₄ ve TSH Düzeyleri	59
5.6. NO, ADMA ve Apelin Düzeyleri	60
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	63
KAYNAKLAR	64
EKLER	92
EK-1. ÖZGEÇMİŞ	92
EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU	93
EK-3. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	94
EK-4. ÇALIŞMAYA AİT BİLGİ KAYIT FORMU	95

TEŞEKKÜR

Doktora tezi olarak sunduğum bu çalışmayı, değerli bilgi ve katkıları ile yöneten, tezimin her aşamasında her türlü yardımlarını esirgemeyen danışman Hocam Sayın Prof. Dr. Mustafa GÜL'e saygı ve şükranlarımı sunarım.

Doktora eğitimim süresince engin tecrübe ve bilgilerinden yararlandığım, doktora tez projemin yürütülmesinde önemli katkıları olan değerli Hocam Prof. Dr. Fikret ÇELEBİ'ye, her zaman desteğini gördüğüm, deneyim ve bilgilerinden yararlandığım, Yrd. Doç. Dr. Serap YILDIRIM'a, Doç. Dr. Abdulkadir YILDIRIM'a ve Doç. Dr. Ali KARADENİZ'e gönül dolusu sevgi ve saygılarımı sunarım.

Araştırmanın yürütülmesi sürecinde yardımlarından dolayı; Rize Fındıklı Guatr Araştırma Merkezi Başhekimi Uz. Dr. Ömer AKYOL'a ve Araştırma Merkezi persone-line, Artvin Devlet Hastanesi personeline ve laboratuvar sorumlusu Uz. Dr. Zeynep TEKİN'e, doktora eğitimim süresinde ihtiyaç duyduğumda yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Tuncer NACAR'a yürekten teşekkür ederim.

Tezime ait biyokimyasal parametrelerin analizlerinin yapılmasında önemli katkıları bulunan Arş. Gör. Elif ŞİMŞEK POLAT'a, Arş. Gör. Harun POLAT'a, bu çalışmayı **2012/64 BAP** proje numarası ile destekleyen Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında manevi desteklerini her an yanımda hissettiğim; anneme, ablama ve ailemin diğer fertlerine, yoğun eğitim dönemim boyunca sabırla beni destekleyen ve varlığıyla huzur veren oğlum *FURKAN*'a sonsuz saygı ve sevgilerimi sunarım.

Arzu ŞAHİN

ÖZET

Tiroid Disfonksiyonunda Serum NO, ADMA ve Apelin Düzeylerinin Araştırılması

Amaç. Tiroid disfonksiyonu olan hastalarda, serum NO, ADMA ve Apelin düzeylerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot. Bu çalışma, 150 tiroid hastası ve 50 sağlıklı birey üzerinde yürütüldü. Çalışma kapsamına alınan bireyler; kontrol (n=50), hipertiroidi (n=75) ve hipotiroidi (n=75) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Serum TSH, FT₃, FT₄ düzeyleri kemilüminasans yöntemiyle, NO düzeyi spektrofotometrik yöntemle, ADMA düzeyleri ELISA yöntemiyle, Apelin düzeyleri EIA yöntemiyle, serum glikoz, kreatin, trigliserid, kolesterol, BUN, HDL kolesterol, LDL kolesterol düzeyleri ise spektrofotometrik yöntem kullanılarak ölçüldü.

Bulgular. Hipotiroidi grubuna ait NO düzeyi, hipertiroidi grubuna göre daha yüksekti ve farklılık istatistiksel olarak önemliydi. Serum ADMA düzeyi; hipertiroidi grubunda diğer iki gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ve farklılık istatistiksel olarak oldukça anlamlıydı.

Hipertiroidi grubunda ortalama Apelin düzeyinin, diğer iki grubun Apelin değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi.

Sonuç. Hipertiroidi hastalarında, diğer gruplara göre ADMA ve Apelin düzeyleri daha yüksek, NO düzeyi ise daha düşük tespit edilmiştir. Fakat; Hipotiroidi hastalarında NO düzeyinin diğer iki gruptan yüksek olduğu belirlenmiştir. Özellikle kardiyovasküler sistem yönünden koruyucu ve terapotik bir ajan olabileceği vurgulanan Apelinin, hipertiroidi hastalarında NO'dan bağımsız olarak ve ADMA'nın olası olumsuz etkilerinden kardiyovasküler sistemi korumak amacıyla seviyesi yükselmiş olabilir.

Anahtar Kelimeler: ADMA, Apelin, NO, tiroid disfonksiyonu.

ABSTRACT

Investigation of Serum NO, ADMA and Apelin Levels in Thyroid Dysfunction

Aim. It was aimed to investigate serum NO, ADMA and Apelin levels in patients with thyroid dysfunction.

Materials and Methods. This study was conducted with 150 thyroid patients and 50 healthy subjects. Study subjects were divided into three groups; control (n=50), hyperthyroid (n=75) and hypothyroid (n=75). Serum TSH, FT₃, FT₄ levels were measured by chemiluminescence method NO level were measured by spectrophotometric method, ADMA levels were measured by ELISA, Apelin levels were measured by EIA whereas serum glucose, creatinine, triglycerides, cholesterol, BUN, HDL cholesterol, LDL cholesterol levels were measured by spectrophotometric method.

Results. Serum NO levels were higher in hypothyroid group than in hyperthyroid group, and the difference was statistically significant. Serum ADMA levels of the hyperthyroid group were significantly higher than the other two groups and the difference was statistically significant. The mean level of serum Apelin was statistically significantly higher in the hyperthyroid group than the other two groups.

Conclusion. In patients with hyperthyroidism, ADMA and Apelin levels were higher, while NO level was lower. However, NO level was higher in patients with hypothyroidisms than the other two groups. Apelin, which has been emphasized as a preventive and therapeutic agent particularly for the cardiovascular system, might have increased in hyperthyroid patients, regardless of NO, to protect cardiovascular system from possible adverse effects of ADMA.

Key Words: ADMA, Apelin, NO, thyroid dysfunction.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADMA	: Asimetrik di metil arjinin
APJ	: Anjiyotensin benzeri reseptör
AT1	: Anjiyotensin II tip1
ATP	: Adenozin trifosfat
BH4	: Tetra hidrobiopterin
BMI	: Vücut kitle indeksi
BUN	: Kan üre nitrojen
Ca⁺⁺	: Kalsiyum
CD4	: T hücreleri molekülü
cNOS	: Konstitütif nitrik oksit sentaz
DDAH	: Dimetilarjinin dimetil amino hidrolaz
DİT	: Diiyodotironin
DM	: Diabetes mellitus
EDRF	: Endotel kökenli gevşetici faktör
EIA	: Enzim İmmuno Assay
eNOS	: Endotelyal nitrik oksit sentaz
FAD	: Flavin adenin dinükleotid
FMN	: Flavin mononükleotid
FT₃	: Serbest Triiyodotironin
FT₄	: Serbest Tiroksin
GFR	: Gromerüler filtrasyon hızı
GMP	: Guanozin mono fosfat
GPCR	: G proteine bağlı reseptörler

GTP	: Guanozin trifosfat
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HIV	: İnsan immün yetmezlik virüsü
iNOS	: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
i.p.	: İntra peritoneal
i.s.v.	: İntra serebro ventriküler
K⁺	: Potasyum
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
L-NMMA	: N ^G monometil L-arjinin
MİT	: Monoiyodotironin
mRNA	: Mesajcı ribo nükleik asit
Na⁺	: Sodyum
NADPH	: Nikotin adenin dinükleotid fosfat
nNOS	: Nöronal nitrik oksit sentaz
NO	: Nitrik oksit
NO₂⁻	: Nitrit
NO₃⁻	: Nitrat
NOS	: Nitrik oksit sentaz
NT-proBNP	: N terminal pro B- tipi natri üretik peptit
OAB	: Ortalama arteryal basınç
ONOO⁻	: Peroksi nitrit
PRMT	: Protein arjinin metil transferaz
rT₃	: Reverse T ₃
SDMA	: Simetrik dimetil arjinin
sGC	: Siklik guanilat siklaz

SIV	: Simian immun yetmezlik virüsü
SSS	: Santral sinir sistemi
TBG	: Tiroksin bağlayıcı globulin
TBPA	: tiroksin bağlayan pre-albumin
T₃	: Triiyodotironin
T₄	: Tiroksin
Tg	: Tiroglobülin
TRH	: Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH	: Tiroid stimulan hormon
TT₃	: Total triiyodotironin
TT₄	: Total tiroksin

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Tiroid bezinin anatomik yapısı	5
Şekil 2.2. Hipotalamus-hipofiz-tiroit eksenini	7
Şekil 2.3. L-Arjinin-nitrik oksit yolu	17
Şekil 2.4. Nitrik oksitin oluşumu ve etki mekanizması.....	18
Şekil 2.5. L-Arjinin, ADMA, SDMA ve L-NMMA'nin yapısı	25
Şekil 2.6. APLN geninden kodlanan Apelinin biyolojik olarak aktif olan temel fragman- ların üretimi	30

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 4.1. Kontrol grubu, hipertiroidi grubu ve hipotiroidi grubuna ait klinik ve fiziksel özellikler	42
Tablo 4.2. Kontrol grubu, hipertiroidi grubu ve hipotiroidi grubuna ait biyokimyasal ölçümlerin ortalama değerleri	45
Tablo 4.3. Kontrol grubuna ait biyokimyasal parametrelerin birbiriyle ilişkisi	47
Tablo 4.4. Hipertiroidi grubuna ait biyokimyasal parametrelerin birbiriyle ilişkisi....	48
Tablo 4.5. Hipotiroidi grubuna ait biyokimyasal parametrelerin birbiriyle ilişkisi.....	49

1. GİRİŞ

Tiroid hormonları; normal gelişme, farklılaşma ve metabolik denge için gereklidir. Tiroid hormonlarının sentez ve salgılanmasındaki düzensizlikler, tiroid hastalıklarına neden olmaktadır.¹ Tiroid bezi hastalıkları, en yaygın endokrin hastalıklar arasında yer almakta ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde halen önemli sağlık sorunu olmaya devam etmektedir.² Bu yüzden tiroid hormonlarının sistemik etkileri ve tiroid hastalıklarının yan etkileri üzerine önemli çalışmalar yapılmıştır.³

Tiroid hormonlarının ve tiroid hastalıklarının kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri de birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir.⁴ Ayrıca tiroid hormonlarının az salgılanmış olduğu hipotiroidi durumunda ve fazla salgılandığı hipertiroidi durumunda; bu hormonların lipid metabolizması ve kolesterol seviyeleri üzerindeki etkileri de çeşitli çalışmalara konu olamaya devam etmektedir.^{5,6}

Yapılan çalışmalar sonucunda, tiroid hormon seviyelerindeki düşük veya yüksek değerlerin kardiyovasküler sistem üzerine çeşitli olumsuz etkilerinin olduğu belirtilmiştir. Artmış tiroid hormonlarının periferik hemodinamik etkileri; vasküler rezistansda azalma, kardiyak hipertrofi, atriyal fibrilasyon, şeklindedir.^{7,8} Hipotiroidik hastalarda ise artmış vasküler direnç, bradikardi, endotel disfonksiyonu ve özellikle arteroskleroz gözlenir.^{9,10,11}

Vasküler homeostazın temel düzenleyicisi olan endotel; vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon, düz kas hücre proliferasyonu ile migrasyonunun inhibisyonu ve stimülasyonu, trombogenez ve fibrinoliz arasındaki dengeyi sağlar.^{11,12} Fakat bu denge bozulursa endotel fonksiyon bozukluğu oluşur.¹¹ Endotel fonksiyonunun bozulması, koroner arter hastalığını haber veren en erken bulgudur. Birçok çalışmada henüz aterom plağı oluşmadan, erken evrede endotel fonksiyonlarının bozulduğu saptanmıştır.^{12,13}

Endotelden salınan major vazodilatatör, önceden endotel kökenli gevşetici faktör (EDRF) olarak bilinen nitrik oksittir (NO). NO vücutta birçok dokuda, endojen L-argininden nitrik oksit sentaz (NOS) enzim sistemi tarafından sentezlenir. NO, hem hücre içi hem de hücre dışında düzenleyici işlev gören küçük, reaktif, serbest radikal bir moleküldür.^{14,15,16}

NO; endotel hücrelerinin yanı sıra başka hücreler tarafından da sentezlenmekte olup, vasküler tonusun düzenlenmesine ilaveten bir mediyatör olarak birçok fizyolojik olayda önemli fonksiyonlara sahiptir.^{16,17,18} Son yıllarda NO'nun vasküler endotelden sürekli olarak salıverildiği ve bu nedenle vasküler tonusun düzenlenmesinde önemli rolünün olduğu kabul edilmektedir.^{18,19} Özellikle dolaşım sistemi açısından NO'nun vazodilatatör etki gösterdiği, bölgesel kan akımını ve sistemik kan basıncını düzenlediği, endotele yönelik olarak ateroskleroza önleyici etki yaptığı günümüzde bilinmektedir.^{19,20} Bu nedenle; endotel disfonksiyonu sonucunda NO'nun sentez ve salınımının azalması, aterom plağı oluşumundan, koroner arter hastalığına ve akut koroner sendrom gelişmesine doğru hızla ilerleyen süreci başlatır.^{20,21, 22}

NO'nun sentezinden sorumlu olan NOS enziminin aktivitesi, endojen bir inhibitör olan asimetrik dimetil arjinin (ADMA) molekülü tarafından düzenlenmektedir. Dolayısıyla ADMA'nın NO'nun da majör inhibitörü olduğu bir çok çalışma ile gösterilmiştir.^{23,24} Yapılan son çalışmalarda; plazma ADMA düzeylerindeki artışın endotel disfonksiyonu ve artmış aterogenez ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{25,26,27}

Kardiyovasküler sistem ve NO ile ilişkisi olduğu ileri sürülen, fizyolojik etkileri büyük oranda bilinmeyen Apelin, APJ (Anjiyotensin benzeri reseptör) reseptörünün endojen bir ligantı olan vazoaktif bir peptit olarak tanımlanmıştır.^{28,29,30} Apelin/APJ sisteminin; endotele bağlı vazodilatasyon, düz kas üzerine doğrudan etki ile vazokonstriksiyon ve pozitif inotropizm gibi bazı kardiyovasküler fonksiyonları tanımlan-

mıştır.^{30,31} Ayrıca çok sayıda başka peptide benzer şekilde, Apelinin de NO aracılığı ile endotele bağlı vazodilatasyona neden olduğu ileri sürülmüştür. Apelinin, NO salınımını arttıran endotelial nitrik oksit sentazın (eNOS) fosforilasyonunu ve aktivasyonunu destekleyerek damar kas yapısını gevşettiği bildirilmiştir.^{31,32}

Yakın zamanlarda, Apelin ve kardiyovasküler sistem ilişkisi üzerine yapılan bir çok çalışmada, Apelinin ilerleyen zamanlarda; kalp yetmezliği ve endotel hasarlarında terapötik bir ajan olarak kullanılabileceği ön görülmüştür.^{29,33,34}

Son yıllarda kalp yetmezliğinin altında yatan en yaygın nedenler arasında, yeteri kadar tedavi edilmemiş tiroid disfonksiyonunun olduğu bildirilmiştir^{35,36,37} ve tiroid disfonksiyonlu hastalarda kardiyak semptomları zamanında tanımlama ve etkili tedavinin zorunlu olduğu ifade edilmiştir. Çünkü; tiroid disfonksiyonunun uygun tedavisi ile kalp yetmezliğinin prognozu olumlu olarak geliştirilebilir. Tiroid disfonksiyonlu hastalarda kardiyovasküler hastalıkların patolojik bulgularının erken tanınması sonucunda; endotel disfonksiyonu ve kalp yetmezliği gelişmesinin önlenmesinde, prognozunda ve tedavisinde önemli katkıların olabileceği bildirilmiştir.^{38,39}

Yukarıda ifade edilen tüm bilgilerin ışığı altında; kardiyovasküler hastalıklar için ADMA, NO ve Apelinin hem tanı markırı hem de Apelin ve NO'nun terapötik ajan olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir.

Bizim çalışmamızın amacı; kardiyovasküler hastalıklar için önemli risk oluşturan tiroid disfonksiyonunda; serum NO, ADMA ve Apelin düzeylerini araştırarak, henüz tam olarak aydınlatılamamış, tiroid disfonksiyonu ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkinin, etyopatogenezine ışık tutabilmektir. Konuyla ilgili literatür taramaları sonucunda; çalışmamızın, tiroid disfonksiyonunda NO, ADMA ve Apelin düzeylerinin aynı anda incelendiği ilk çalışma niteliğinde olduğu görülmüştür.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tiroid Bezi

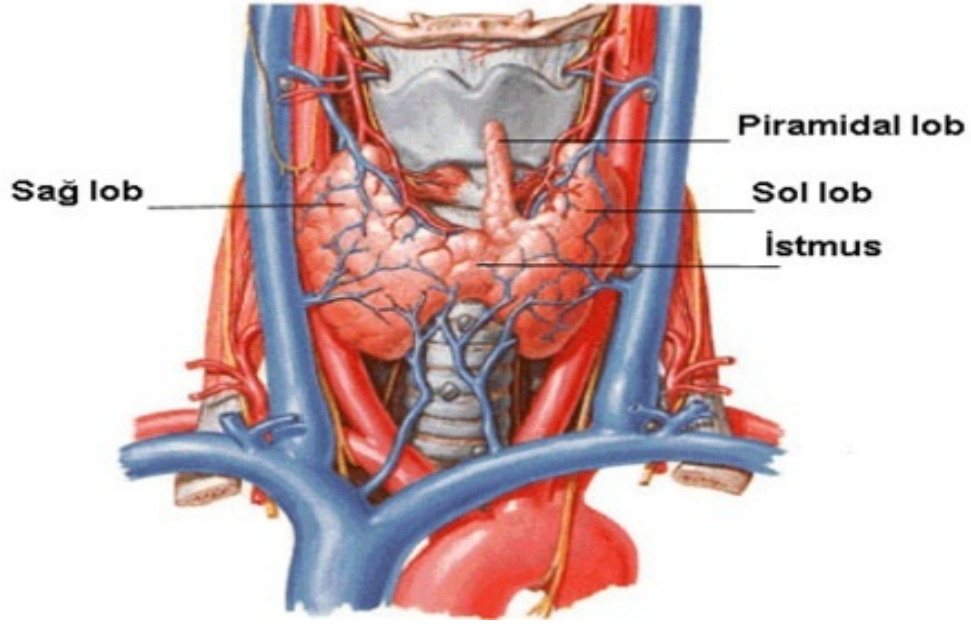
Tiroit bezi yaşam için gerekli değildir, fakat yokluğu; zihinsel ve fiziksel yavaşlamaya, soğuğa direncin azalmasına, çocuklarda geri zekalılığa neden olur.⁴⁰ Bu nedenlerden dolayı tiroid bezi fonksiyonlarının normal olması süt çocukluğu ve çocukluk çağında normal somatik gelişme, beyin gelişimi ve büyüme için oldukça önemlidir.^{41,42}

2.1.1. Tarihçesi

“Tiroid bezi İtalya’da Rönesans döneminde tanımlanmıştır. Ünlü ressam Leonardo da Vinci, çizimlerinde tiroidi larinksin iki yanında iki ayrı bez olarak göstermiştir. Yazılı kayıtlarda tiroid adı ilk kez Thomas Wharton’un Adenographia adlı eserinde (1656) geçmektedir.” İlk kez Kendall, 1915 yılında tiroksini kristalize etmiş; Harrington, 1926 yılında aktif hormon olan L-triiodotironin’i tanımlamıştır.^{43,44}

2.1.2. Anatomisi

Tiroid bezi; larinksin hemen altında ve trakea’nın önünde 5.servikal ve 1.torakal vertebralar arasına yerleşmiş, kırmızı-kahverengi renkli bir organdır. En büyük endokrin bez olan tiroid bezinin, ağırlığı bireyler arasında değişmekle birlikte yaklaşık olarak 25-30 gram ve hacmi 10-30 ml arasındadır. Tiroid bezi lobus dexter ve sinister olmak üzere iki lob ile bunları ortada birbirine bağlayan dar, isthmus glandula thyroidea’dan oluşur.^{45,46,47} H harfi veya kalkana benzeyen tiroit bezi, zengin bir kan damarı ağına sahiptir ve diğer dokulardan daha fazla kan almaktadır (Şekil 2.1.). Tiroit bezi iç ve dış olmak üzere iki kapsülle sarılmıştır.⁴⁸



Şekil 2.1. Tiroit bezinin anatomik yapısı.⁴⁴

2.1.3. Tiroid Bezinin Embriyolojik Gelişimi

Tiroid bezi; embriyonel hayatın 4. haftasında farinksin ventral duvarının ortasında, tuberculum impar ile copula arasında endodermal bir kalınlaşma şeklinde oluşmaya başlar. Son lokalizasyonla trakeanın önüne 7. Haftada ulaşır. Tiroid bezinde gebeliğin 8. haftasında tiroglobulin sentezi, 10. haftada iyot tutulması başlarken 10-12. haftada ise tiroid folikül hücreleri ve kolloid formasyonu gözükür. Tiroksin (T_4) ve triiyodotironin (T_3) sekresyon ve sentezi 12. gestasyonel haftada meydana gelir.^{50,51}

Tiroid bezinin hormon üretiminin ayarlamasını sağlayan Tiroid Stimulan Hormonunu (TSH) salgılayan hipofiz bezi ve salgılamış olduğu TSH hormonu serumda 10. haftadan itibaren belirlenebilir. Yaklaşık otuz-otuz beşinci haftalardan itibaren hipotalamus, hipofiz ve tiroit eksen fonksiyonel olarak olgun hale gelir.⁵¹

Tiroit bezinin parankimasında follikül adı verilen kesecikler bulunur. Folliküllerin içinde; karbonhidrat, albumin, kalsiyum, nükleik asit, yağlar ve iyot bakımından zengin olan ve kolloid adı verilen bir madde bulunur. Bir glikoprotein olan tiroglobülin,

kolloidin önemli bir maddesi olup, tiroit hormonlarının taşınmasında ve yapımında görevlidir. Follikül hücrelerinin arasında parafoliküler hücreler bulunur. Bu hücreler nörojenik orjinlidir ve kalsitonin salgılar.^{52,53(931)}

2.1.4. Tiroid Hormonlarının Sentez ve Salgısı

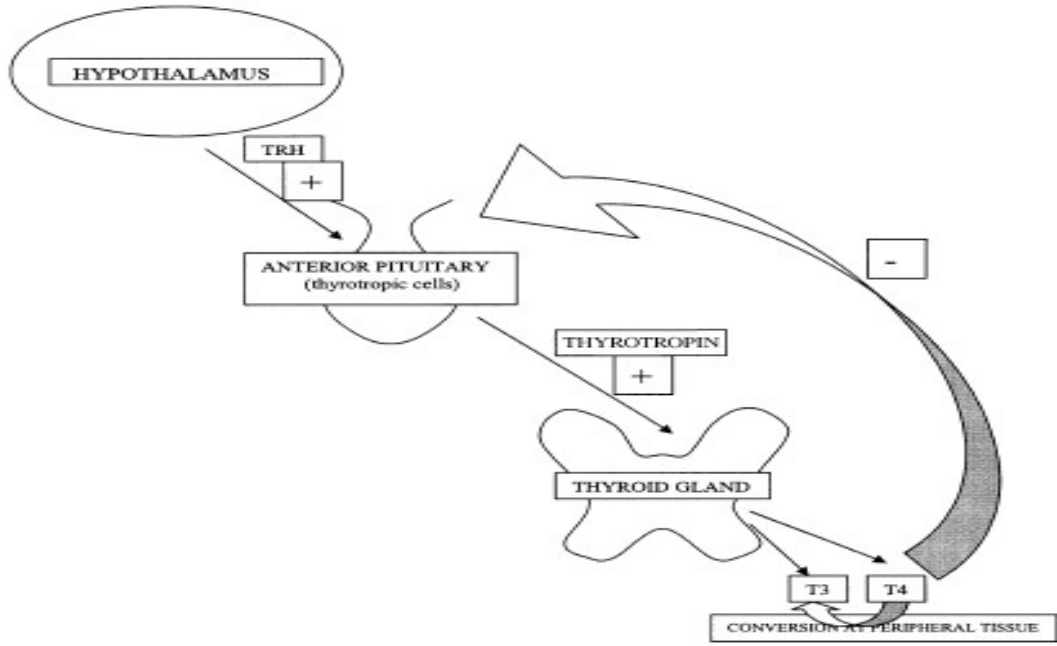
Tiroid bezi, T_4 , T_3 ve kalsitonin olarak adlandırılan hormonları salgılar. Tiroid hormon sentezinin ana maddeleri iyot ve tirozindir. Tiroid bezi iyotu konsantre eder ve tiroid follikül hücrelerinde tirozin ile birleştirerek metabolik olarak aktif hale getirir.⁴⁹⁽¹⁰⁰⁸⁾

Tiroid hormonlarının normal oluşumu için dışarıdan tuz, besinler ve su ile günde 150-160 μg kadar iyot alınması gerekir. Çeşitli besinlerdeki iyot bileşiklerinin çoğu mide ve bağırsak kanalında iyodürlere indirgenirler. İyodürlere ayrılan iyot iyonlarının yaklaşık % 80-96' sı mide ve bağırsaklardan emilir fakat; asıl emilim yeri ince bağırsaklardır.⁵³⁽⁹³²⁾

İyot ince bağırsaklardan emildikten sonra tiroid bezi hücreleri tarafından aktif transport yoluyla dolaşım kanından hücre içine alınır ve hormon yapımında kullanılır. İyodidin aktif transportu TSH tarafından hızlandırılır. Tiroid bezinde konsantre edilen iyot, peroksidaz enzimiyle süratle okside edilir ve tiroglobulinin tirozini ile birleşerek önce monoiyodotironin (MİT) daha sonra ise diiyodotironin (DİT) oluşur. Bunların birleşmesiyle de T_3 ve T_4 meydana gelir. Tiroit hormonlarının ancak serbest olan fraksiyonları hücre içine girebilirler. T_3 'ün hücre içine girdiği ve nukleustaki reseptörüne bağlandığı gösterilmiştir, buna rağmen T_4 'ün hücre içine girip girmediği tartışmalıdır.^{53(934),55}

Hipotalamustan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) ve hipofiz bezinden TSH salgılanması tiroid bezi fonksiyonlarının düzenlenmesinde ilk basamakları oluştururlar (Şekil. 2.2.). TSH hipofizin anteromedial bölgesinden pulsatil olarak diurnal varyasyon

ile salgılanır.^{55,56} Tiroid hormonları, kanda proteine bağlı ve serbest olarak iki şekilde bulunurlar. Tiroksin bağlayıcı globülin (TBG) başlıca taşıyıcı olup, normalde tiroit hormonlarının % 70'ini bağlar. Diğer taşıyıcı proteinler, tiroksin bağlayan pre-albumin (TBPA) ve albumindir. Küçük miktarlardaki (2 ng/dl) T_4 ve (0.3 ng/dl) T_3 serbest halde bulunur ve proteine bağlı fraksiyonla denge halindedir.⁵³⁽⁹³⁸⁾



Şekil 2.2. Hipotalamus-hipofiz-tiroit eksenı.⁵⁶

2.1.5. Tiroid Hormonlarının Fizyolojik Etkileri

2.1.5.1. Merkezi Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Tiroit hormonları genel olarak beyin işlevlerini hızlandırır. Tiroid hormonları sempatik sinir sisteminde beta adrenerjik reseptör sayısını artırır ve katekolaminlerin postreseptör etkilerini şiddetlendirir. Hipertiroidili hastalarda hiperadrenerjik durumdaki hastalara benzer klinik semptomlar gözlenirken, hipotiroidinin semptomları ise azalmış sempatik tonüsü düşündürür.^{57,58,59} Deneyisel bazı modellerde tiroid hormonunun izole miyositlerde ve tüm kalp preparatlarında beta adrenerjik reseptörlerde uyarıya neden

olduğu bildirilmiştir.⁶⁰

2.1.5.2. Bazal Metabolik Hız (BMR) Üzerine Etkileri

BMR, oksijen harcanmasını yansıtan önemli bir değişkendir. Vücutta elde edilen enerjinin % 40'ı, adenozin trifosfat (ATP) şeklinde mitokondrilerde depo edilir. Harcanan her molekül oksijen için belirli sayıda ATP yapılır. Tiroit hormon fazlalığında; ATP şeklinde depo edilemeyen enerji, ısı şeklinde açığa çıkar. Tiroid hormonları enerji üretiminin ve termogenezin temel modulatörüdür. T₃ direkt olarak mitokondrial solunumu ve ATP sentezini artırır. Hipertiroidide termogenez artarken hipotiroidide azalmaktadır.^{61,62}

2.1.5.3. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Tiroid hormonları solunum merkezinde hipoksi ve hiperkapniye normal cevabın sürdürülmesini sağlar. Hipertiroidizmde tiroit hormonları oksijen tüketimi, mitokondriyal fonksiyonlar ve mitokondriyal solunum zinciri bileşenlerinin aktivite ve sayısında değişikliğe neden olarak, mitokondriyal solunumu artırırlar. Ayrıca hipotiroidizmde, hipoventilasyon olduğu bildirilmektedir.⁵³⁽⁹³⁵⁾

2.1.5.4. Hematopoetik Sistem Üzerine Etkileri

Tiroid hormonları kemik iliğinin eritropoietik aktivitesini ve serum eritropoietin düzeyini artırır. Ayrıca eritrosit 2,3 difosfogliserat miktarını artırarak dokulara oksijen verilmesini kolaylaştırır. Hipertiroidide; kemik iliği aktivitesi artıp eritrositoz görülürken, hipotiroidide ise anemi tablosuyla sık karşılaşılır. Hipotiroidide demir emiliminin azalması ve kadınlarda menorajiye bağlı olarak mikrositik, B₁₂ ve folat malabsorbsiyonuna bağlı makrositik veya normositik anemi görülebilir. Pernisiyöz anemi bu grupta genel popülasyona göre 20 kat daha sık görülür.^{63,64}

2.1.5.5. Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkileri

Tiroid hormonları gastrointestinal sistem motilitesini gerek direkt gerekse katekolaminler aracılığı ile indirekt olarak, intestinal kas hücre reseptörleri üzerinden etkiler. Bunun sonucunda hipertiroidide motilite artısına bağlı olarak diyare ve emilim bozuklukları görülürken, hipotiroidide ise motilitenin azalmasına bağlı olarak kabızlık, şişkinlik, gaz, ileus, atoni ve distansiyon sık olarak görülür.^{53(937),65}

2.1.5.6. Kemik Metabolizması Üzerine Etkileri

Tiroid hormonları normal iskelet büyümesi ve kemik kütlesinin devamı ve korunması için gereklidir. Hipotiroidi durumunda, büyümede gerileme ve kemik formasyonunda bozulmalar görülürken, hipertiroidide ise kemik kütlesinde azalma, kemik yaşında ilerleme, büyümede hızlanma ve osteoporotik fraktür riskinde artış görülür.⁶⁶

2.1.5.7. Nöromusküler Sistem Üzerine Etkileri

Tiroid hormonları fizyolojik konsantrasyonlarda protein sentezini artırır. Ancak fizyolojik düzeyin üzerinde katabolizma daha belirgindir. Kas kontraksiyonu ve relaksasyonu hipertiroidide hızlanır, hipotiroidide yavaşlar. Fetal dönemde tiroid hormon yetersizliği mental retardasyona neden olur. Tiroid hormonları fazla salgılandığı zaman aşırı protein katabolizması nedeniyle kaslar güçsüzleşir.⁴⁹⁽¹⁰¹⁴⁾

2.1.5.8. Karbonhidrat ve Lipid Metabolizması Üzerine Etkileri

Tiroid hormonları hepatik glukoneogenez, glikojenolizis ve intestinal glikoz emilimini artırır.⁶⁷ Hipotiroidide total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol, trigliserid ve lipoprotein düzeyi artmış, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyi ise normal veya artmıştır. Hipertiroidi durumunda; total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, apolipoprotein B ve lipoprotein düzeyi azalmıştır.⁶⁸

2.1.5.9. Protein Metabolizması Üzerine Etkileri

Tiroit hormonları, protein yapımı, aktivasyonu ve yıkımında aktif rol oynarlar. Hipertiroidili insanlarda; yıkım yapımından fazla olduğundan negatif azot dengesi ve kas kitlesinde kayıp görülür. Albuminlerin yapım ve yıkımı tiroit hormonları tarafından arttırılmaktadır. Tirotoksikozda yıkım biraz arttığından; hafif hipoalbuminemi görülebilir.⁴⁹⁽¹⁰¹⁴⁾

2.1.5.10. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Tiroid hormonları kardiyovasküler sistemin önemli bir düzenleyicisidir. Fizyolojik aktif form olan T₃, nükleer reseptör proteinlerine bağlandıktan sonra birkaç önemli kardiyak genin ekspresyonuna aracılık eder.⁶⁹ Tiroit hormonlarının eksikliğinde veya fazlalığında kalp hastalıkları ortaya çıkabilmektedir.⁷⁰

Hipertiroidizmin kalbe etkileri arasında; dinlenirken taşikardi, nabız basıncında artma, belirginleşmiş karotid ve periferel pulsasyon, birinci kalp sesi ve kardiyak outputta artma vardır. Ayrıca sistemik periferel dirençte azalma ile sol ventrikülün iş yükünde artma ve sol ventrikülde büyüme gözlenir. Hipertiroidili hastaların % 5-15 'inde atriyal fibrilasyon görülebilmektedir.^{71,72}

Hipertiroidide, taşikardi bir noktadan sonra kalbin dayanamayacağı hale gelir. Sonuçta dispne ve egzersize karşı intolerans gelişir ve genellikle kardiyomiyopati sonucu kalp yetmezliği görülür. Kardiyovasküler semptomlar hipotiroidizmde daha az gözlenir fakat sekonder etkiler daha fazla ortaya çıkar. Hipotiroidizmde nabız basıncında azalma, bradikardi veya hafif hipertansiyon görülebilmektedir. EKG'de ise QRS kompleksi ve QT süresi uzamaktadır.^{72,73} Özellikle subklinik hipotiroidi hastalarında dislipidemi, endotelial bozuklar, koroner arter hastalıkları ve kalp yetmezliği en sık görülen bulgular ve komplikasyonlar arasındadır.^{74,75,76,77}

2.1.5.11. Seksüel Fonksiyonlar Üzerine Etkisi

Erkeklerde tiroid hormonlarının eksikliği lipido kaybına, fazlalığı ise impotansa (cinsel güçsüzlük) neden olur.⁷⁸ Kadınlarda tiroid hormon eksikliğinde, çoğunlukla menoraji (aşırı menstürel kanama) ve polimenore (sık menstürel kanamaya) görülür.⁷⁹

Tiroit hormonlarının gonadlara etkisi; muhtemelen gonadlar üzerindeki doğrudan metabolik etkileri ve seksüel işlevleri kontrol eden ön hipofiz hormonları aracılığıyla ortaya çıkan uyarıcı ve inhibe edici feedback etkilerinin ortaklaşa çalışmasının sonucudur.^{79, 80}

2.1.6.Tiroid Bezi Hastalıkları

2.1.6.1.Hipertiroidizm

Tiroid hormon düzeyinin kanda artması sonucu; bazal metabolizma ve sempatik sistem uyarımına bağlı çeşitli semptomlarla seyreden önemli hastalık halidir. Hipertiroidizmde; tiroid bezi normal boyutunun yaklaşık iki üç katı kadar büyür ve çok fazla hiperplazi oluşur. Hipertiroidizmin temel belirtileri; uyarılabilirliğin artması, ısıya karşı dayanıksızlık, terlemenin artması, az ya da çok kilo kaybı, değişen şiddette ishal, kas zayıflığı, sinirlilik ve diğer psişik bozukluklardır. Ayrıca, aşırı yorgunluk hissedilmesine rağmen uyuyamama ve ellerde görülen ince titremeler önemli belirtilerindendir. En sık görölünen hipertiroidizm nedeni Graves, toksik nodüler guatr (Plummer Hastalığı) ve ağırlı tiroiditlerdir.^{49(1020), 53(940)}

Graves

Graves hastalığı; tiroid, göz, deri olmak üzere pek çok sistemi etkileyen nedeni tam olarak bilinmeyen otoimmün bir hastalıktır.⁸¹ Hipertiroidizmin en sık görölünen nedenidir ve toksik diffüz guatr adı ile eş anlamlı olarak da kullanılmaktadır. Graves hastalığında; toksik diffüz guatr, ekzoftalmi ve pretibial miksödemen oluşan klasik triad başlığı altındaki özelliklerin bir ya da daha fazlasının hastada bulunması söz

konusudur.^{82,83} Tiroid folikül hücrelerindeki TSH reseptörüne karşı gelişen tiroid stimulan antikorlarının reseptöre bağlanmasıyla başlayan uyarım aşırı hormon yapımı ile sonuçlanır.^{83,84}

Toksik Nodüler Guatr

Toksik nodüler guatr, diğer adıyla ‘Plummer’ hastalığı; bir veya daha fazla tiroit nodulunun TSH’den bağımsız olarak fazla miktarda iyot tutması, tiroit hormonu sentezlemesi ve salgılamasıdır.⁸⁵ Toksik multinodüler guatrın oluş mekanizması tam olarak açıklığa kavuşmamıştır, otonom hücre bölünmesi hiperplazik alanlar oluşturur, bu alanlar otonom fonksiyona sahip toksik nodüllerdir ve bu nodüller, multinodüler toksik guatr oluştururlar.⁸⁶

Ağrılı Tiroiditler

Tiroidit virüsler tarafından oluşturulan bir tiroid bezi iltihabıdır. Yaz ve sonbahar aylarında daha çok rastlanan hastalık, özellikle grip, nezle ve üst solunum yolu enfeksiyonlarından birkaç hafta sonra ortaya çıkar. Rahatsızlığın en önemli göstergesi, boyunun ön tarafında beliren ve tek taraflı olarak kulak ve çeneye doğru yayılan şiddetli ağrıdır. Hastalık 6-10 hafta sürer ve çoğunlukla kendiliğinden düzelir.^{87,88}

Tiroid Krizi

Tiroid krizi (tiroid fırtınası), birçok organ yetmezliğine yol açan tirotoksikoz belirtileri ile karakterize, oldukça ender görülen bir sendromdur. Önceleri tiroid krizine yol açan en önemli neden tiroid cerrahisi iken, günümüzde hipertiroidili hastalarda cerrahi öncesi uygun antitiroid tedavinin yaygınlaşması sonucu çok nadir ortaya çıkmaktadır.^{89,90,91}

Tiroid Bezi Karsinomları

Tiroid kanserleri tüm kanserlerin % 1’den daha azını oluşturan tümörlerdir. Tüm tiroid nodüllerinin % 7’sinden daha azı malign özelliktedir. Tiroid kanserlerinin % 75-

80'i papiller, % 10-20'si folliküler, % 3-5'i medüller, % 1-2'si de anaplastik karsinomlardır. Tiroid kanserlerine kadınlarda daha sık rastlanır.^{92,93}

2.1.6.2. Hipotiroidizm

Tiroid hormonlarının plazma seviyelerinin, kronik olarak normal sınırın altında olması ile karakterize her durum hipotiroidi olarak adlandırılır. Hipotiroidi tablosunu oluşturan olguların yaklaşık % 95'i işlevsel tiroid dokusunun kaybı ya da bozukluğundan kaynaklanan ve uygun olmayan iyot alımınının neden olduğu primer bozukluklardır. Hipotiroidinin yetişkinlerdeki belirtileri hormon eksikliğinin derecesine bağlı olarak şiddetli veya hafif olabilir.

Hipotiroidinin belirtileri arasında; yorgunluk, günde 12-14 saat uyuma ile karakterize aşırı uyku hali, ileri derecede kas güçsüzlüğü, kalp atım hızının yavaşlaması, kalp debisinin ve kan hacminin azalması, kilo artışı, soğuğa karşı dayanıksızlık, kabızlık, zihinsel yavaşlık bulunur. Ayrıca; derinin pullanması, boğuk ses, daha ileri durumlarda ise “miks ödem” diye adlandırılan ve tüm vücutta ödemli bir görünümün meydana gelmesi gibi belirtileri vardır.^{53(941), 49(1019)}

Endemik Kolloid Guatr

Endemik guatr; belli bir bölgede yaşayan insanların % 5'inden fazlasında görülür ve genellikle iyot yetersizliğine bağlı olarak gelişir. İyot yokluğu hem T₄ hem de T₃ yapımını engeller; ancak tiroglobulin yapımı devam eder. Sonuç olarak ön hipofizde TSH yapımını inhibe edecek hormon olmaması, ön hipofizden aşırı miktarlarda TSH salgılanmasına yol açar. TSH, tiroid hücrelerinin folliküllere çok büyük miktarlarda tiroglobulin (kolloid) salgılanmasına neden olur. Bez gittikçe büyür ve çok büyümüş tiroid bezi anlamına gelen guatr oluşur.^{42(115), 49(1026)}

Kretinizm

Kretinizm, tiroit bezinin doğmasal olarak oluşmaması veya tiroit bezinden hormon sentez ve salınımının doğumsal bozukluğu sonucunda meydana gelir.⁹⁴ Bu hastalıkta zamanla çeşitli şekil bozuklukları ile fiziksel ve mental gelişmede gerilik ortaya çıkar ve hastalar cüce kalır.^{94,95}

Ağrısız Tiroiditler

Ağrısız tiroidit, bazen bir viral enfeksiyon sonrası gelişir ve genellikle kadınlarda genellikle postpartum dönemde daha sık görülen ve 3-6 ayda kendiliğinden gerileyen klinik bir tablodur.^{96,97}

Hashimoto Hastalığı (Kronik Lenfositik Tiroidit)

Hashimoto tiroiditinin, tiroid proteinlerine karşı oluşan oto antikorlara bağlı geliştiğine inanılmakta ve bundan dolayı tanı genellikle serolojik testlerle konulmaktadır. Tiroid bezi lenfosit ve plazma hücreleri ile infiltre olup, fibrotik reaksiyon gelişebilir. Hipotiroidinin en sık nedeni Hashimoto tiroiditidir. Hashimoto tiroidi çocuklarda ve ergenlerde görülen hipotiroidizmin en yaygın nedenidir. Klinikte akut ve subakut aşamada hipertiroidi görülse de hastalar çoğunlukla subklinik hipotiroidi ya da ötiroidi aşamasındadır.^{98,99}

Miksödem

Miksödem, yetişkinlerde tiroit işlevinin gerçekleşmemesi sonucu oluşan bir bozukluktur. Bu hastalıkta hyalüronik asit ve kontroidin sülfat miktarı artar. Bu durum interstisiyel alanlarda aşırı miktarlarda doku jeli oluşumuna ve dolayısıyla bu alanlarda sıvı miktarının artmasına yol açar. Bu hastalarda gözaltı torbalanmaları ve yüzün şişmesinin yanı sıra ilerleyen zamanlarda tüm vücutta yaygın ödem oluşur. Ödem, gode bırakmayan nitelikte olup, biriken maddenin miktarına bağlı olarak ilerler ve miksödem koması gelişir.^{100,101,102} Miksödem koması, hipotiroidinin en ölümcül

tezahürüdür ve acil müdahale edilmezse hasta kaybedilebilir.^{100,102}

Subklinik Hipotiroidi

En sık görülen tiroid fonksiyon bozukluğu olan subklinik hipotiroidi, serum serbest T₄ seviyesinin normal, TSH seviyesinin ise yüksek olduğu bir tablodur. Klinik belirti çok az veya yoktur.^{103,104} Subklinik hipotiroidi, genellikle asemptomatiktir, hastaların % 30'unda tiroid hormon yetersizliğini düşündürecek belirtiler görülebilir. Subklinik hipotiroidinin arteroskleroza neden olabildiğini ortaya koyan çalışmalar vardır.^{103,104,105,106}

2.2. Nitrik Oksit (NO)

2.2.1. Genel Bilgi

Vasküler tonus, nöral ve humoral birçok faktör tarafından düzenlenir. Bu faktörler arasında yer alan EDRF'nin varlığı ilk defa 1980 yılında Furchgott ve Zawadzki¹⁰⁷ tarafından bir tavşan aortasında asetilkoline bağlı gevşeme ile gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda Palmer ve arkadaşları, 1987 yılında EDRF'nin kimyasal yapısının NO olduğunu bildirmişlerdir. Vücutta çok önemli fonksiyonlara sahip olan bu molekülün 15-20 yıl öncesine kadar basit bir atmosfer atığı olduğu düşünülmektedir.^{14,18} İnsanların ve hayvanların NO üretebildiklerinin bulunması ile 1987 yılına kadar insan vücudunda bulunuş nedeni ve metabolizması hakkında çok az şey bilinen NO'nun fizyolojik ve patolojik olaylardaki rolü anlaşılmaya başlanmış ve 1992'de yılın molekülü seçilmiştir.^{107,108,109}

NO endotel hücrelerinden başka birçok hücre tarafından da sentezlenmekte olup vasküler tonusun düzenlenmesinin yanı sıra bir nörotransmitter olarak nöronal aşırım, immün cevap ve hücrel adezyonun düzenlenmesi gibi birçok fizyolojik olayda da önemli görevler alır. Ayrıca endotele ek olarak farklı yapıdaki hücreler tarafından da sentezlenebilmesi, bu maddenin endojen kontrol mekanizmalarında önemli rolü

olduğunu ortaya koymaktadır. Nitrik oksit için tek kaynak endotel değildir, intimada nötrofil ve monositler tarafından da üretildiği bilinmektedir.^{110,111}

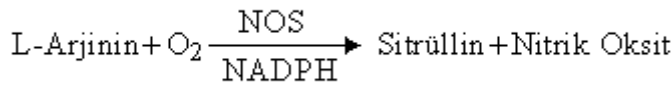
Endotel kökenli NO bilinen en güçlü endojen vazodilatördür. NO endotelden, birçok nörohormonal ajanlara veya fiziksel kuvvetlere yanıt olarak salgılanır. Norepinefrinin, serotoninin, vazopressin II'nin ve endotelinin vazokonstriktör etkilerine endotel tarafından karşı konmaktadır. Bu agonistlerle endotel üzerindeki spesifik reseptörlerin aktivasyonu NO salınımını uyarır ve NO, vazokonstriktörlerin damar düz kası üzerindeki etkilerini azaltır.^{111,112}

2.2.2. Nitrik Oksitin Yapısı

Nitrik oksit ortam havasında bulunmanın yanı sıra kirli havada, ekzos gazında, sigara dumanında da bulunan bir bileşiktir. NO, reaktif nitrojen oksitleri üreterek çevre kirlenmesine neden olabilmektedir.¹¹¹ NO; bir tane eşleşmemiş elektron içeren, renksiz, suda çözünürlüğü az, nonpolar gaz şeklinde bulunan inorganik serbest bir radikaldir.¹¹³ Eşleşmemiş elektron nitrojen ve oksijen atomu üzerinde yer değiştirerek rezonans stabilitesini sağlamakta¹¹⁴ ve bu eşleşmemiş elektron sayesinde ortamda bulunan diğer serbest radikallerle çok kısa süre içinde reaksiyona girebilmektedir.¹¹⁵ NO; lipofilik, kimyasal olarak stabil olmayan, reseptöre bağımlı olmadan kolayca diffüze olabilen ve bilinen en düşük moleküler ağırlıklı memeli hücresinin biyoaktif sekresyon ürünüdür.^{113,116} Ayrıca diğer serbest radikaller her konsantrasyonda hücre için zararlı iken, NO düşük konsantrasyonlarda çok önemli fizyolojik işlevlerde görev almaktadır. Ancak aşırı ve kontrolsüz NO sentezi hücreler için zararlı olmaktadır. NO tüm bu özellikleri ile çok ideal bir fizyolojik haberci molekülü özelliği kazanmaktadır. NO, diğer serbest radikaller gibi çok kısa yarılanma süresine sahip olup 2-30 saniye içinde çok daha sabit bir yapıda olan nitrata oksitlenir.^{117,118}

2.2.3. Nitrik Oksitin Biyosentezi

NO, organizmada pek çok hücrede, P450 sitokrom–oksidoredüktaz ailesine ait bir enzim grubu olan NOS enzimi aracılığıyla nikotin adenin dinükleotid fosfat (NADPH) ve oksijen varlığında, yarı esansiyel, bazik yan zincirli bir aminoasit olan L-arginin'in, L-sitrüllin'e oksidasyonu sırasında sentezlenmektedir (Şekil 2.3 ve Şekil 2.4).^{120,121} Monooksijenaz aktivitesi gösteren NOS ile katalizlenen bu reaksiyonda moleküler oksijenin bir atomu, arginin'in guanido-nitrojen atomuna aktarılırken, diğeri suya redüklenmektedir^{120,121,122}

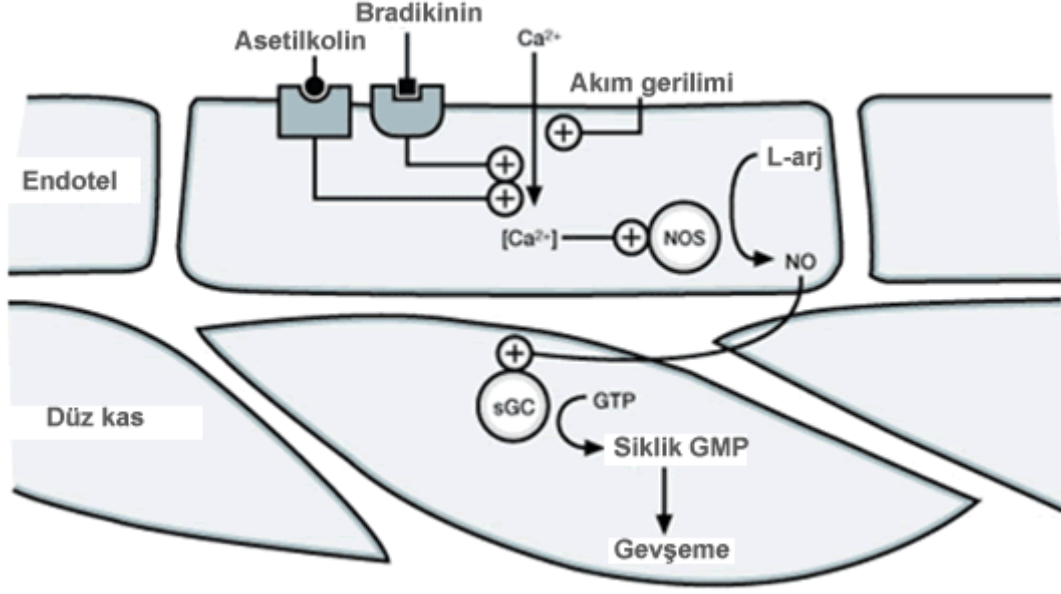


Şekil 2.3. L-Arjinin-Nitrik Oksit Yolu.¹²⁰

NO'nun sentez ve salınımı Ca^{++} ya bağımlı olaylardır. Endotel hücresine Ca^{++} girişinin reseptör aracılı bir iyon kanalıyla ve daha az olarak da hücre içi depolardan Ca^{++} salınımı şeklinde gerçekleştiği düşünülmektedir.¹²³ Reaksiyon sonucu oluşan NO gaz yapısında olduğu için hızla çevre hücrelere diffüze olur ve etkisini yok edilene kadar sürdürür. Kan içine salınan NO'nun büyük kısmı esas olarak eritrositler tarafından metabolize edilir. Hemoglobin ve myoglobine bağlanan NO, nitrit (NO_2^-) ve nitrat (NO_3^-) olarak atılır.^{124,125}

2.2.4. Nitrik Oksit Sentaz (NOS)

İnsan biyolojisinde, homeostazdan patolojik durumlara kadar değişen bir yelpazede belirgin rol oynayan NOS; sitokrom P450-oksidoredüktaz ailesine ait önemli bir enzim grubudur. NOS'un L-arjininden NO sentezi yapabilmesi için NADPH, kalmodulin, oksijen ve hem, flavin mononükleotid (FMN), flavin adenin dinükleotid (FAD), tetrahidrobiopterin (BH_4) olmak üzere dört kofaktöre gereksinim duyduğu anlaşılmıştır.^{127,128} Nitrik oksit sentazın üç farklı izoenzimi bulunmaktadır.



Şekil 2.4. Nitrik Oksitin Oluşumu ve Etki Mekanizması.^{120,121}

(Ca^{2+} : Kalsiyum, **L-arj**: L-arjinin, **sGC**: Siklik guanilat siklaz, **GMP**: Guanozin monofosfat, **GTP**:Guanozin trifosfat, **NO**: Nitrik Oksit, **NOS**: Nitrik oksit sentaz)

2.2.4.1. Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz (eNOS)

İlk olarak damar endotel hücrelerinde tanımlanmıştır ve aktivesi için Ca^{++} ve hücre içerisinde Ca^{++} bağlayıcı bir protein olan kalmodüne ihtiyaç duyar.^{113,119} Enzimin, hücre içinde Golgi cisimciği, plazma membranı ve en çok da plazmalemmal kaveolada bulunduğu tespit edilmiştir. eNOS, kaveolada kaveolin adlı kaplayıcı proteinle sarılı olarak inaktif halde bulunur. Hücre içi serbest Ca^{++} miktarının artması ile enzim bu proteinden sıyrılarak aktif hale gelir ve serbest Ca^{++} düzeyi düşene kadar aktif olmaya devam eder. Aktive olmuş enzim ortamdaki L-arginin, oksijen ve NADPH'dan oldukça fazla miktarda NO üretimi yapar. Her ne kadar eNOS enzimi, bazal bir düzeyde üretilse de hipoksi, östrojen gibi hormonlar, LDL ve mekanik güç gibi faktörler ekspresyonu artırabilir.^{128,129,130}

İlk zamanlarda damar endotelinde bulunan eNOS'un, bugün damar endoteline ek olarak trombositler, eritrositler ve beyindeki bazı nöron topluluklarını da içeren pek çok dokuda bulunduğu bilinmektedir.^{131,132}

2.2.4.2. Nöronal Nitrik Oksit Sentaz (nNOS)

İlk olarak sinir dokusunda bulunmuştur.¹¹⁶ Kimyasal yapısı açıklanabilmiştir ve kalsiyuma bağımlıdır. Nöronal NOS (nNOS) merkez ve periferik sinir sistemi hücrelerine özgüdür.^{119,111,133} Ancak; nNOS'un beyinde, medulla spinaliste, sempatik ganglionlarda bulunmasının yanı sıra adrenal bezlerde,¹³⁴ uterus,¹³⁵ bronşlar ve trakeanın epitelium hücrelerinde,^{135,136} trombositler,¹³⁷ mide ve pankreas adacık hücrelerinde de eksprese olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda; eNOS ve nNOS enzimlerine, cNOS (konstitütif NOS ya da yapısal NOS) enzimleri de denir.¹³⁸

2.2.4.3. İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz (iNOS)

İlk olarak endotoksinler ve sitotoksinler aracılığıyla karaciğer hücreleri ve makrofajlarda indüklenen bir enzim olarak tanımlanmıştır. Bu enzim sistemi; indüklendiğinde diğer formlara göre daha uzun sürede ve daha fazla miktarlarda NO üreten, Ca^{++} dan bağımsız bir sistemdir. Bağımsız bir sistem olmasının nedeni ise kalmoduline çok sıkı bağlanmış olmasıdır.¹¹⁶ Bu tip NOS, konstitütif tipin aksine hücre içinde bulunmaz. Özellikle makrofaj (monosit, nötrofil, hepatosit ve diğerleri)^{139,140} ve damar endotel hücrelerinde sentez edilmektedir.¹¹⁶ Bu NOS çeşidi uyarılmayı takiben çok büyük miktarda salınıp, hücresel yapılarda harabiyete ve fonksiyon bozukluğuna neden olur. cNOS ve iNOS enzim çeşitleri aynı hücrede beraber de bulunabilirler.^{141,142}

2.2.6. NO'nun Fizyolojik Etkileri

2.2.6.1. NO'nun Kardiyovasküler Etkileri

NO lipofilik bir madde olduğundan dolayı vasküler endotelden düz kas hücrelerine kolaylıkla diffüze olarak siklaz enziminin hem grubuna bağlanır. Bu enzimi

aktif hale getirip düz kas hücrelerinde siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeyini yükseltir. cGMP miktarının artması vasküler düz kas hücrelerinde gevşemeye ve trombosit adezyon ve agregasyonunun inhibisyonuna neden olur.^{144,145}

Endotelial kaynaklı NO vasküler vazodilatasyona neden olmaktadır. Arter endotel dokusu ven endotel dokusuna göre daha fazla NO sentezlediğinden dolayı arterlerde, venlerden daha fazla gevşeme görülür.¹⁴⁶ NO; trombosit agregasyonu ve damar düz kas tonüsünün düzenlenmesinin yanı sıra; miyokard kontraktilitesi, periferik direncin düzenlenmesi ve endotele lökosit adezyonunun sınırlandırılmasında da önemli rollere sahiptir. Bu sebeplerden dolayı NO oluşumu ya da hücre içi etkilerini göstermesi ile ilgili herhangi bir patoloji durumunda; esansiyel hipertansiyon, arteroskleroz, anjina ve vazospazm gibi bir grup kardiyovasküler hastalıklar meydana gelir.^{146,147,148}

Miyositlerde, ventrikül dokusunda ve kan damarlarında, iNOS ve cNOS' un varlığı gösterilmiştir. NO, miyositlerin mitokondriyel solunumunu inhibe ederek kalbin oksijen tüketimini azaltır.^{146,147,149} NO üretimindeki azalmanın veya yıkımındaki artışın, aterogenezisi uyardığı ve aterom plakları oluşumuna neden olabildiği, L-arjinin tedavisinin ise bu lezyonların oluşumunu engellediği çeşitli bilimsel çalışmalarda gösterilmiştir. Aterom plaklarının oluşumu, NO'nun damar reaktivitesi ve trombosit fonksiyonları üzerindeki etkilerine bağlı olabileceği gibi, monosit infiltrasyonu ile de ilişkilidir. NO arterosklerotik lezyonların gelişiminde özellikle erken dönemde çok önemli olan LDL oksidasyonunu inhibe etmektedir.^{147,148,149}

Ayrıca; ortamda NO ve O₂⁻ birlikte bulunduklarında veya düşük pH'da oksijen mevcudiyetinde, hem NO hem de metaboliti olan peroksi nitrit (ONOO-), LDL'yi oksitler ve böylece NO, arteroskleroz patogenezinde erken dönemde koruyucu etki göstermek ve geç dönemde ise lezyonun gelişimine katkıda bulunmak suretiyle iki taraflı rol oynamaktadır.^{147,148}

2.2.6.2. NO'nun Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

NO'nun, solunum fonksiyonunun düzenlenmesinde, solunum yollarının direncinin ayarlanmasında ve inflamatuvar solunum sistemi hastalıklarının patofizyolojisinde önemli rolü bulunmaktadır.^{144,147} NO solunum sisteminde oldukça selektif ve etkin bir şekilde pulmoner vazodilatasyon sağlar.¹⁵⁰

NO, solunum sisteminin düz kasını gevşetir, hava yollarında bronkodilatör sinirlerin transmitteri olup, kolinerjik nöral mekanizmalarca oluşturulan bronkokonstrüksiyona ters etki gösterir.^{151,152}

NO'nun göstermiş olduğu bu etkilerden dolayı; pulmoner hipertansiyonlu yeni doğanlarda, konjenital kalp hastalıklı çocuklarda, pulmoner hipertansiyonlu yetişkinlerde, konjenital alveolar ve bronkopulmoner displazide inhalasyon yolu ile tedavi amaçlı verilmesi gündeme gelmiştir.^{153,154}

2.2.6.3. NO'nun Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkileri

Gastrointestinal sistemdeki nöronal yapılarda ve pleksuslarda NOS enziminin varlığının gösterilmesi NO'nun bu sistemde özellikle gevşetici tonusa katkıda bulunduğunu ortaya koymaktadır.¹³⁵ NO, mide kan akımını artırırken, NO donörleri; vagal uyarı veya histaminle indüklenen asit salgılanmasını azaltabilir. NO, midenin besin alımını sırasında minimum basınç ve maksimum gevşeme yanıtı olan “adaptif gevşeme” fenomeninde en önemli rolü oynayan nörotransmitterdir.^{135,144} NO; karaciğerde protein sentezi, mitokondrial elektron transportu ve sitrik asit siklusu komponentleri gibi önemli hücre içi fonksiyonları da düzenler.¹⁴⁴

Pankreasın beta hücrelerinde cNOS bulunduğu ve fizyolojik şartlarda NO'nun insülin salgılanmasına sebep olduğu birçok araştırmada tespit edilmiştir. Rodentlerde streptozin verilerek yapılan bir çalışmada diyabette Ca^{++} ya bağımlı NOS inhibitörleri

verilmesi durumunda pankreasta makrofaj infiltrasyonunun azaldığı ve hipergliseminin önlendiği bildirilmiştir.^{124,135}

2.2.6.4. NO'nun Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Beyin çok fazla miktarda NO üretme kapasitesine sahiptir. NO'nun, nörotransmitter fonksiyonu ilk olarak beyinde gösterilmiştir. NO üzerinde yapılan çalışmalar; NO'nun santral sinir sisteminde, koklama, görme,^{135,132} öğrenme, hafıza, ağrı, uyku, beslenme ve seksüel fonksiyonları da içeren pek çok önemli fizyolojik fonksiyona aracılık ettiğini ortaya koymuştur. NO; beyin dokusunda bilinen diğer klasik nörotransmitterlerden farklıdır. Çünkü; NO, gerektiği yerde ve zamanda ve gerektiği miktarda sentezlenerek üretildiği hücreden dışarıya yayılırken, taşınmak için ise reseptöre ihtiyaç duymaz.^{155,156} nNOS veya iNOS aracılığıyla fazla miktarda NO üretiminin nöronlarda hasara neden olduğu, iskemiden sonra gözlenen akut nöron kaybından sorumlu olduğu bildirilmiştir.¹⁵⁷ Ayrıca NO'nun Parkinson, multiple skleroz, Alzheimer, migren ve diğer bazı motor nöron hastalıklarının patofizyolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir.¹⁵⁸

2.4.6.5. NO' nun Üreme Sistemi Üzerine Etkileri

Korpus kavernozum ve penisi besleyen kan damarlarını innerve eden nöral liflerde NOS enziminin bulunduğu ve NO'nun penis ereksiyonuna aracılık ettiği bazı çalışmalarda bildirilmiştir.¹⁵⁹ Ayrıca; kadınlarda uterus arterlerinde internal kalınlığın oluşumunda NO üretim ve salımının rol aldığı gösterilmiştir. Öte yandan bu etkiye ilaveten NO'nun uterus kasılma ve gevşemede de rolü olduğu ileri sürülmüştür.¹⁶⁰

2.4.6.6. NO'nun İmmünite ve İnflamasyon Üzerine Etkileri

Uzun yıllar önce bilim adamları bazı bakteri ürünleriyle nonspesifik bir mekanizma ile kansere karşı direncin arttırılabildiğini ortaya koymuşlardır. Yıllar sonra bugün ise bu direnç artışının makrofaj aktivasyonu ve NO sentezi ile doğrudan ilişkili

nonspesifik bir immün olay olduğu anlaşılmıştır.¹³⁵ L-Arjinin–NO yolunun indüklenmesi saatlerce hatta günlerce devam eden NO sentezine neden olmaktadır. Ancak; aşırı derecede NO üretilmesi, hücrelerde oldukça zararlı etkiler meydana getirmektedir. Özellikle makrofaj kaynaklı NO; bakteri, parazit ve tümör hücreleri üzerinde sitotoksik etki meydana getirmektedir.¹²⁰

2.3. Asimetrik Di Metil Arjinin (ADMA)

Asimetrik dimetilarjinin (ADMA) plazmada, idrarda ve dokularda bulunan ve arjinine benzeyen bir aminoasittir.¹⁶¹ ADMA ilk olarak 1970 yılında, idrarla atılan metillenmiş arjininler olarak tanımlanmıştır.¹⁶² İlerleyen zamanlarda yapılan bilimsel çalışmalarda, metillenmiş arjininlerin, hayvanların immün sistem hücrelerinde ve nöronlarında, insanların endotel hücrelerinde de bulunduğu saptanmıştır.¹⁶³

1992 yılında Vallance ve çalışma arkadaşları da insan plazma ve idrarında eNOS'un ve diğer NOS'ların endojen inhibitörü olarak ADMA'nın varlığını ilk kez ortaya koymuşlardır.²³ ADMA endotelial NOS'un yarışmalı endojen inhibitörüdür ve endotelial NOS'un üretimini ve biyoyararlanımını azaltmaktadır.¹⁶⁴

Yapılan çeşitli bilimsel çalışmalarda ADMA'nın kardiyovasküler hastalıklar ve endotel fonksiyon bozukluğuna neden olduğu bildirilmiştir.^{164,165,166} ADMA'nın bilinen hiperkolesterolemi, hipertansiyon, sigara¹⁶⁵ ve diyabet¹⁶⁶ gibi birçok kardiyovasküler risk faktörü ile ilişkisi de gösterilmiştir.^{165,166} Ayrıca; ADMA'nın NO'yu inhibe ederek damar kompliyansını azalttığı, damar direncini artırdığı ve kan akımını sınırlandırdığı bildirilmiştir.¹⁶⁴

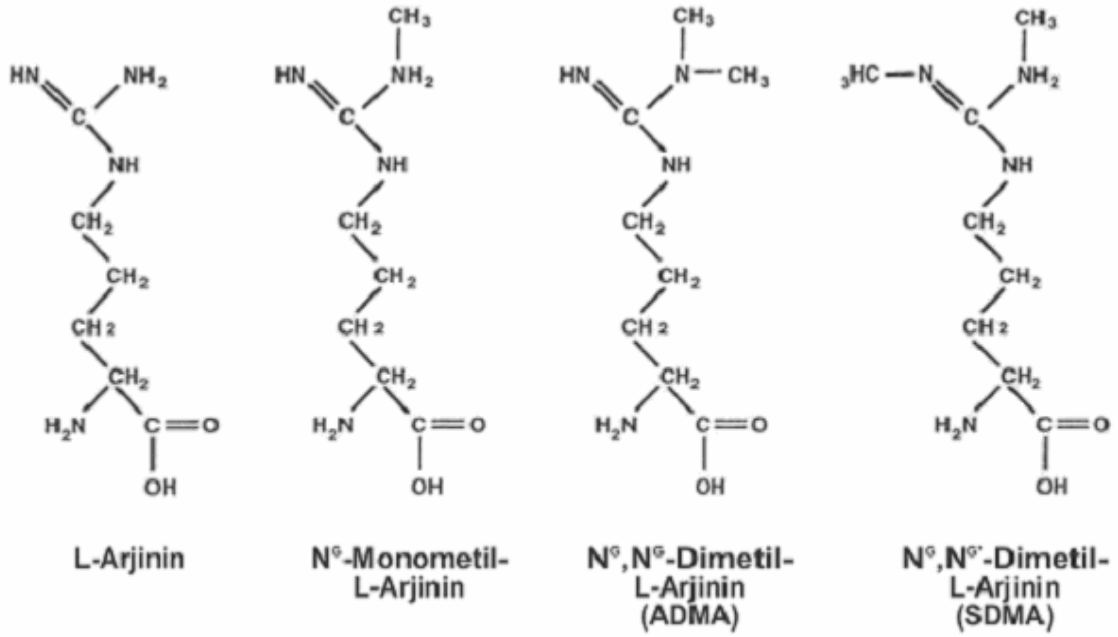
2.3.1. ADMA'nın Biyosentezi ve Taşınması

ADMA, N^G monometil L-arjinin (L-NMMA) ve simetrik dimetil arjinin (SDMA) başlıca metil arjinin türevleridir. Metil arjininler, proteinlerdeki arjinin rezidülerinin posttranslasyonel modifikasyon ile metillenmesi sonucu oluşur (Şekil

2.5.).²⁶ Bu metilasyonu protein arjinin metil transferaz (PRMT) enzimi katalizler ve böylelikle proteinlerin içindeki arjininin guanido azotuna 1 veya 2 metil grubu aktarımı gerçekleşir.^{167,168} Üç metil arjinin de (ADMA, SDMA ve L-NMMA) endotel hücrelerine katyonik aminoasit taşıyıcısı (y^+ taşıyıcısı) ile girer. Y^+ taşıyıcısının aktivitesi kaveolin bağlı NOS ile düzenlenir. Üç metilarjininden her biri hücreye giriş için arjininle yarışa girer. ADMA'nın yüksek konsantrasyonları; L-arjininin hücre içine taşınmasını engeller ve böylece NO sentezinde azalma meydana gelir.¹⁶⁹

2.3.2. ADMA'nın Metabolizması

ADMA'nın katabolizmasında üç önemli yol bulunur. Birincisi; ADMA ve L-NMMA'nın % 90'ından fazlası dimetilarjinin dimetil amino hidrolaz (DDAH) enzimi ile metabolize olur. DDAH, metilarjininleri sitrülün ve dimetilamine ya da monometilamine parçalar.¹⁷⁰ İkincisi ADMA'nın herhangi bir değişikliğe uğramadan böreklerden atılması (~% 5),¹⁷¹ üçüncü yol ise; dimetilarginin pirüvat aminotransferaz enzimi tarafından ADMA'nın a-ketoasidlere dönüştürülmesidir (<% 5).¹⁷² DDAH enziminin farmakolojik inhibisyonu ADMA konsantrasyonunu artırır, NO üretimini azaltır. DDAH aktivitesi oksidatif strese aşırı duyarlıdır. İnflamasyon ve oksidatif stres DDAH aktivitesini azaltır. DDAH aktivitesi, tümör nekroz faktör- α (TNF- α) veya okside LDL ile indüklenen oksidatif stres ile de azalmaktadır. DDAH enziminin inaktivasyonu, ADMA eliminasyonunun bozulmasına, ADMA seviyelerinin artmasına ve NO üretiminin azalmasına neden olur.^{173,174} Özellikle antioksidanlar, ADMA yıkılımını hızlandırmaktadır. Medikal tedavide ADMA'yı azaltan ajanlar olarak; L-Arginin, folik asit, vitamin B₆ ve B₁₂ kullanılmaktadır. Ayrıca oksidan stresi azaltan egzersiz gibi diğer durumların da ADMA'yı azalttığı düşünülmektedir.¹⁷⁵



Şekil 2.5. L-Arginin, ADMA, SDMA ve L-NMMA'nin Yapısı.¹⁶²

2.3.3. ADMA'nın Çeşitli Fizyopatolojik Durumlarla İlişkisi

2.3.3.1. ADMA'nın Renal Hastalıklarla İlişkisi

ADMA artışı, son dönem böbrek hastalıklarında, kardiyovasküler hastalık ve mortalite riskinin bağımsız göstergesidir.¹⁷⁶ Kronik böbrek hastalarında plazma ADMA düzeyleri yükselmekte ve plazma kreatin düzeyleri ile ADMA düzeyleri arasında pozitif korelasyon görülmektedir. Renal nNOS makula densada oldukça fazla miktarda bulunur ve glomerüler filtrasyon hızının (GFR) düzenlenmesinde vazodilatör etkisiyle rol oynar. ADMA, renal korteks ve medulladaki NOS aktivitesini azaltmaktadır.¹⁷⁷ Böbrek hastalıkları ve ADMA arasındaki ilişkiyi incelemek için yapılan bir çok çalışmanın sonucunda;^{178,179,180} böbrek yetmezliğinde, hemodiyaliz hastalarında ve böbrek transplantasyonu olmuş hastalarda ADMA düzeyinin yüksek belirlendiği bildirilmiştir.^{176,177}

2.3.3.2. ADMA'nın Solunum Sistemi Hastalıkları ile İlişkisi

Endotel kökenli NO, pulmoner vasküler dengenin düzenlenmesinde çok önemli rol oynar. Vasküler NO'nun sentezinin ya da biyoaktivitesinin bozulması pulmoner hipertansiyonda görülen patolojik değişikliklerin en önemli nedenidir. Pulmoner hipertansiyonlu hastalarda endotelyal NOS ekspresyonu azalmış, değişmemiş veya artmış olarak tespit edilebilmektedir.¹⁸¹ Normal veya artmış NOS ekspresyonuna karşın, NOS aktivitesinde ki azalma bu hastalarda NOS enziminin disfonksiyonel olması ile açıklanmaktadır. Bu konu üzerine yapılan çalışmalarda pulmoner hipertansiyonluların akciğer dokusunda ADMA düzeyinin sağlıklı bireylere göre iki kat fazla olduğu tespit edilmiştir. Dışarıdan L-arjininin verilmesi ile hem arjininin taşınmasında ADMA'nın kompetitif inhibisyonu engellenmekte, hem de NO artmaktadır.¹⁸²

2.3.3.3. ADMA'nın Diabetes Mellitus İle İlişkisi

Endotel disfonksiyonunun insulin direnci ile ilişkisi bilinmekle birlikte patofizyolojik temeli henüz netlik kazanmamıştır. İnsulin bağımlı, bağımsız ve gestasyonel diabette ADMA'nın arttığı birçok çalışmada bildirilmiştir.^{183,184,}

Ayrıca; kronik vasküler komplikasyonlar diyabetli hastalarda ana morbidite ve mortalite sebeplerindendir. Artan kanıtlar göstermiştir ki NOS inhibitörü ADMA diyabetle yakından ilişkilidir. Ayrıca serum ADMA düzeyi yükselişi makroanjyopatisi olan hastalarda olmayanlara göre çok daha belirgin olarak bulunmuştur.¹⁸⁶ Yapılmış olan çalışmalarda insulin rezistansı ile ADMA seviyeleri arasında kuvvetli bir ilişkinin olabileceği gösterilmiştir.^{186,187,188,}

2.3.3.4. ADMA'nın Karaciğer Hastalıkları ile İlişkisi

Karaciğer, ADMA'nın dolaşımdan fazla miktarlarda alınarak metabolize edilmesinde önemli rol oynamaktadır.^{172,189} Akut ve kronik karaciğer hastalıklarında plazma ADMA konsantrasyonunun yüksek olduğu görülmüştür.^{190,191,192} Mookerjee ve

arkadaşları, akut karaciğer yetmezliği olan hastalarda ADMA seviyelerinin kontrol grubuna oranla önemli ölçüde yüksek olduğunu bildirmişlerdir.¹⁹¹ Lluch ve arkadaşları alkolik sirozlu hastalarda yapmış oldukları çalışmalarının sonucunda; bu hastalarda ADMA düzeylerini yüksek tespit etmişlerdir.¹⁹² Karaciğer transplantasyonunda; transplantasyon sonrası rejeksiyon görülen hastalarda da plazma ADMA miktarı yüksek bulunmuştur.¹⁹⁰ Ayrıca; ADMA'nın karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda, transplantasyon başarısının izlenmesi açısından değerli bir belirteç olabileceği çeşitli çalışmalarda vurgulanmıştır.^{190,191,193}

2.3.3.5. ADMA'nın Kardiyovasküler Hastalıklar İle İlişkisi

NOS'un endojen inhibitörü olan ADMA, NOS inhibisyonu yoluyla NO düzeyini azaltarak endotel bağımlı gevşemeyi bozar ve dolaylı olarak kan basıncını yükseltir.^{194,195,196} Uzun süre ADMA'ya maruz kalma, arterogenezi artırır, böylece hedef organlarda hasar meydana gelir. NOS'un ADMA tarafından oluşturulan inhibisyonu uzun sürerse; sol ventrikül hipertrofisi oluşabilir. Ayrıca ADMA, kalp hızı ve kardiyak outputu da azaltır.¹⁹⁶ ADMA'nın intraarteriyel yolla dolaşıma verilmesi lokal vazokonstriksiyona neden olurken, sistemik infüzyonu ise sistemik vasküler rezistansı artırır ve renal fonksiyonu bozar. NOS inhibisyonu böbrekleri de etkileyerek sodyumun dışarı atılmasını azaltır ve vücutta sodyum birikimine neden olarak hipertansiyon oluşumuna katkıda bulunur.^{194,195} Deneysel ve klinik çalışmalarda ADMA düzeylerindeki küçük değişikliklerin bile vasküler NO üretiminde, vasküler tonusta ve sistemik vasküler dirençte anlamlı değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir.^{196,197,198,199}

2.3.3.6. ADMA'nın İlişkili Olduğu Diğer Fizyopatolojik Durumlar

Alzheimer hastalığı ADMA'nın etkili olduğu önemli hastalıklardandır. Alzheimer hastalığında homosistein ve ADMA'nın arttığı, NO'nun azaldığı tespit edilmiştir.^{200,201} NO'nun ADMA etkisiyle düzeyi azaldığı için serebral kan akımı

bozular. NO sitoprotektif genlerin ekspresyonunu artırdığı için nöroprotektiftir, yani öğrenme ve ezberlemede etkilidir. Alzheimer hastalarında meydana gelen hafıza kayıplarında ADMA ve NO rolünün olduğu ileri sürülmüştür. L-Arginin'in oral yolla alımı ile serebrovasküler hasarlı yaşlı hastaların bilişsel fonksiyonlarında düzelmelerin olabileceği bildirilmiştir.^{200,201,202}

ADMA'nın farklılık gösterdiği diğer bir durum ise preeklampsidir. ADMA sevi-yeleri normal gebelik esnasında azalırken, preeklampsili gebelerde ise yükselmektedir.^{203,204} Son yıllarda yapılan çalışmalarda preeklampsisi gelişiminden önce ADMA seviyelerinin yükseldiği belirlenmiş ve ADMA'nın preeklampsinin patofizyolojisinde önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür.^{203,204,205}

2.4. Apelin

2.4.1. Apelinin Üretimi ve Yapısı

Apelin-36 1998 yılında sığır mide ekstraktından izole edilerek, insan ve sığır Apelin cDNA dizilerini belirlemek üzere kullanıldı.²⁸ Daha sonra Apelin; G proteinine bağlı reseptörlerden biri olan, fonksiyonu ligandı ortaya çıkarılana kadar bilinmeyen ve bu nedenle yetim reseptör olarak nitelendirilen APJ reseptörünün endojen ligandı olarak tanımlanmıştır. Apelin önce APJ endojen ligandı olarak isimlendirilmiş ve daha sonra “Apelin” adını almıştır.^{206,207}

Apelin, bir APLN gen ürünüdür ve 77 amino asidlik bir prepropeptid şeklinde sentezlenir. Prepropeptid daha sonra Apelin-12, -13, -16, -17, -19 ve -36 da dahil olmak üzere, farklı uzunlukları ile gösterilen çeşitli biyoaktif peptitleri oluşturmak üzere bölünmektedir (Şekil 2.6).³¹ Sentetik peptidler kullanılarak yapılan çalışmalar, en çok bulunan ve biyolojik olarak en aktif olan fragmanların Apelin-13 ve Apelin -36 olabileceğini ortaya koymuştur.^{28,208} Yapısal çalışmalar APJ ile anjiotensin II tip1 (AT1) reseptörünün % 31 oranında yapısal benzerlik gösterdiğini ortaya

koymuştur.^{209,210} Ayrıca, Apelin-36 anjiyotensin dönüştürücü enzim ile ilişkili olan karboksipeptidaz 2 tarafından Apelin-13'e parçalanır.²¹¹

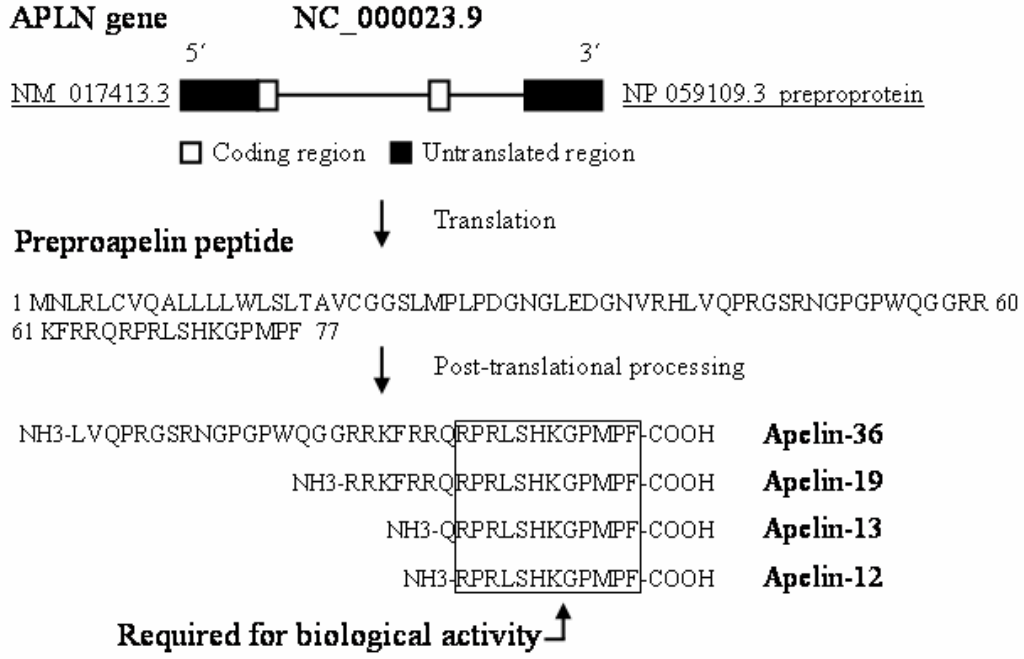
2.4.2. Apelinin Dağılımı

Apelin'in dokulardaki dağılımı ve preproteininin mRNA ekspresyonu sıçanlarda ve farelerde ayrıntılı şekilde incelenmiştir. İnsanlarda, preproApelinin mRNA'sı ilk olarak santral sinir sisteminin (SSS); hipokampus, talamus, hipotalamus, frontal korteks ve spinal kordon gibi çeşitli bölgelerinde bulunmuştur.²¹⁰ Daha sonra, SSS'nin diğer bölgelerinde (korpus kallosum, amigdala, substansiya nigra ve hipofiz) ve böbrekler, adipoz dokuda, kalp, akciğerler, meme bezleri ve plasenta gibi çeşitli periferik organlarda saptanmıştır.²¹² Biyolojik olarak aktif olan Apelin gastrik mukozanın epitel hücrelerinde,²¹³ miyokard ve endokard endotelinde, akciğerlerde, böbreklerde, adrenallerde, kalın ve ince damarların endotelinde de bulunmuştur.²¹⁴

2.4.3. APJ Reseptörünün Dağılımı ve Yapısal Özellikleri

APJ reseptörü, 380 amino asidi olan, G proteinine bağlı reseptörler ailesine aittir ve yedi tane transmembran alanı (domain) bulunur. Apelin keşfedilmeden önce, ligandı bilinmediği için, APJ'nin bir "yetim" /orphan reseptör olduğu kabul edilmiştir.^{206,215} APJ mRNA da akciğer, kalp, adipoz doku, ince bağırsak, kolon mukozası, overler, tiroid bezi, ve hipotalamus da dahil olmak üzere çok sayıda organda saptanmıştır.^{208,216}

APJ reseptörünün, AT1 reseptörü ile sadece transmembran amino asid dizilerinin bir çoğunu paylaştıklarından dolayı değil,²⁰⁶ aynı zamanda benzer bir doku ekspresyonu gösterdikleri için AT1 reseptörünün bir homologu olduğu düşünülmüştür.²¹¹



Şekil 2.6. APLN geninden kodlanan Apelinin biyolojik olarak aktif olan temel fragman-
larının üretimi.³¹

Ancak, bu benzerliklere rağmen, ne anjiotensin II Tip 1 APJ reseptörüne, ne de Apelin AT1 reseptörüne bağlanır. APJ, Apelin'in bağlandığı tek reseptör gibi durmaktadır: Apelin/APJ bağı reversibil/ iki taraflı, doyurulabilir ve tek bağlanma bölgesine özel yapıdadır.^{211,217, 218}

2.4.4. Apelinin Fizyolojik Etkileri

2.4.4.1. Kardiyovasküler Fonksiyonların Düzenlenmesinde Apelin

Çeşitli çalışmalarda Apelin ile kardiyovasküler sistemin düzenlenmesi arasında bağlantı kurulmuş, Apelinin hayvanlarda kalp hızı ve kalp kasılmasını uyardığı gösterilmiştir.^{30,34} Ancak, santral ve periferik yoldan Apelin uygulamasını takiben kan basıncında değişken sonuçlar gözlenmiştir. Periferik yoldan uygulanan Apelin-12 ve Apelin-13'ün NO bağımlı bir mekanizma aracılığıyla anestezi altındaki ve bilinçli sıçanlarda vazodilatasyona neden olduğu bildirilmiştir.^{31,219,220,221}

Fakat; Apelin-13'ün intraserebroventriküler (i.s.v.) enjeksiyonu ile ortalama arter basıncı (OAB) ve kalp hızında artışlar görülürken, periferik enjeksiyonların etkisinin ise zayıf olduğu gözlenmiştir.²²² Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda; Apelinden yoksun olan farelerde kan basıncı ve kalp hızında anlamlı düzeyde değişiklik olmadığı²²³ ve portal hipertansiyon bulunan sıçanlarda APJ blokajının kan basıncı ve kalp hızı üzerine herhangi bir etkisinin bulunmadığı ileri sürülmektedir.²²⁴ Benzer bir şekilde Japp ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; Apelin-36 ve Apelin-13'ün insan brakiyal arterlerinde NO'e bağlı arteriyel vazodilatasyona neden olduğu fakat venöz tonüs, kalp atım hızı veya sistemik kan basıncında belirgin bir etki yaratmadığı gösterilmiştir.²²¹ Plasma Apelin düzeyleri kronik kalp yetmezliği olan hastalarda²²⁵ ve iskemik kalp hastalığından sonra sol ventrikül disfonksiyonu gelişen hastalarda düşük bulunmuştur.²²⁶

Ayrıca, sol ventrikül revers yeniden modelleme ile birlikte kardiyak resenkronizasyon tedavisinden 9 ay sonra plasma Apelin düzeyi artmış, N terminal pro B-tipi natri üretik peptit (NT-proBNP) düzeyleri azalmış ve ejeksiyon fraksiyonunda iyileşme saptanmıştır, bu durum Apelinin kardiyak fonksiyon bozukluğuna karşı koruyucu rolünü desteklemiştir.²²⁷ Apelinden yoksun farelerde yaşlanmayla birlikte aşırı kardiyak yüklenme ve kardiyak fonksiyon bozuklukları ortaya çıkmaktadır. Bu durum; kan basıncı inatçı şekilde yüksek seyreder-ken Apelinin, kardiyak fonksiyonları korumaya yardımcı olabileceğine işaret eder.²²⁸ Apelin, sıçanlarda isopretenole bağlı kardiyak hasarı düzelttiği için, Apelinin kalp yetmezliğine karşı koruyucu bir rol oynadığı ileri sürülmüştür.²²⁹ Japp ve arkadaşları son yıllarda yapmış oldukları klinik çalışmalarında; İnsanlarda akut Apelin uygulanmasının periferik ve koroner vazodilatasyona yol açtığını ve kardiyak outputu artırdığını bildirmişlerdir.²³⁰ Apelinin, kalp yetmezliği olan hastalar için yeni bir potansiyel tedavi hedefi temsil ettiğini savunmuşlardır.^{230,231,232}

2.4.4.2. Gıda ve Su Alımında Apelin

Hipotalamusda, ön hipofiz, supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerin çevresinde hem Apelin hem de APJ ekspresyonunun saptanmış olması; Apelinin hormon salınımı, gıda ve su alımının düzenlenmesine katılımına işaret eder.^{216,233,234}

Sunter ve arkadaşları bu konu üzerine yapmış oldukları çalışmalarında; Apelin-13'ün i.s.v. yoldan uygulanmasının tok ve aç bırakılan sıçanlarda, gıda alımını azalttığını bildirmişlerdir.²³⁴ Son yıllarda yapılan diğer bir çalışmada 10 günden uzun süre i.s.v. Apelin-13 uygulamasının; farelerde gıda alımını, lokomotor aktiviteyi ve vücut ısını artırdığını ifade ederken²³⁵ bunun aksine; sıçanlarda 10 günden uzun süre intraperitoneal (i.p.) Apelin-13 uygulamasının gıda alımını etkilemediğini, fakat doza bağımlı olarak kilo almayı inhibe ettiği bildirilmiştir.²³⁶

Apelinin, hipotalamusda, vazopresin salgılayan hormonların elektriksel aktivitesini inhibe ederek sıvı homeostazının regülasyonuna katıldığı saptanmıştır.²³⁷ Ancak; Apelinin sıvı alımı üzerine gösterdiği etkiyi irdelleyen çeşitli çalışmalarda değişken sonuçlar ortaya koyulmuştur. Bazı çalışmalarda; Apelinin santral ve periferik enjeksiyonlarının susuz kalmış farelerde su alımını artırttığı bildirilirken,^{211,238} bu durumun aksine diğer bir çalışmada; Apelin-13'ün 48 saat susuz kalmış sıçanlarda su içme üzerinde inhibe edici bir etkisinin olduğu bildirilmiştir.²³⁹ Mitra ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmalarında; farmakolojik dozlarda Apelin-13'ün, santral ve periferik yoldan uygulanmasının su alımı üzerinde herhangi bir güvenilir etki oluşturmadığını belirtmişlerdir.²²⁰

2.4.4.3. İnsülin ve Obezitede Apelin

Son zamanlarda Boucher ve arkadaşları Apelinin insanlarda ve farede adipositlerde salgılandığını ve dört farklı obez fare modelinin karşılaştırılması sonucunda; sadece hiperinsülinemi olan modellerde Apelin düzeyinde anlamlı bir artış olduğunu

göstermişlerdir. Bu durum obezite veya yüksek kalorili diyetten çok hiperinsülineminin Apelinin yüksek plazma düzeylerinin belirleyici faktörü olduğunu ortaya koymaktadır. Aynı çalışma, insüline bağımlı farelerde düşük insülin düzeylerinin adipositlerden Apelin salgılanmasındaki azalma ile doğrudan ilişkili olduğunu ve insülin gibi, Apelin ekspresyonunun da açlık ile güçlü bir şekilde inhibe edildiğini ancak; yedikten sonra Apelin düzeyinin hızla normale döndüğünü ortaya koymuştur.²⁴⁰

Castan-Laurell ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, obez hastalarda diyetle bağlı kilo kaybı gerçekleştikten 3 ay sonra adipoz dokuda Apelin, APJ mRNA ve plazma Apelin peptid düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir.²⁴¹ Ayrıca yapılan bir diğer çalışmada; Apelin-36'nın farelerde glikozun stimüle ettiği insülin sekresyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir.²⁴² Cavallo ve arkadaşları diyabet hastaları üzerinde yaptıkları çalışmalarında tip 2 diyabet hastalarında Apelin düzeyinin kontrol grubuna göre oldukça yüksek olduğu ancak; tip 1 diyabet hastaları ile kontrol grubu arasında Apelin düzeyleri bakımından önemli bir farklılığın bulunmadığını ayrıca; plazma Apelin seviyesinin yaş ve beden kitle indeksiyle ilişkili olmadığını bildirmişlerdir.²⁴³

2.4.4.4. HIV Virüsü ve İmmün Sistem İle Etkileşimde Apelin

APJ reseptörünün, SSS'inde insan immun yetmezlik virüsü (HIV) ve simian immun yetmezlik virüsü (SIV) için ko-reseptör olarak etki gösteren çok sayıdaki G proteine bağlı reseptörlerden (GPCRs) birisi olduğu son zamanlarda yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur.²⁴⁴

Ayrıca insan beyninde, özellikle nöronlarda ve CD4 reseptörünü taşıyan hücrelerde APJ mRNA ekspresyonu, virüsün girişinde bir ko-reseptör olarak APJ'nin rolünü vurgular.²¹⁵ Bazı çalışmalarda; Apelinin hücrelerin HIV ile enfekte olmasını önlediği bildirilmiştir.³⁴¹ Bu koruyucu etkinin gücü ile Apelin parçasındaki amino asitlerin sayısı arasında ters bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir.^{245,246}

2.5. Tiroid Disfonksiyonunun NO, ADMA ve Apelin ile İlişkisi

Tiroid hormonları kardiyovasküler sistemin önemli bir regülatörüdür. Tiroid hormonlarının kardiyovasküler sistem üzerine olan direkt ve indirekt etkilerini açık bir şekilde gösteren kanıtlar vardır.^{97,99} Hipertiroidide kardiyak kontraktilite ve kardiyak output artışı, kardiyak hipertrofi gelişirken, sistemik vasküler direnç düşer ve atriyal fibrilasyon sıklığı artar. Hipertiroidi hastalarında, ilerleyen dönemlerde kalp yetmezliği, sol ventriküler hipertrofi, kan basıncında ve miyokardiyal oksijen ihtiyacında artış görülür.^{98,96}

Hipotiroidik hastalarda ise artmış vasküler direnç, bradikardi, endotel disfonksiyonu ve özellikle arteroskleroz gözlenir.^{16,17,20} Endotel disfonksiyonuna bağlı koroner arterlerde gelişen arterosklerozun, ilerleyen zamanlarda hipotiroidi hastalarında miyokard iskemisi ve kalp yetmezliğine neden olduğu ileri sürülmektedir.^{7,9,10}

Damar endotelinden salgılanan NO'nun, damarlarda vazodilatasyon oluşmak suretiyle kardiyovasküler sistem üzerine etkilerinin olduğu kabul edilmiştir.^{19,112,124} NO tiroid disfonksiyonunda vazodilatasyon etkisiyle,¹⁷ Apelin ise NO aracılığı ile yapabileceği vazodilatasyonun³¹ yanı sıra özellikle kan basıncını azaltması, kalp kasının kasılma gücünü artırması aracılığıyla yararlı etkiler gösterebilir.^{29,30} Tiroid disfonksiyonunda; kalp yetmezliği, hipertansiyon, endotel hasarı nedeniyle şekillenen vazokonstriksiyonun görülmesi, tiroid disfonksiyonunda NO, ADMA ve Apelin miktarlarının önemini vurgulamaktadır.^{19,21,22} Ayrıca; NO üzerine inhibisyon etkisi bulunan ADMA'nın hem kalp damar hastalıklarının etyolojisinde hem de erken tanısında NO ve Apelin ile birlikte önemli bir belirteç olabileceği çeşitli çalışmalarla bildirilmiştir.^{23,24,25,27}

3.MATERYAL VE METOT

3.1.Materyal

3.1.1. Çalışma Grubu ve Hasta Seçimi

Bu prospektif çalışma, Nisan- Aralık 2012 tarihleri arasında, Rize Fındıklı Guatr Araştırma Merkezi ve Artvin Devlet Hastanesi'nde iç hastalıkları, cerrahi ve guatr polikliniğine başvuran, son üç ay içinde tiroid hastalığına yönelik tedavi almamış 18 - 60 yaş aralığında, hipertiroidizmi ve hipotiroidizmi olan hastalar alınarak yapıldı. Son üç ay içinde antihiperlipidemi ilacı kullananlar, bilinen diyabet veya insülin direncini yansıtan bozulmuş glikoz toleransı ve bozulmuş açlık toleransı olanlar, insülin ve glikoz metabolizmasını etkileyen ilaç (steroid, metformin vb.) kullananlar, kalp ve tansiyon ilacı kullananlar çalışmaya alınmadı.

Ayrıca; renal fonksiyon bozukluğu ve malignite nedeniyle takip edilenler, bilinen karaciğer hastalığı olanlar, immünolojik ve kronik enfeksiyöz hastalığı bulunanlar da çalışmaya dahil edilmedi.

Karşılaştırmak amacıyla oluşturulan kontrol grubu, yine aynı polikliniklere genel kontrol amacı ile başvuran, aşıkâr hastalığı olmayan ve herhangi bir nedenle sürekli ilaç kullanmayan sağlıklı kişiler arasından seçildi. Çalışma kapsamına; 75 hipertiroidi, 75 hipotiroidi tanısı konulan 150 tiroid hastası ve 50 sağlıklı birey olmak üzere toplam 200 kişi alındı. Çalışmaya katılan bireylerin demografik verilerini almak, alınan çeşitli ölçümlerini (boy, kilo, nabız, kan basıncı vb.) kaydetmek için anket ve bilgi formu düzenlendi. Çalışmaya alınan bireyler; kontrol grubu (n=50), hipertiroidi grubu (n=75) ve hipotiroidi grubu (n=75) olarak üç gruba ayrıldı. Çalışma protokolü "Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu" na sunuldu ve 27.04.2012 tarih ve B.30.2.ATA./1 protokol numarası ile onay alındı. Çalışmaya dahil edilen tüm bireylere çalışma hakkında detaylı bilgi verilerek,

kendilerine “bilgilendirme onay formu” imzalatıldı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu’na uygun şekilde planlandı ve uygulandı.

3.1.2. Kilo, Boy, Nabız ve Kan Basıncı Ölçümleri

Çalışmaya katılan tüm bireylerin vücut ağırlığı; üzerlerinde hafif giyeceklerle, ayakkabısız olarak, 0.1 kg hassasiyetle ayarlanmış hastane tartısında ölçüldü. Boy ölçümleri; ayakta durmakta iken 0.01 m hassasiyetle ayakkabısız olarak yapıldı. Vücut kitle indeksi ($BMİ = \text{Body Mass İndeks}$), vücut ağırlığının, m cinsinden boyun karesine bölünmesi ile hesaplandı ve birimi kg/m^2 olarak ifade edildi. Bireylere ait nabız, sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı, muayene öncesi oturur pozisyonda en az 5 dakika dinlendikten sonra sol brakial arterden sifignomanometre kullanılarak aynı kişi tarafından ölçüldü.

3.1.3. Kan Örneklerinin Alınması ve Analiz İçin Hazırlanması

Tüm bireylerin kan örnekleri; en az 8, en fazla 12 saat ve ortalama 10 saatlik açlıktan sonra sabah 08:00-10:00 arasında, hastalar oturur pozisyonda iken 20 numaralı iğne kullanılarak antekubital venden 10 ml venöz kan jelli steril tüplere alındı. Biyokimyasal ölçümler için alınan kan örnekleri hemen soğuk zincire riayet edilerek +4 derecede soğutmalı santrifüjde, 3000 rpm devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar ikiye bölünerek 1 cc’lik ependorf tüplere konuldu ve tüm örnekler çalışma gününe kadar $-86\text{ }^{\circ}\text{C}$ de muhafaza edildi. Numuneler ölçüm için +4 derecede çözdürüldükten sonra analizler yapıldı.

Çalışma esnasında kullanılan tüm malzemeler kitlerin kullanım kılavuzunda belirtilen özelliklerine uygundu ve her testin ölçümünde, kullanım kılavuzundaki uygulama adımlarına uyuldu.

Biyokimyasal parametrelerden glikoz, kreatin, trigliserid, kolesterol, BUN, HDL kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri ölçüldü. Hormon parametrelerinden ise TSH,

ST₃, ST₄, NO, ADMA ve Apelin düzeyleri ölçüldü. Numunelerin analizi, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi biyokimya anabilim dalı laboratuvarı ile Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi biyokimya laboratuvarında yapıldı.

3.2. Metot

3.2.1. Glikoz, Kreatin, Trigliserid, Kolesterol, BUN, HDL Kolesterol, LDL Kolesterol Düzeylerinin Ölçülmesi

Glikoz, kreatin, trigliserid, kolesterol, BUN, HDL kolesterol, LDL kolesterol düzeyleri; spektrofotometrik yöntem kullanılarak ölçüldü. Glikoz ölçümü; Roche Diagnostics (Katalog No: 1491253 216, Lot No: 11929526216, USA), kreatin ölçümü; Roche Diagnostics (Katalog No:10759350, Lot No:10171778, USA), trigliserit ölçümü; Roche Diagnostics (Katalog No:10171778, Lot No: 171743, USA), kolesterol ölçümü; Roche Diagnostics (Katalog No: 1930630, Lot No: 930630, USA), BUN ölçümü; Roche Diagnostics (Katalog No: 11729691 216, Lot No: 11929470 216, USA), HDL ölçümü; Roche Diagnostics (Katalog No: 11776479, Lot No: 11731416, USA), LDL ölçümü ise Roche Diagnostics (Katalog No: 11706829, Lot No: 11706802,USA) markalı ticari kitler ve COBAS 8000 (Model C-502, Seri No:1018-05, Tokyo/Japonya) otoanalizörü kullanılarak belirlendi.

Kan örnekleri normal serum değerleri, ölçümlerin yapıldığı Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuvarının referans aralığına uygun olarak; belirlendi. Bu referans aralığına göre, glikoz: 75-110 mg/dl, kreatin: 0.66- 1.25 mg/dl, trigliserit: 40- 200 mg/dl, kolesterol: 120-200 mg/dl, BUN: 6-22 mg/dl, HDL kolesterol: 40- 60 mg/dl, LDL kolesterol: 0-130 mg/dl arasında kabul edildi.

3.2.2. FT₃, FT₄ ve TSH Düzeylerinin Ölçülmesi

TSH ölçümü; Roche Diagnostics (Katalog No:11731459 122, Lot No:11706802, USA) FT₃ ölçümü; Roche Diagnostics (Katalog No:03051986 190, Lot No: 03023141, USA), FT₄ ölçümü; Roche Diagnostics (Katalog No: 11731297 122, Lot No: 117316-61, USA) markalı ticari kitler ve COBAS E-601 (Model E-Extensiyon, Seri No:0848-5, Tokyo/Japonya) hormon otoanalizörü kullanılarak, kemilüminesans yöntemiyle ölçüldü. Kan serumlarının normal değerleri, ölçümlerin yapıldığı Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuvarının referans aralıklarına uygun olarak, TSH: 0.27-4.2 µIU/ml, ST₃: 2.0-4.4 pg/ml, ST₄: 0.93-1.7 ng/dl olarak kabul edildi.

3.2.3. NO, ADMA ve Apelin Düzeylerinin Ölçülmesi

Kan serumunda Nitrit/Nitrat düzeyleri, OxisResearch (Katalog No: 22110, Lot No:16527, INC.) marka ticari kit kullanılarak spektrofotometrik yöntemle mikropileyt okuyucu (Bio-tek Power Wave –Xs Elisa, USA) cihazla ölçüldü.

ADMA düzeyleri, İmmun Diagnostik ELISA (Katalog No:K7828, Lot No:111214, Bensheim, AG.) marka ticari kit kullanılarak ELISA yöntemiyle mikropileyt okuyucu (Bio-tek Power Wave –Xs Elisa, USA) cihazla ölçüldü. ADMA referans aralığı 0.4 - 0.75 µmol/l olarak kabul edildi.

Apelin düzeyleri ise Phoenix Pharmaceuticals Enzyme Immuno Assay (EIA), (Katalog No: EK-057-15, Lot No:602986, INC.) marka ticari kit kullanılarak Enzim Immuno assay yöntemiyle mikropileyt okuyucu (Bio-tek Power Wave –Xs Elisa, USA) cihazıyla ölçüldü. Apelin referans aralığı; 0-100 ng/ml olarak kabul edildi.

3.2.4. Verilerin Analiz

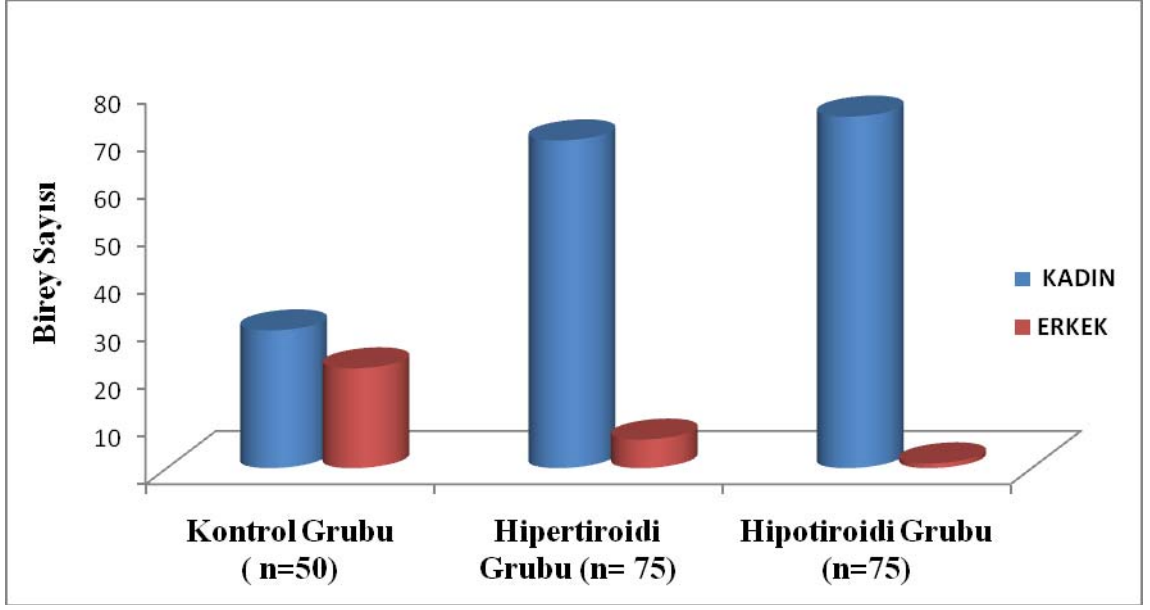
İstatistiki hesaplamalar, bilgisayar uyumlu SPSS-17.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken ölçüm sonuçları ortalama ± standart sapma (ort ± ss) olarak verildi. Gruplar arası farklar için One Way ANOVA,

post-hoc LSD testleri, bağımsız değişkenler arasındaki ilişkileri değerlendirmek için korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

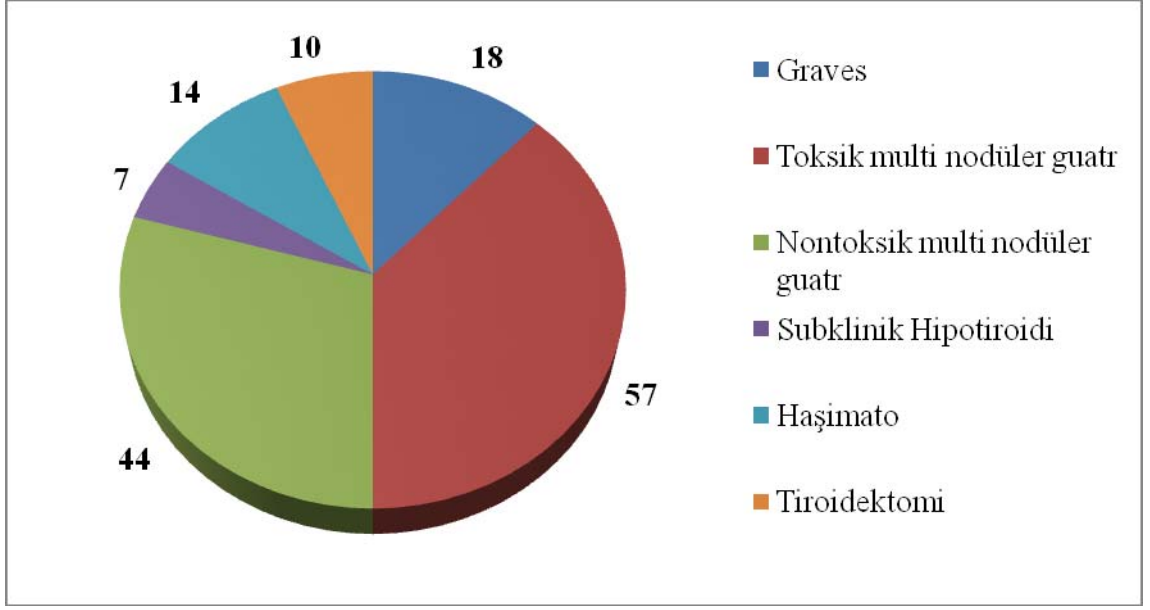
Çalışma kapsamına; yaşları 18 ile 60 arasında değişmekte olan, 172'si kadın (% 86) ve 28'i (% 14) erkek olan toplam 200 birey alındı (Grafik 4.1).



Grafik 4.1. Çalışmaya katılan bireylerin gruplara göre cinsiyet dağılımı.

Bu çalışma kapsamına alınan bireyler; 75 hipertiroidi, 75 hipotiroidi ve 50 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 3 gruba ayrıldı. Hipertiroidi grubu; Graves (n=18) ve toksik multi nodüler guatr (n=57) hastaları oluşturulurken, hipotiroidi grubu ise Haşimato (n=14), tiroidektomi (n=10), nontoksik multinodüler guatr (n=44) ve subklinik hipotiroidi (n=7) hastalarından oluşturuldu (Grafik 4.2.).

Çalışmayı oluşturan gruplara ait yaş, vücut kitle indeksi (BMİ), sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve nabız gibi değerlerin ortalaması, istatistiksel anlamlılık derecesi Tablo 4.1.'de verilmiştir.



Grafik 4.2. Çalışma kapsamına alınan hipertiroidi ve hipotiroidi gruplarını oluşturan bireylere ait tanılar ve birey sayıları.

4.2. Trigliserid ve Kolesterol Düzeyleri

Çalışma gruplarına ait biyokimyasal parametreler kıyaslandığında; gruplar arası trigliserid ortalaması; kontrol grubunda 138.90 ± 100.88 mg/dl, hipertiroidi grubunda 143.59 ± 70.68 mg/dl ve hipotiroidi grubunda 156.36 ± 103.6 mg/dl olarak belirlendi. Trigliserid değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmedi (tüm gruplar için $p > 0.05$), (Tablo 4.2.). Yapılan korelasyon analizinde her üç grupta da trigliserid ile kolesterol ve trigliserid ile LDL kolesterol arasında pozitif korelasyon, trigliserid ile HDL kolesterol arasında ise negatif korelasyon belirlendi (Tablo 4.3., Tablo 4.4., Tablo 4.5.).

Ortalama kolesterol düzeyleri incelendiğinde, kontrol grubunda 155.34 ± 55.77 mg/dl, hipertiroidi grubunda; 195.92 ± 55.25 mg/dl, hipotiroidi grubunda ise 195.37 ± 49.37 mg/dl olarak belirlendi. Hipertiroidi grubu ($p=0.000$) ve hipotiroidi grubunun ($p=0.000$) ortalama kolesterol düzeylerinin, kontrol grubunun ortalama kolesterol düzeylerinden yüksek olması istatistiksel olarak önemli derecede anlamlıydı.

Tablo 4.1. Kontrol Grubu, Hipertiroidi Grubu ve Hipotiroidi Grubuna Ait Klinik ve Fiziksel Özellikler.

Değişkenler	Gruplar			p
	Kontrol (n=50)	Hipertiroidi (n=75)	Hipotiroidi (n=75)	
Yaş (Yıl)	34.76 ± 12.66 ^b	43.92 ± 9.06 ^c	39.48 ± 9.76 ^a	p<0.05
Kadın (n), %	(n= 29), % 58	(n= 69), % 92	(n= 74), % 99	
Erkek (n), %	(n= 21), % 42	(n= 6), % 8	(n= 1), % 1	
BMI (kg/m ²)	24.99 ± 4.67 ^b	28.53 ± 4.95 ^a	28.54 ± 5.67 ^a	p < 0.05
Nabız (vur/dk)	79.92 ± 8.14 ^a	90.76 ± 14.66 ^b	79.18 ± 8.39 ^a	p < 0.05
Sistolik Kan Basıncı(mmHg)	116.25 ± 12.99 ^a	124.39 ± 12.39 ^b	116.03 ± 11.99 ^a	p < 0.05
Diastolik Kan Basıncı(mmHg)	73.23 ± 8.15 ^a	74.93 ± 8.21 ^a	68.31 ± 7.91 ^b	p < 0.05

*Veriler, ortalama ± ortalama standart sapma (OSS) olarak gösterildi. Aynı satırdaki farklı üst simgeler gruplar arası farklılığı göstermektedir (p < 0.05).

Fakat; hipertiroidi grubu ile hipotiroidi grubu arasında ortalama kolesterol düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmedi ($p=0.949$), (Tablo 4.2.). Ayrıca; yapılan korelasyon analizinde kontrol grubu, hipertiroidi grubu ve hipotiroidi grubunda kolesterol ile LDL kolesterol arasında pozitif korelasyon belirlendi (Tablo 4.3., Tablo 4.4. ve Tablo 4.5.).

4.3. LDL Kolesterol ve HDL Kolesterol Düzeyleri

LDL kolesterol düzeyinin farklılıkları istatistiksel olarak önemli bulundu. Kontrol grubunda, hipertiroidi grubu ve hipotiroidi grubuna göre kolesterol düzeyi istatistiksel olarak ileri derecede düşüktü ($p=0.000$). Hipotiroidi grubu ve hipertiroidi grubunda LDL kolesterol düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenemedi ($p=0.549$). Korelasyon analizi sonucunda; hipertiroidi grubunda LDL kolesterol ile FT_3 arasında negatif korelasyon tespit edildi. Hipotiroidi grubunda; LDL kolesterolün hem kreatin hem de NO ile pozitif korelasyon mevcutken, LDL kolesterol ile BUN arasında ise negatif bir korelasyon belirlendi (Tablo 4.5.).

Gruplar arasındaki HDL kolesterol düzeyi; kontrol grubunda 35.50 ± 9.56 , hipertiroidi grubunda 43.01 ± 10.52 , hipotiroidi grubunda ise 42.61 ± 13.07 mg/dl olarak belirlendi. HDL kolesterol düzeyi bakımından, kontrol grubunda diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü (hipertiroidi grubu $p=0.000$, hipotiroidi grubu $p=0.001$). HDL kolesterol düzeyi, hipertiroidi grubu ile hipotiroidi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0.830$), (Tablo 4.2.). Yapılan korelasyon analizinde kontrol grubunda HDL kolesterol ile NO arasında negatif korelasyon belirlendi. Ayrıca hipotiroidi grubunda, HDL kolesterolün hem FT_3 hem de FT_4 ile pozitif korelasyon oluşturduğu görüldü (Tablo 4.5.).

4.4. Glikoz, Kreatin ve BUN Düzeyleri

Çalışma sonucunda elde edilen veriler doğrultusunda glikoz düzeyi; kontrol grubunda 90.62 ± 45.13 , hipertiroidi grubunda 94.59 ± 20.27 ve hipotiroidi grubunda ise 90.07 ± 16.66 mg/dl tespit edildi, gruplar arasında ki farklılıklar istatistiksel olarak önemli değildi (sırasıyla; $p=0.697$, $p=0.614$, $p=0.320$). Yapılan korelasyon analizinde hem kontrol grubunda hem de hipertiroidi grubunda, glikoz ile BUN arasında pozitif bir ilişki belirlendi (Tablo 4.3. ve Tablo 4.4.).

Ortalama kreatin düzeyleri kontrol grubunda; 0.75 ± 0.21 , hipertiroidi grubunda; 0.70 ± 0.13 , hipotiroidi grubunda 0.69 ± 0.13 mg/dl olarak belirlendi. İstatistiksel olarak kontrol grubu ile hipotiroidi grubu arasında anlamlı bir farklılık belirlendi ($p=0.025$). Fakat; hipertiroidi grubu ile kontrol grubu arasında ve hipertiroidi grubu ile hipotiroidi grubu arasındaki farkın istatistiksel olarak önemsiz olduğu belirlendi ($p>0.05$).

Korelasyon analizinde ise her üç grupta da kreatin ile BUN arasında pozitif bir ilişki belirlendi. Ayrıca kontrol grubunda kreatin ile FT_4 arasında da pozitif bir korelasyon ilişkisi mevcuttu (Tablo 4.3., Tablo 4.4. ve Tablo 4.5.).

Çalışmada BUN seviyesi bakımından gruplar arasındaki farklılıklar değerlendirildiğinde; grupların ortalaması, kontrol grubunda 13.98 ± 4.41 , hipertiroidi grubunda; 13.27 ± 4.09 , hipotiroidi grubunda; 11.82 ± 3.29 mg/dl olarak belirlendi. Hipotiroidi grubunun ortalama BUN değeri; gerek kontrol grubunun ($p=0.003$) gerekse hipertiroidi grubunun ($p=0.025$) ortalama BUN değerinden ileri derecede düşüktü ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Fakat; kontrol grubu ile hipertiroidi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmedi ($P=0.315$), (Tablo 4.2.).

Tablo 4.2. Kontrol Grubu, Hipertiroidi Grubu ve Hipotiroidi Grubuna Ait Biyokimyasal Ölçümlerin Ortalama Değerleri.

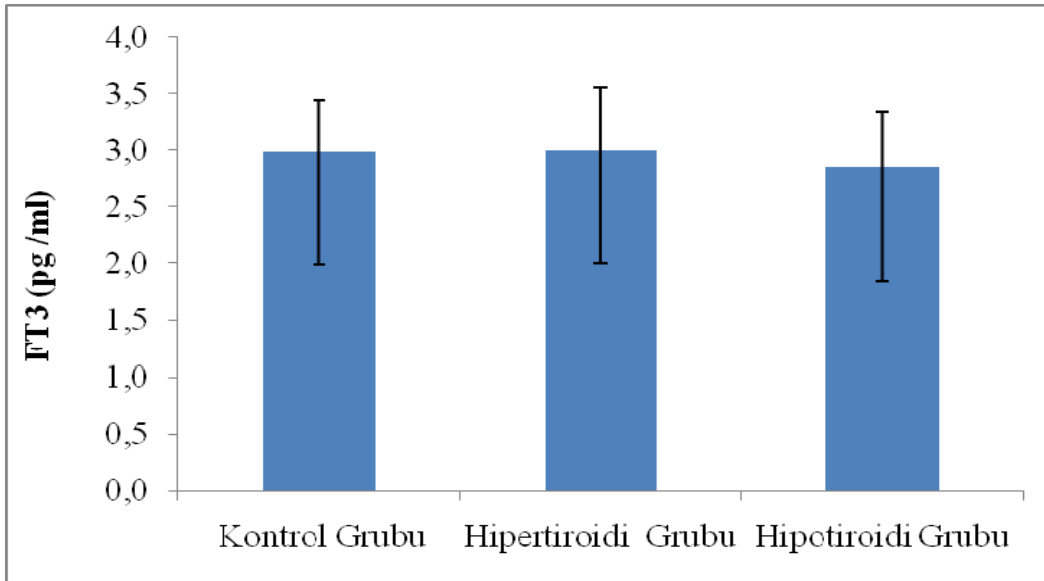
Gruplar				
Değişkenler	Kontrol	Hipertiroidi	Hipotiroidi	p<
Trigliserid (mg/dl)	138.90 ± 100.88 ^a	143.59 ± 70.68 ^a	156.36 ± 103.6 ^a	p>0.05
Kolesterol (mg/dl)	155.34 ± 55.77 ^a	195.92 ± 55.25 ^b	195.37 ± 49.37 ^b	p<0.01
Kreatin (mg/dl)	0.75 ± 0.21 ^b	0.70 ± 0.13 ^a	0.69 ± 0.13 ^{a,b}	p<0.01
Glikoz (mg/dl)	90.62 ± 45.13 ^a	94.59 ± 20.27 ^a	90.07 ± 16.66 ^a	p>0.05
HDL (mg/dl)	35.50 ± 9.56 ^b	43.01 ± 10.52 ^a	42.61 ± 13.07 ^a	p< 0.05
LDL (mg/dl)	85.38 ± 43.44 ^b	122.50 ± 40.86 ^a	118.37 ± 42.07 ^a	p<0.01
BUN (mg/dl)	13.98 ± 4.41 ^{c,b}	13.27 ± 4.09 ^b	11.82 ± 3.29 ^a	p<0.05
TSH (µIU/ml)	1.72 ± 1.04 ^a	1.15 ± 2.02 ^a	2.71± 3.25 ^b	p<0.05
FT ₃ (pg/ml)	2.99 ± 0.46 ^a	2.99 ± 0.56 ^a	2.85± 0.50 ^a	p>0.05
FT ₄ (ng/dl)	1.27 ± 0.34 ^a	3.68 ± 2.27 ^b	1.20±0.28 ^a	p<0.01
NO (µM)	58.47 ± 39.07 ^{a,b}	56.51 ± 42.62 ^a	70.27 ± 43.69 ^b	p <0.05
ADMA (µmol/l)	1.56 ± 0.47 ^b	3.17 ± 1.35 ^a	1.84 ± 0.61 ^b	p<0.01
Apelin (ng/ml)	0.43 ± 0.10 ^b	1.70 ± 1.01 ^a	0.59 ± 0.45 ^b	p <0.01

*Veriler, ortalama ± ortalama standart sapma (OSS) olarak ifade edildi. Aynı satırda ki farklı üst simgeler gruplar arası farklılığı göstermektedir (p < 0.05 ve p< 0.01).

4.5. FT₃, FT₄ ve TSH Düzeyleri

Gruplar arası ortalama ST₃ düzeyleri, kontrol grubunda; 2.99 ± 0.46 , hipertiroidi grubunda; 2.99 ± 0.56 ve hipotiroidi grubunda ise 2.85 ± 0.50 pg/ml olarak belirlenirken, FT₃ düzeyleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmedi ($p > 0.05$), (Grafik 4.3.), (Tablo 4.2.).

Yapılan korelasyon analizleri sonucunda, hipertiroidi grubunda FT₃ ile kolesterol ve FT₃ ile LDL kolesterol arasında negatif korelasyon belirlenirken, hipotiroidi grubunda ise FT₃ ile trigiliserit ve FT₃ ile kolesterol arasında negatif korelasyon belirlendi. Ayrıca; hipotiroidi grubunda FT₃ ile HDL kolesterol arasında pozitif korelasyon görüldü (Tablo 4.4. ve Tablo 4. 5.).



Grafik 4.3. Kontrol grubu, hipertiroidi grubu ve hipotiroidi grubuna ait serum ortalama FT₃ düzeyleri.

TABLO 4.3. Kontrol Grubuna Ait Biyokimyasal Parametrelerin Birbiriyle İlişkisi.

	Trigliserit	Kolesterol	HDL	LDL	Glikoz	Kreatin	BUN	FT ₃	FT ₄	TSH	NO	ADMA
	r = 0.454** p = 0.000											
Kolesterol												
	r = - 0.285* p = 0.045	r = 0.218 p = 0.129										
HDL												
	r = 0.258 p = 0.07	r = 0.932** p = 0.000	r = 0.164 p = 0.254									
LDL												
	r = 0.18 p = 0.216	r = 0.265 p = 0.066	r = 0.134 p = 0.358	r = 0.172 p = 0.237								
Glikoz												
	r = 0.193 p = 0.18	r = 0.137 p = 0.342	r = - 0.091 p = 0.527	r = 0.218 p = 0.129	r = 0.113 p = 0.438							
Kreatin												
	r = 0.037 p = 0.797	r = - 0.077 p = 0.595	r = - 0.08 p = 0.581	r = - 0.098 p = 0.5	r = 0.338* p = 0.018	r = 0.476** p = 0.000						
BUN												
	r = 0.151 p = 0.296	r = - 0.071 p = 0.623	r = - 0.103 p = 0.475	r = - 0.082 p = 0.57	r = - 0.261 p = 0.071	r = 0.163 p = 0.259	r = 0.209 p = 0.146					
FT ₃												
	r = - 0.178 p = 0.222	r = - 0.056 p = 0.702	r = 0.025 p = 0.866	r = 0.057 p = 0.07	r = - 0.281 p = 0.053	r = 0.308* p = 0.032	r = 0.056 p = 0.704	r = 0.126 p = 0.387				
FT ₄												
	r = 0.152 p = 0.298	r = 0.027 p = 0.852	r = 0.021 p = 0.885	r = - 0.045 p = 0.758	r = 0.174 p = 0.237	r = - 0.065 p = 0.656	r = - 0.132 p = 0.365	r = - 0.277 p = 0.054	r = - 0.215 p = 0.143			
TSH												
	r = 0.472** p = 0.001	r = - 0.107 p = 0.459	r = - 0.356* p = 0.011	r = - 0.26 p = 0.068	r = 0.104 p = 0.475	r = - 0.027 p = 0.855	r = 0.04 p = 0.784	r = - 0.012 p = 0.935	r = - 0.277 p = 0.054	r = 0.315* p = 0.027		
NO												
	r = 0.16 p = 0.267	r = - 0.005 p = 0.971	r = 0.126 p = 0.384	r = - 0.105 p = 0.468	r = 0.023 p = 0.875	r = 0.14 p = 0.333	r = 0.234 p = 0.102	r = - 0.077 p = 0.595	r = - 0.1 p = 0.495	r = 0.066 p = 0.655	r = - 0.289* p = 0.041	
ADMA												
	r = 0.155 p = 0.283	r = - 0.014 p = 0.922	r = - 0.195 p = 0.174	r = - 0.079 p = 0.586	r = - 0.243 p = 0.092	r = 0.085 p = 0.557	r = - 0.058 p = 0.689	r = 0.156 p = 0.279	r = - 0.132 p = 0.368	r = 0.066 p = 0.655	r = 0.115 p = 0.425	r = 0.089 p = 0.054
APELİN												

*korelasyonda $p < 0.05$, **korelasyonda $p < 0.01$ ifade etmektedir.

TABLO 4.4. Hipertiroidi Grubuna Ait Biyokimyasal Parametrelerin Birbiriyle İlişkisi.

	Trigliserit	Kolesterol	HDL	LDL	Glikoz	Kreatin	BUN	FT ₃	FT ₄	TSH	NO	ADMA
	r = 0,556** p = 0,000											
Kolesterol												
	r = - 0,385** p = 0,001	r = 0,127 p = 0,28										
HDL												
	r = 0,430** p = 0,000	r = 0,845** p = 0,000	r = - 0,026 p = 0,826									
LDL												
	r = 0,098 p = 0,411	r = - 0,01 p = 0,935	r = - 0,06 p = 0,612	r = - 0,008 p = 0,945								
Glikoz												
	r = 0,237* p = 0,042	r = 0,103 p = 0,384	r = - 0,159 p = 0,175	r = 0,208 p = 0,076	r = 0,145 p = 0,222							
Kreatin												
	r = 0,036 p = 0,764	r = 0,109 p = 0,356	r = - 0,011 p = 0,924	r = 0,089 p = 0,451	r = 0,242* p = 0,039	r = 0,424** p = 0,000						
BUN												
	r = - 0,052 p = 0,669	r = - 0,287* p = 0,015	r = - 0,198 p = 0,098	r = - 0,333** p = 0,005	r = 0,211 p = 0,08	r = - 0,14 p = 0,243	r = 0,025 p = 0,833					
FT ₃												
	r = - 0,065 p = 0,585	r = - 0,114 p = 0,339	r = 0,148 p = 0,215	r = - 0,077 p = 0,521	r = 0,079 p = 0,514	r = 0,022 p = 0,857	r = 0,113 p = 0,345	r = 0,084 p = 0,484				
FT ₄												
	r = - 0,014 p = 0,906	r = - 0,042 p = 0,722	r = 0,003 p = 0,979	r = - 0,044 p = 0,713	r = - 0,175 p = 0,142	r = - 0,054 p = 0,649	r = - 0,178 p = 0,131	r = - 0,188 p = 0,118	r = - 0,309** p = 0,009			
TSH												
	r = - 0,029 p = 0,81	r = 0,015 p = 0,901	r = 0,171 p = 0,15	r = - 0,056 p = 0,638	r = 0,077 p = 0,526	r = 0,074 p = 0,539	r = 0,072 p = 0,55	r = 0,061 p = 0,617	r = - 0,498** p = 0,000	r = 0,141 p = 0,241		
NO												
	r = - 0,042 p = 0,721	r = - 0,174 p = 0,138	r = - 0,099 p = 0,402	r = - 0,042 p = 0,72	r = 0,008 p = 0,948	r = - 0,048 p = 0,684	r = - 0,038 p = 0,747	r = 0,096 p = 0,426	r = 0,800** p = 0,000	r = - 0,286* p = 0,014	r = - 0,574** p = 0,000	
ADMA												
	r = - 0,003 p = 0,981	r = - 0,095 p = 0,42	r = - 0,081 p = 0,494	r = - 0,047 p = 0,693	r = -0,041 p = 0,733	r = - 0,097 p = 0,413	r = -0,068 p = 0,566	r = 0,105 p = 0,383	r = 0,780** p = 0,000	r = - 0,320** p = 0,006	r = - 0,622** p = 0,000	r = 0,851** p = 0,000
APELİN												

* korelasyonda $p < 0.05$, ** korelasyonda $p < 0.01$ ifade etmektedir.

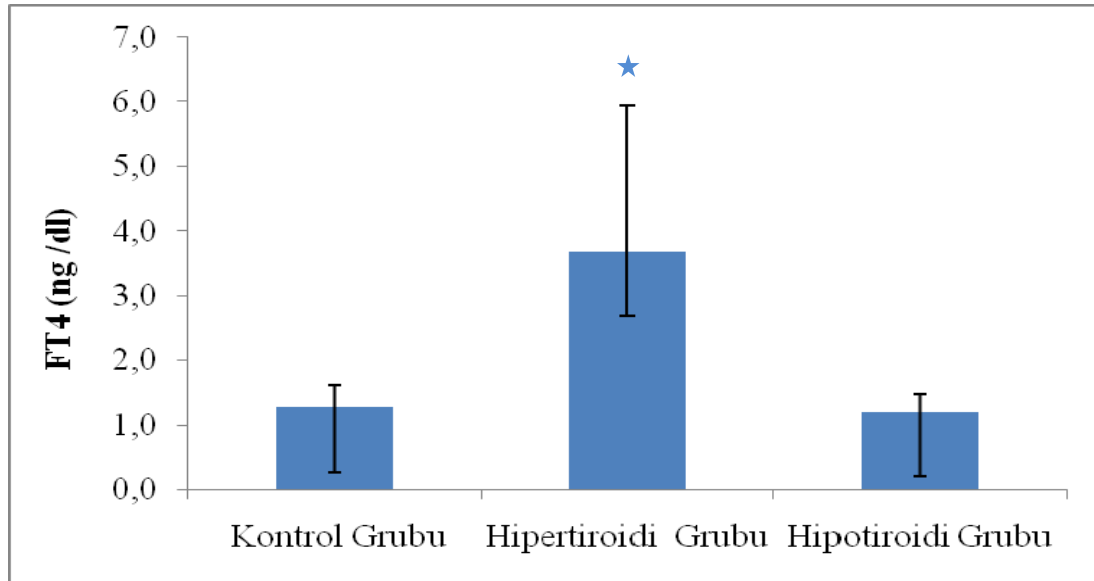
TABLO 4.5. Hipotiroidi Grubuna Ait Biyokimyasal Parametrelerin Birbiriyle İlişkisi.

	Trigliserit	Kolesterol	HDL	LDL	Glikoz	Kreatin	BUN	FT ₃	FT ₄	TSH	NO	ADMA
Kolesterol	r = 0,448** p = 0,000											
HDL	r = - 0,457** p = 0,000	r = 0,119 p = 0,309										
LDL	r = 0,234* p = 0,043	r = 0,869** p = 0,000	r = 0,000 p = 0,999									
Glikoz	r = 0,048 p = 0,684	r = 0,079 p = 0,501	r = - 0,049 p = 0,678	r = 0,087 p = 0,46								
Kreatin	r = 0,027 p = 0,818	r = 0,276* p = 0,017	r = 0,143 p = 0,221	r = 0,364** p = 0,001	r = 0,177 p = 0,13							
BUN	r = 0,124 p = 0,29	r = 0,15 p = 0,2	r = - 0,038 p = 0,745	r = - 0,241* p = 0,037	r = 0,029 p = 0,806	r = 0,233* p = 0,044						
FT ₃	r = - 0,327** p = 0,005	r = - 0,350** p = 0,002	r = 0,239* p = 0,042	r = - 0,204 p = 0,017	r = - 0,007 p = 0,953	r = - 0,071 p = 0,55	r = - 0,133 p = 0,262					
FT ₄	r = - 0,276* p = 0,017	r = - 0,018 p = 0,88	r = 0,362** p = 0,001	r = 0,017 p = 0,885	r = - 0,074 p = 0,53	r = 0,116 p = 0,321	r = 0,061 p = 0,606	r = 0,455** p = 0,000				
TSH	r = - 0,042 p = 0,726	r = 0,146 p = 0,218	r = - 0,122 p = 0,303	r = 0,215 p = 0,068	r = 0,218 p = 0,064	r = 0,024 p = 0,841	r = 0,108 p = 0,363	r = - 0,319** p = 0,007	r = - 0,369** p = 0,001			
NO	r = 0,427** p = 0,000	r = 0,402** p = 0,000	r = - 0,01 p = 0,931	r = 0,264* p = 0,022	r = - 0,072 p = 0,54	r = 0,07 p = 0,548	r = 0,313** p = 0,006	r = - 0,052 p = 0,633	r = 0,062 p = 0,594	r = - 0,033 p = 0,763		
ADMA	r = 0,063 p = 0,592	r = - 0,171 p = 0,144	r = - 0,131 p = 0,262	r = - 0,234 p = 0,043	r = 0,207 p = 0,075	r = - 0,068 p = 0,565	r = - 0,161 p = 0,166	r = - 0,023 p = 0,85	r = - 0,068 p = 0,563	r = - 0,167 p = 0,157	r = - 0,154 p = 0,186	
APELİN	r = - 0,048 p = 0,681	r = - 0,109 p = 0,352	r = - 0,133 p = 0,257	r = - 0,072 p = 0,539	r = 0,086 p = 0,464	r = - 0,128 p = 0,273	r = - 0,253 p = 0,028	r = 0,06 p = 0,611	r = - 0,107 p = 0,361	r = - 0,045 p = 0,702	r = - 0,212 p = 0,068	r = 0,708** p = 0,000

* korelasyonda $p < 0.05$, ** korelasyonda $p < 0.01$ ifade etmektedir.

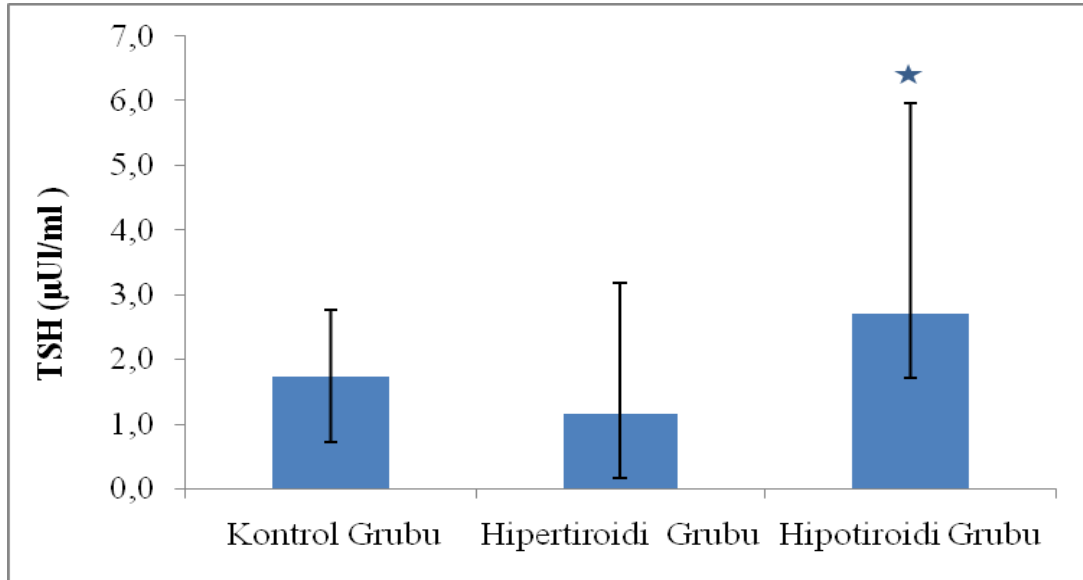
Çalışmamızda gruplar arasında FT₄ düzeylerinin ortalaması karşılaştırıldığında kontrol grubunda; 1.27 ± 0.34 , hipertiroidi grubunda; 3.68 ± 2.27 ve hipotiroidi grubunda 1.20 ± 0.28 ng/dl olarak belirlendi. Hipertiroidi grubuna ait ortalama FT₄ düzeyinin, hem kontrol grubunun ($p=0.000$), hem de hipotiroidi grubunun ($p=0.000$) FT₄ düzeyinden istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olduğu görüldü. Kontrol grubu ile hipotiroidi grubu arasında ortalama FT₄ düzeyleri bakımından, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmedi ($p=0.783$), (Grafik 4.4.).

Yapılan korelasyon analizleri sonucunda; hipertiroidi grubunda ve hipotiroidi grubunda FT₄ ile FT₃ arasında pozitif korelasyon belirlendi. Kontrol grubunda, hipertiroidi grubunda ve hipotiroidi grubunda FT₄ ile TSH arasında negatif korelasyon tespit edildi (Tablo 4.3., Tablo 4.4. ve Tablo 4. 5.).



Grafik 4.4. Kontrol grubu, hipertiroidi grubu ve hipotiroidi grubuna ait serum ortalama FT₄ düzeyleri. (★ ; hipertiroidi grubunda FT₄ düzeyinin 3.68 ng/dl olarak diğer iki gruptan farklı olduğunu ifade etmektedir).

TSH düzeyleri ortalaması kontrol grubunda; 1.72 ± 1.04 , hipertiroidi grubunda 1.15 ± 2.02 ve hipotiroidi grubunda 2.71 ± 3.25 $\mu\text{IU/ml}$ olarak belirlendi. Hipotiroidi grubuna ait ortalama TSH düzeyi, kontrol grubundan ve hipertiroidi grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunurken ($p=0.027$, $p=0.000$), TSH düzeyleri bakımından kontrol grubu ile hipertiroidi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmedi ($p=0.202$), (Grafik 4.5.). Korelasyon yönünden incelendiğinde; hipertiroidi grubunda TSH ile FT_4 arasında negatif korelasyon ilişkisi vardı ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 4.4.). Hipotiroidi grubunda ise TSH ile FT_3 ve TSH ile FT_4 arasında negatif korelasyon belirlendi.

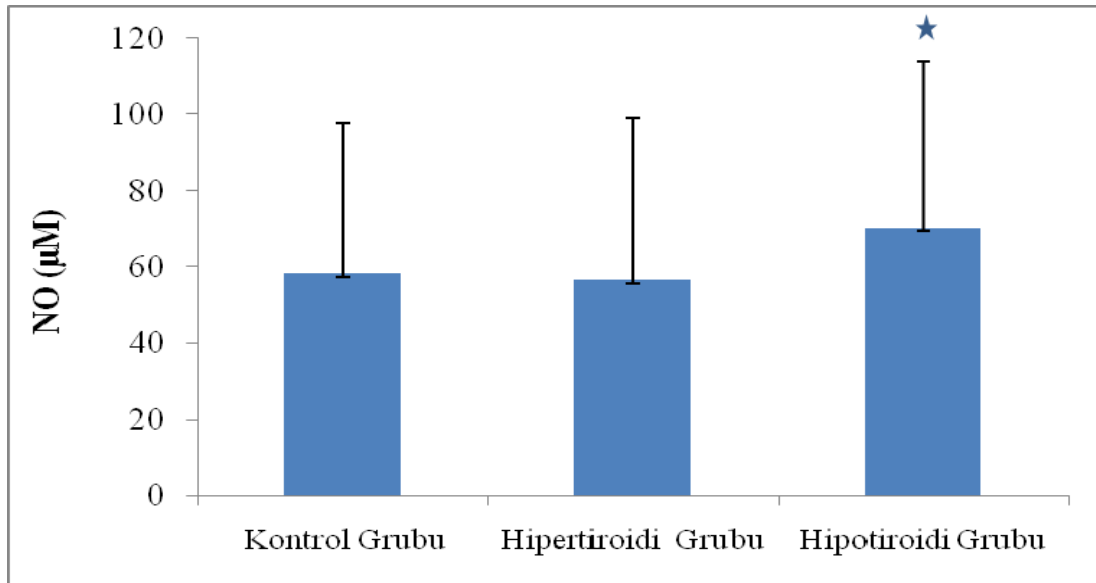


Grafik 4.5. Kontrol grubu, hipertiroidi grubu ve hipotiroidi grubuna ait ortalama serum TSH düzeyleri. (*; hipotiroidi grubunda TSH düzeyi ortalamasının $2.71 \mu\text{IU/ml}$ olarak diğer iki gruptan farklı olduğunu ifade etmektedir).

4.6. NO, ADMA ve Apelin Düzeyleri

Çalışmamızı oluşturan grupların serum ortalama NO düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir. Gruplara ait ortalama NO değerleri; kontrol grubunda, hipertiroidi grubunda ve hipotiroidi grubunda sırası ile 58.47 ± 39.07 , 56.51 ± 42.62 ve

70.27 $\pm$ 43.69 μ M olarak belirlendi. Hipotiroidi grubuna ait NO düzeyi hipertiroidi grubunun NO düzeyinden istatistiksel olarak önemli derecede yüksekti (p=0.049). Kontrol grubunun ortalama NO seviyesinin, diğer iki grubun ortalama NO seviyesinden her hangi bir farklılığı yoktu (p>0.05), (Grafik 4.6.). Yapılan korelasyon analizinde kontrol grubunda; NO ile trigiliserit ve NO ile TSH arasında pozitif korelasyon görülürken, NO ile HDL kolesterol arasında ise negatif korelasyon belirlendi. Hipertiroidi grubunda NO ile FT₄ arasında negatif korelasyon ilişkisi, hipotiroidi grubunda ise NO'nun trigiliserit, kolesterol ve LDL kolesterol ile pozitif korelasyonu belirlendi. (Tablo 4.3., Tablo 4.4. ve Tablo 4. 5.).

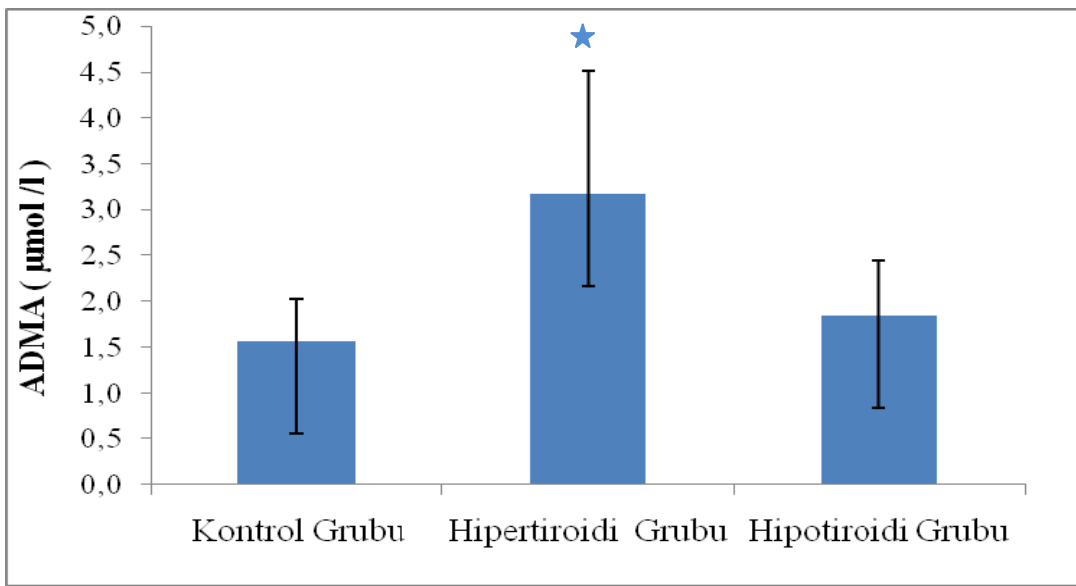


Grafik 4.6. Kontrol grubu, hipertiroidi grubu ve hipotiroidi grubuna ait serum ortalama NO düzeyleri. (*; hipotiroidi grubunda NO düzeyi ortalamasının 70.27 μ M olarak diğer iki gruptan farklı olduğunu ifade etmektedir).

Gruplar arasında ki serum ortalama ADMA düzeyi, kontrol grubunda; 1.56 $\pm$ 0.47, hipertiroidi grubunda; 3.17 $\pm$ 1.35 ve hipotiroidi grubunda 1.84 $\pm$ 0.61 μ mol/l olarak belirlendi. Hipertiroidi grubunda ADMA düzeyi diğer her iki grubun ortalama

ADMA düzeyinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0.000$, $p=0.000$.), (Tablo 4.2.), (Grafik 4.7.).

Yapılan korelasyon analizleri sonucunda; kontrol grubunda ADMA ile NO arasında negatif korelasyon tespit edildi (Tablo 4.3.). Hipertiroidi grubunda ADMA ile NO ve ADMA ile TSH arasında negatif korelasyon tespit edilirken, ADMA ile FT_4 arasında ise pozitif korelasyon (Tablo 4.4. ve Tablo 4.5.) belirlendi.

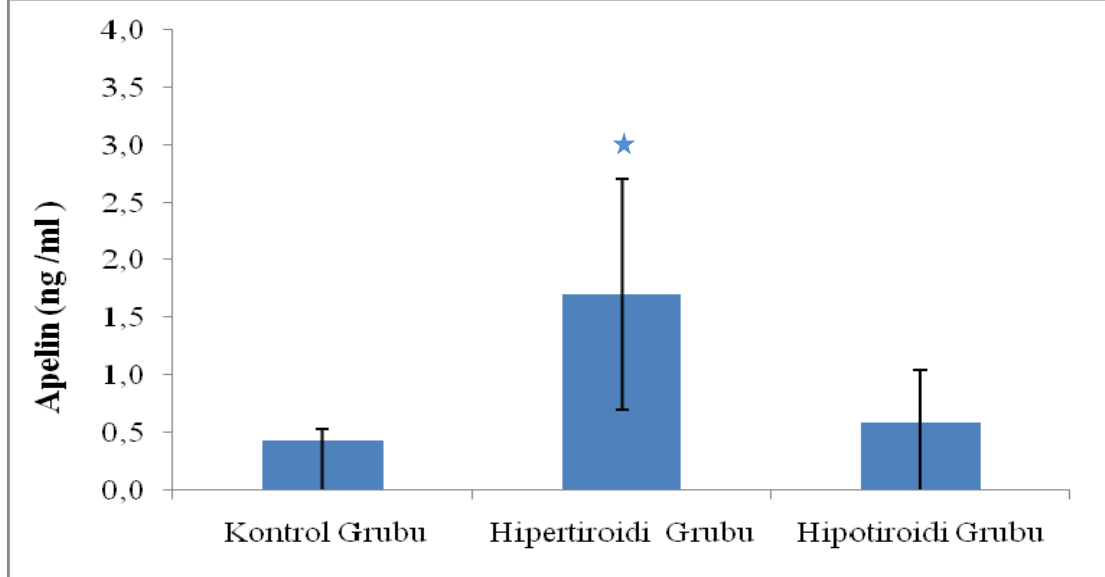


Grafik 4.7. Kontrol grubu, hipertiroidi grubu ve hipotiroidi grubuna ait ortalama serum ADMA düzeyleri. (*; hipertiroidi grubunda ADMA düzeyi ortalamasının $3.17 \mu\text{mol/l}$ olarak diğer iki gruptan farklı olduğunu ifade etmektedir).

Kan serumunun ortalama Apelin düzeyi kontrol grubunda; 0.43 ± 0.10 , hipotiroidi grubunda; 1.70 ± 1.01 ve hipotiroidi grubunda ise $0.59 \pm 0.45 \text{ ng/ml}$ olarak belirlendi (Grafik 4. 8.).

Hipertiroidi grubunda ortalama Apelin düzeyi, kontrol grubundan ($p=0.000$) ve hipotiroidi grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0.000$). Korelasyon analizinde; hipertiroidi grubunda Apelin ile FT_4 ve Apelin ile ADMA arasında

pozitif korelasyon belirlenirken, Apelin ile TSH ve Apelin ile NO arasında ise negatif korelasyon tespit edildi (Tablo 4.4.). Ayrıca hipotiroidi grubunda Apelin ile ADMA arasında pozitif bir korelasyon belirlendi (Tablo 4.5.).



Grafik 4. 8. Kontrol grubu, hipertiroidi grubu ve hipotiroidi grubuna ait ortalama serum Apelin düzeyleri. (*; hipertiroidi grubunda Apelin düzeyinin 1.70 ng/ml olarak diğer iki gruptan farklı olduğunu ifade etmektedir).

5.TARTIŞMA

Tiroid bezi; salgılamış olduğu hormonlar vasıtasıyla vücutta bütün sistemler üzerinde önemli etkilere sahiptir.^{1,3} Tiroid bezinde çeşitli nedenlerle oluşan herhangi bir yapısal ve fonksiyonel bozukluk sonucunda tiroid disfonksiyonu gelişmektedir.^{2,40,41} Tiroid disfonksiyonu olarak görülen hipertiroidi ve hipotiroidi durumunda birçok belirti ve bulguların yanı sıra önemli komplikasyonlar da görülmektedir. Bu bulgu ve komplikasyonların görüldüğü en önemli sistemlerden birisi kardiyovasküler sistemdir.^{7,8,73,74}

Tiroid disfonksiyonunun kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri üzerine birçok çalışma yapılmıştır.^{72,74,75,77} Fakat tiroid disfonksiyonunda oluşan olumsuz etkilerin mekanizmaları tamamiyle aydınlatılamamıştır.^{71,72} Bu nedenle kalp damar sistemi üzerinde etkileri olan birçok maddenin, tiroid disfonksiyonundaki miktarları bazı araştırmalara konu olmuştur.^{247,248} Bu maddelerden biri olan NO, vücutta endotel hücrelerinden başka birçok hücre tarafından sentezlenen ve vasküler tonusu düzenlemenin yanı sıra nöronal aşırım, immün cevap ve hücrel akışın düzenlemesi gibi çok önemli görevleri bulunan serbest bir moleküldür.^{16,110,111} NO sentezinin, düzenli ve yeterli miktarlarda yapılması vücutta birçok sistem için önem arz etmektedir. NO sentezinin gerçekleşmesini sağlayan NOS enziminin, yarışmalı inhibitörü olan ADMA; NO salgılanmasının kontrolünde önemli bir yere sahiptir.¹⁷⁰ ADMA miktarındaki artış, NO miktarında değişikliklere neden olmaktadır. Özellikle ADMA miktarının artmış olduğu durumlarda NO seviyesi azaldığı için kalp damar sisteminde bazı değişiklikler gözlenmektedir.^{194,197,198}

Kardiyovasküler sistem için, plazma ve serumdaki düzeyi önemli ipuçları veren diğeri bir madde ise Apelindir. Apelinin NO bağımlı vazodilatasyonun yanı sıra

bağımsız bazı mekanizmalarla kardiyovasküler sistem üzerinde önemli etkilerinin olduğu son yıllarda yapılan çalışmalarla bildirilmiştir.^{214,220,225}

5.1. Demografik Özellikler

Yapılan çalışmada, çalışmaya katılan bireylerin büyük çoğunluğu kadınlardan (% 86) oluşmuştur. Çalışma kapsamına alınan toplam 200 kişiden 150'si tiroid disfonksiyonlu hasta grubudur. Yapılan çeşitli çalışmalarda tiroid hastalığının kadınlarda erkeklere oranla oldukça fazla görüldüğü bildirilmiştir.^{87,88,92}

Çalışma kapsamına alınan grupların yaş ortalamasında; hipertiroidi hastalarının oluşturmuş olduğu grubun yaş ortalaması diğer iki gruptan yüksekti ve bu farklılık istatistiksel olarak oldukça anlamlıydı. Hipotirodizm özellikle gençlerde subklinik olarak başlayıp, ilerleyen yaşlarda daha belirgin hale gelirken^{61,94,98,104} hipertiroidizm ise daha çok yetişkinlerde görüldüğü, orta yaş ve üzerinde sıklığının arttığı bildirilmiştir.^{85,87,89,104} Yapılan çalışma bu hususta diğer verilerle örtüşmektedir.

Hermenegildo ve arkadaşları; tiroid disfonksiyonlu hastalar üzerinde yapmış oldukları çalışmalarında; hipotiroidi hastalarının daha yüksek beden kitle endeksine sahip olduklarını fakat kontrol grubu ve hipertiroidi grubuna göre yüksek olan bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir.²⁴⁷ Bu çalışmada, Hermenegildo ve arkadaşlarının çalışmasına benzer bir şekilde hipertiroidi ve hipotirodi hasta gruplarına ait BMI, kontrol grubundan yüksekti, fakat hipotiroidi grubuna ait BMI'nin yüksek olduğunu bildiren bazı çalışmaların aksine hipertiroidi grubu ile hipotiroidi grubu arasında önemli bir farklılık belirlenmedi. Bu durumunun; hipertiroidi grubunun yaş ortalamasının daha yüksek olması ve yaşa bağlı bedensel hareketlerin azalması ile ilgisi olabilir. Ayrıca, bireysel beslenme alışkanlıkları da kilo alımında oldukça etkili diğer bir faktör olabilir.

5.2. Kan Basıncı ve Nabız

Tiroid hastalıklarında kan basıncı ve nabız değerleri üzerine yapılan çalışmalarda; sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncının ve nabız hızının hipertiroidi hastalarında daha yüksek olduğunu bildirilmiştir.^{72,73,74} Klein ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmalarında; hipertiroidi hastalarında sistolik kan basıncı ve nabız hızının hipotiroidi ve kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu fakat diyastolik kan basıncının ise hipotiroidi hastalarında daha yüksek düzeyde olduğunu bildirmişlerdir.⁸

Hermenegildo ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmalarında; sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve nabız hızı değerlerinin hipertiroidi hastalarında daha yüksek düzeyde gözlemlediklerini bildirmişlerdir.²⁴⁷

Bu çalışmada; Hermenegildo ve arkadaşlarının çalışmalarına paralel olarak, hipertiroidi hastalarında; sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve nabız hızı, hipotiroidi grubu ve kontrol grubunun sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve nabız hızı değerlerinden daha yüksek olarak belirlenmiştir.

Hipertiroidi hastalarında, kan basıncı ve nabız hızının yüksek olmasının en önemli nedeni; serumda tiroid hormonlarının düzeyinin artması ve artmış olan hormonların metabolizma hızı ve adrenarjik sistemleri uyarmasıdır. Ayrıca; bu çalışmada hipertiroidi hasta grubunda serum ADMA konsantrasyonunun yüksek fakat; NO düzeyinin düşük olması hipertiroid hastalarında her iki kan basıncı değerlerinin de yüksek olmasına neden olabilir.

5.3. Trigliserid ve Total Kolesterol, LDL Kolesterol ve HDL Kolesterol

Düzeyleri

Tiroid disfonksiyonunda kolesterol düzeylerinde önemli değişikliklerin olduğu yapılan çeşitli çalışmalarla bildirilmiştir.^{9,10,11,12,249} Özellikle subklinik hipotiroidi

hastalarında trigilserid, LDL kolesterol ve total kolesterol düzeylerinin daha yüksek olduğu ancak; HLD kolesterol düzeyinin ise daha düşük olduğu belirlenmiştir.^{9,10,249}

Özcan ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmalarında; subklinik hipotiroidi hastalarında, LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek düzeyde olduğunu ve yapılan L-tiroksin replasman tedavisinden sonra yüksek olan LDL ve trigliserid miktarlarının normal düzeye indiğini bildirmişlerdir.²⁵⁰

Hermenegildo ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmalarında gruplar arasında HDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri bakımından herhangi bir farkın bulunmadığını, fakat; LDL kolesterol ve total kolesterol düzeyinin hipotiroidi grubunda anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir.²⁴⁷

Bu çalışmada; total kolesterol düzeyleri bakımından hipertiroidi ve hipotiroidi grupları arasında anlamlı bir farklılık belirlenmedi fakat; kontrol grubunun total kolesterol düzeyi diğer iki grubun kolesterol düzeyinden anlamlı derecede düşüktü. Çalışmaya katılan her üç grubun, ortalama serum trigiserid düzeylerinde istatistiksel olarak önemli bir farklılık belirlenmedi.

Çalışmada; LDL kolesterol düzeyi kontrol grubunda diğer iki gruptan anlamlı derecede düşüktü ancak; hipertiroidi ve hipotiroidi grupları arasında anlamlı bir farklılık belirlenmedi. HDL kolesterol düzeyi kontrol grubunda diğer iki gruptan düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlıydı. HDL kolesterol yönünden hipertiroidi grubu ile hipotiroidi grubu arasında anlamlı bir farklılık belirlenmedi.

Diğer çalışmalardan farklı olarak; hipertiroidi grubunda LDL kolesterol düzeyinin hipotiroidi grubu ile benzer olmasını nedenlerinden biri; hipertiroidi grubunun yaş ortalamasının diğer iki gruptan yüksek olması ve hipertiroidi grubuna ait BMİ'nin hipotiroidi grubunun BMİ değeriyle benzer düzeyde olması olabilir.

5.4. Glikoz, Kreatin ve BUN Düzeyleri

Bu çalışmada, glikoz düzeyleri bakımından gruplar arasında herhangi bir farklılık belirlenmedi. Çalışma kapsamına diyabet ve iinsülin direnci bulunanlar çalışma kapsamına alınmadı. Çalışma sonuçlarının glikoz için böyle şekillenmesinde bu durum etkili olmuş olabilir. Hermenegildo ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmalarında glikoz düzeyleri bakımından tiroid disfonksiyonlu hastalarla kontrol grubu arasında benzer sonuçlar elde etmişlerdir.²⁴⁷ Fakat; Krysiak ve arkadaşları ileri hipertiroidi durumunda serum glikoz düzeyinin arttığını bildirmişlerdir.²⁵¹

Yaptığımız çalışmada; ortalama serum kreatin düzeyleri, kontrol grubunda diğer her iki grubun kreatin düzeyinden daha yüksekti. Serum ortalama BUN düzeyleri ise hipotiroidi grubunda diğer iki gruptan daha düşük olarak belirlendi. Kontrol grubunun yaşı gereği daha aktif olması bu grubun kreatin seviyesinin diğer iki gruptan daha yüksek olmasına neden olabilir.

5.5. FT₃, FT₄ ve TSH Düzeyleri

Tiroid disfonksiyonu tanısında ana belirleyiciler olan, FT₃, FT₄ ve TSH'ın serum düzeyleri oldukça önemlidir. Yapılan birçok çalışmada; hipertiroidide yüksek FT₄, hipotirodidi durumunda ise yüksek TSH ve düşük FT₄ düzeylerinin tespit edildiği bildirilmiştir.^{54,55,57,76,77}

Bu çalışmada; diğer çalışmalara paralel olarak hipertiroidi grubunda FT₄, hipotiroidi grubunda ise TSH düzeyi diğer gruplardan yüksekti. Korelasyon analizleri sonucunda; hipertiroidi grubunda TSH ile FT₄ arasında ve hipotiroidi grubunda ise TSH ile FT₃ ve TSH ile FT₄ arasında negatif korelasyon ilişkisi belirlendi ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu sonuçlar, çalışmaya katılan grupların tanılarının teyit edilmesinde önemliydi.

5.6. NO, ADMA ve Apelin Düzeyleri

NO'nun kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir.^{17,18,19,22} Kardiyovasküler hastalıklarla yakından ilişkili olan tiroid disfonksiyonunda NO düzeyleri de bazı araştırmalara konu olmuştur.^{247,248}

Hermenegildo ve arkadaşları 2002 yılında tiroid disfonksiyonu olan hastalarda yapmış oldukları çalışmalarında; ortalama plazma NO ve ADMA düzeylerini araştırmışlardır. Araştırmalarında; NO düzeyi hipertiroidi grubunda, hipotiroidi grubu ve kontrol grubuna göre daha düşük düzeyde belirlenirken, ADMA düzeyi ise hipertiroidi grubunda; diğer iki gruptan daha yüksek düzeyde belirlenmiş ve bu durumunun istatistiksel olarak önemli olduğu bildirilmiştir.²⁴⁷

Arıkan ve arkadaşları tarafından yürütülen diğer bir çalışmada ise; NO düzeyinin, hipertiroidi grubunda hipotiroidi ve kontrol grubuna göre önemli derecede düşük düzeyde olduğunu fakat; ADMA düzeyinin hem hipertiroidi hem de hipotirodi grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek düzeyde olduğu bildirilmiştir. Ayrıca; çalışmalarında ki bu bulguların istatistiksel olarak anlamlı olduğunu vurgulamışlardır.²⁴⁸ Yukarıdaki her iki çalışmada da ADMA ile FT₄ arasında anlamlı korelasyonun varlığı bildirilmiştir.^{247,248} Ayrıca; subklinik hipotiroidi hastalarında yapılan klinik bir çalışmada ise bu hastalarda yüksek ADMA düzeyinin belirlendiği ve L-tiroksin tedavisi ile yüksek ADMA düzeyinin normale döndüğü bildirilmiştir.²⁵⁰

Yaptığımız çalışmada; diğer çalışmalara paralel olarak, hipotiroidi grubunda serum NO düzeyi hipertiroidi grubuna ait serum NO düzeyinden daha yüksekti ve aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı. Yapılan korelasyon analizinde kontrol grubunda; NO ile trigiliserit ve NO ile TSH arasında pozitif korelasyon görülürken, NO ile HDL kolesterol arasında ise negatif korelasyon belirlendi. Ayrıca; Hipertiroidi

grubunda NO ile FT₄ arasında negatif korelasyon ilişkisi, hipotiroidi grubunda ise NO'nun trigiliserit, kolesterol ve LDL kolesterol ile pozitif korelasyonu mevcuttu.

Çalışmada serum ADMA düzeyi; hipertiroidi grubunda, diğer her iki grubun ADMA düzeyinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Yapılan korelasyon analizleri sonucunda; kontrol grubunda ADMA ile NO arasında negatif korelasyon belirlendi. Hipertiroidi grubunda ise ADMA ile NO ve ADMA ile TSH arasında negatif korelasyon tespit edilirken, ADMA ile ST₄ arasında ise pozitif korelasyon görüldü.

Bu çalışmada hipertiroidi hastalarında ADMA düzeyinin artmasının en önemli nedeni, azalmış NO ve hipertiroidi durumunda artış gösteren serbest oksijen radikalleri olabilir. Ayrıca tiroid hastalıklarının protein metabolizması ile olan ilişkisi bir metil arjinin türevi olan ADMA'nın sentezini etkileyebilir.

ADMA ve NO kardiyovasküler sistem üzerinde oldukça etkilidirler.^{16,17} Önemli bir vazodilatör olan NO miktarının azalması, endotel bozukluğu gösteren en erken bulgulardan biri olarak nitelendirilmektedir.^{18,19,20} NO miktarını etkileyen en önemli etkenlerden biri NO sentezinde görev alan eNOS miktarının azalmasıdır.²⁴ ADMA, eNOS' un yarışmalı endojen inhibitörüdür.^{110,111,117} ADMA seviyesinin artması NO miktarını azaltmakta ve arterlerde vazokonstriksiyona neden olmaktadır.^{17,21,22,26,25}

Kalp damar sistemi üzerine etkili olan bu zincirin önemli bir halkası ise Apelindir.^{214,217,221} NO'ya bağımlı olarak vazodilatasyon yapan önemli bir propeptit olan Apelinin³¹ kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerini incelemek amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır.^{31,32,33,34} Ayrıca Apelin reseptörü birçok sistem ve organda tespit edilmiştir.^{28,29} Apelin reseptörünün bulunduğu organlardan biri de tiroid bezidir. Ancak; literatür taramasında, tiroid disfonksiyonunda Apelin düzeyini araştıran herhangi çalışmaya ulaşılamamıştır.

Bu çalışmada hipertiroidi grubunda ortalama Apelin düzeyi hem kontrol grubundan hem de hipotiroidi grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Yapılan korelasyon analizinde; hipertiroidi grubunda Apelin ile FT₄ ve Apelin ile ADMA arasında pozitif korelasyon belirlenirken, Apelin ile TSH ve Apelin ile NO arasında ise negatif korelasyon tespit edildi. Ayrıca hipotiroidi grubunda Apelin ile ADMA arasında pozitif bir korelasyon belirlendi.

Hipertiroidi hastalarında ADMA'nın ve diğerk artmış serbest radikallerin neden olabileceğiki endotel disfonksiyonunu ve diğerk kardiyovasküler etkileri azaltmak, aynı zamanda kardiyovasküler sistemi korumak amacıyla, NO'dan bağımsız olarak Apelin miktarı artmış olabilir. Hipertiroidi grubunda ortalama serum NO düzeyinin düşük fakat aynı grupta Apelin miktarının ise yüksek olması irdelenmesi gereken önemli bir bulgu olabilir. Apelinin birçok sistem üzerinde ki etkileri halen araştırma ve inceleme konusu olup, elde edilen sonuçlarda farklılıklar söz konusudur.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tiroid disfonksiyonu uzun yıllardır tüm dünyada ve Türkiyede prevalansını azaltmadan, önemli sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Tiroid disfonksiyonu; tüm belirti ve bulgularıyla bireylerin yaşam kalitesi ve yaşam süresi üzerine olumsuz etkileri bulunan, tanı ve tedavisi geçiktiginde ilerleyerek birçok sistemi tehdit eden önemli bir tablodur. Tiroid disfonksiyonunun etkilediği en önemli sistemlerden birinin kardiyovasküler sistem olduğu yapılan birçok araştırma ile tespit edilmiştir.

Tiroid disfonksiyonunda önemli belirti ve komplikasyonlardan biri olan kardiyovasküler hastalıkların, erken tanı ve tedavisi ayrı bir önem arz etmektedir. Kardiyovasküler hastalıklarla yakından ilişkisi olan tiroid disfonksiyonunda; kardiyovasküler sistem üzerinde önemli etkileri bulunan Apelin düzeyinin araştırılması ve tiroid Apelin ilişkisinin irdelenmesi, tiroid hastalıklarının kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerinin tamamen aydınlatılmasına önemli katkılar sağlayabilir.

Tiroid disfonksiyonu bulunan hastalarda kardiyovasküler risklerin erken tanısında ve tedavi seyrinin değerlendirilmesinde; NO, ADMA ve Apelin önemli belirteç parametreleri olarak rutinde ölçülebilir.

Ayrıca tiroid disfonksiyonunda Apelin düzeyinin araştırılmasının yanı sıra tiroid Apelin ilişkisini, tiroid disfonksiyonunda NO, ADMA ve Apelin arasındaki mekanizmaları irdelemek amacıyla klinik ve deneysel çalışmalar yapılabilir.

KAYNAKLAR

1. Zhang J, Lazar MA. The mechanism of action of thyroid hormones. *Annual Review of Physiology*. 2000, 62: 439- 466.
2. Oppenheimer JH, Schwartz HL, Mariash CN, Kinslaw WB, Wong NCW, Frawley HC. Advances in our understanding of thyroid hormone action at the cellular level. *Endocrine Reviews*. 1987, 8: 288- 308
3. Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiological Reviews*. 2001, 81: 1097- 1127.
4. Gombert-Maitland M, Frishman WH. Thyroid hormone and cardiovascular disease. *American Heart Journal*, 1998, 135: 187- 196.
5. Stephan J, Bakker L, Ter Maaten J, Corrie PS, Joris PJ, Slaters RJ, Rijk OB. The relationship between thyrotropin and low density lipoprotein cholesterol is modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid. *The Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2001, 86: 1206- 1211.
6. Ana C, Phillippe B, Caroline V, Eric D, Frederique D, Michel B. Hepatic lipogenesis and cholesterol synthesis in hyperthyroid patients. *The Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2001, 86: 5353- 5357.
7. Mansourian AR. A review on cardiovascular diseases originated from subclinical hypothyroidism. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 2012, 15: 58- 67.
8. Klein I, Ojamaa K. Thyrotoxicosis and the heart. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 1998, 27: 51- 62.
9. Santi A, Duarte MM, de Menezes CC, Loro VL. Association of lipids with oxidative stress biomarkers in subclinical hypothyroidism. *International Journal of Endocrinology*, 2012, 2012: 1- 7.

10. Arem R, Patsch W. Lipoprotein and apolipoprotein levels in subclinical hypothyroidism. *Archives of Internal Medicine*, 1990, 150: 2097- 2100.
11. Kinlay s, Libby P, Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease. *Current Opinion in Lipidology*, 2001, 12: 383- 389.
- 12.Kahaly GJ. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid*, 2000, 10: 665-679.
13. Kung AW, Pang RW, Janus ED. Elevated serum lipoprotein(a) in subclinical hypothyroidism. *Clinic Endocrinology*, 1995, 43: 445- 449.
14. Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesized nitric oxide from L-arginine. *Nature*, 1988, 333: 644- 666.
15. Moncada S. The L-arginine-nitric oxide pathway. *Acta Physiologica Scandinavica*, 1992, 145: 201- 227.
16. Albecht E, Stagemen C, Heeringa P, Henning RH, Van Goor H. Protective role of endothelial nitric oxide synthase. *The Journal of Pathology*, 2003, 199: 8- 17
17. Herman AG, Moncada S. Therapeutic potential of nitric oxide donors in the prevention and treatment of atherosclerosis. *European Heart Journal*, 2005, 26: 1945- 1955.
18. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States*, 1987, 84: 9265- 9269.
19. Tousoulis D, Kampoli AM, Tentolouris C, Papageorgiou N, Stefanadis C. The role of nitric oxide on endothelial function. *Current Vascular Pharmacology*, 2012, 10: 4- 18.
20. Kampoli AM, Tousoulis D, Tentolouris C, Stefanadis C. Novel agents targeting nitric oxide. *Current Vascular Pharmacology*, 2012, 10: 61- 76.

21. Garaliene V. Endothelium and nitric oxide. *Medicina (Kaunas)*, 2008, 44: 564-569.
22. Dusting GJ. Nitric oxide in cardiovascular disorders. *Journal of Vascular Research*, 1995, 32: 141-143.
23. Vallance P, Leone A, Calver A. Endogenous dimethylarginine as an inhibitor of nitric oxide synthesis. *Journal Cardiovascular Pharmacology*, 1992, 20: 60- 62.
24. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation*, 1999, 99: 1141- 1146.
25. Böger RH. The emerging role of ADMA as a novel cardiovascular risk factor. *Cardiovascular Research*, 2003, 59: 824- 833.
26. Vallance P, Leiper J. Cardiovascular biology of asymmetric dimethylarginine: dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2004, 24: 1023- 1030.
27. Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2000, 20: 2032- 2037.
28. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX, Kawamata Y, Fukusumi S, Hinuma S, Kitada C, Kurokawa T, Onda H, Fujino M. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1998, 251: 471- 476.
29. Ines FP, Moreira A FL. Apelina: Apelin: A novel neurohumoral modulator of the cardiovascular system. Pathophysiologic importance and potential use as a therapeutic target do aparelho cardiovascular. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 2005, 24: 1263- 1276.
30. Szokodi I, Tavi P, Foldes G, Voutilainen-Myllyla S, Ilves M, Tokola H, Pikkarainen S, Piuhola J, Rysa J, Toth M, Ruskoaho H. Apelin, the novel endogenous ligand of the

orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. *Circulation Research*, 2002, 91: 434- 440.

31. Tatemoto K, Takayama K, Zou MX, Kumaki I, Zhang W, Kumano K, Fujimiya M. The novel peptide Apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *Regulatory Peptides*, 2001, 99: 87- 92.

32. Tatemoto K. Search for an endogenous ligand of the orphan G protein-coupled receptor – discovery of apelin, a novel biologically active peptide. *Nippon Rinsho*, 2000, 58: 737- 746.

33. Klein MJ, Davenport AP. Emerging roles of Apelin in biology and medicine. *Pharmacology & Therapeutics*, 2005, 107: 198- 211.

34. Berry MF, Pirolli J, Jayasankar V, Burdick J, Morine KJ, Gardner TJ. Apelin has in vivo inotropic effect on normal and failing hearts. *Circulation*, 2004, 110: 187– 193.

35. Gerdes AM & Iervasi G. Thyroid replacement therapy and heart failure. *Circulation*, 2010, 122: 385– 393.

36. Galli E, Pingitore A & Iervasi G. The role of thyroid hormone in the pathophysiology of heart failure: clinical evidence. *Heart Failure Reviews*, 2010, 15: 155– 169.

37. Biondi B & Kahaly GJ. Cardiovascular involvement in patients with different causes of hyperthyroidism. *Nature Reviews. Endocrinology*, 2010, 8: 431– 443.

38. Siu CW, Yeung CY, Lau CP, Kung AW, Tse HF. Incidence, clinical characteristics and outcome of congestive heart failure as the initial presentation in patients with primary hyperthyroidism. *Heart*, 2007, 93: 483– 487.

39. Bernadette B. Heart failure and thyroid dysfunction. *European Journal of Endocrinology*, 2012, 167: 609– 618.

40. Brent G.A. The Molecular basis of thyroid hormone action. *The New England Journal of Medicine*, 1994, 331: 847.

41. Kelnar CJH, Butler GE. Endocrine Gland Disorders and Disorders of Growth and Puberty, In: Mc Intosh N, Helms P, Smyth R (eds). *Forfar and Arneil's Textbook of Pediatrics*. 6th ed. Edinburgh, Elsevier Livingstone, 2003: 465- 473.
42. Yılmaz, B. *Hormonlar ve Üreme Fizyolojisi*, 1.Basım. Ankara, Feryal Matbaacılık, 1999: 89.
43. Sadler GP, Clark OH. Thyroid and Parathyroid. Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC (eds). *Principles of Surgery*. 7th ed. New York, Mc Graw-Hill, 1999: 1661- 1687.
44. Clark T, Savı N. *History, Ontogeny and Anatomy*. Wener I (ed). The Thyroid. 8th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 1- 5.
45. Arıncı K, Elhan A. *Anatomi*, 4. Baskı. İstanbul, Güneş Kitapevi, 2006: 349- 350.
46. Gunoz H. Tiroid Bezi. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T. (editörler). *Pediatrici*, 3. baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2002; 1229- 1247.
47. Gonca N, Yordam N. Çocukluk ve Adolesanda Tiroid Hastalıkları. içinde: Gunoz H, Ocal G,Yordam N, Kurtoğlu S (ed). *Pediatric Endokrinoloji*. 5. Baskı. Ankara, Kalkan Matbaacılık, 2003: 261- 360.
48. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *The New England Journal of Medicine*, 1994, 331: 1072- 1075
49. Noyan A. *Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji*, 13. Baskı. Ankara, Meteksan Anonim Şirketi, 2003: 1007- 1033.
50. İşgör A. *Fonksiyonel Embriyoloji*. İşgör A (ed). Tiroit Hastalıkları ve Cerrahisi.1. baskı. İstanbul, Avrupa Tıp Kitapçılık, 2000: 3- 12.
51. Solakoğlu S, Aytekin Y. *Temel Histoloji*. 1.Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2009: 343- 352.
52. Davids PJ, Leonard JL, Davis FB. Mechanisms of nongenomic actions of thyroid hormone. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 2008, 29: 211- 218.

53. Guyton AC, Hall JE. *Medical Physiology*. Çavuşoğlu H, Yegen BÇ. *Tıbbi Fizyoloji*. 11. Basım. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2007: 931- 942.
54. Glass CK, Holloway JM. Regulation of Gene Expression by The Thyroid Hormone Receptor. *Biochemistry Biophysics Acta*, 1990,1032:157-76.
55. Brent GA, Moore DD, Larsen PR. Thyroid Hormone Regulation of Gene Expression. *Annual Review of Physiology*, 1991, 53: 17- 35.
56. Bouknight AL. Throid physiology and thyroid function testing. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 2003, 36: 9- 15
57. Polikar R, Kennedy P, Ziegler M. Plasma norepinephrine kinetics, dopamine, beta hydroxylase and chromogranine-A5 in hypothyroid patients before and following replacement therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*,1990, 70: 277- 281.
58. Level GS. Catecholamine sensitivity, thyroid hormone and the heart: A revaluation. *American Journal of Medicine*, 1971, 50: 413- 420.
59. Bilezikian JP, Loeb JN. The influence of hyperthyroid on alfa and beta adrenergic receptor systems and adrenergic responsiveness. *Endocrine Reviews*, 1983, 4: 378- 396.
60. Ririe DG, Butterworth JF IV, Royster RL, MacGregor DA, Zaloga DP. Triiodothyronine increases contractility independent of beta-adrenergic receptors of stimulation of Cyclic-3', 5'-adenosine monophosphate. *Anesthesiology*, 1995, 82: 1004- 1012.
61. Meunier N, Beattie JH, Ciarapica D, O'Connor JM, Andriollo-Sanchez M, Taras A, Coudray C, Polito A. Basal metabolic rate and thyroid hormones of late-middle-aged and older human subjects: the Zenith study. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2005, 59: 53- 57.

62. Silvestri E, Schiavo L, Lombardi A. Thyroid hormones as molecular determinant of thermogenesis. *Acta Physiologica Scandinavica*, 2005; 184: 265- 283.
63. Fein HG, Rivlin RS. Anemia in thyroid diseases. *Medical Clinics of North America*, 1975, 59: 1133- 1145.
64. Poliklinika VB. Anemia in hypothyroidism. *Medicinski Pregled*, 1999, 52: 136- 140.
65. Pustorino S, Foti M, Calipari G. Thyroid - intestinal motility interactions summary. *Minerva Gastroenterol Dietologica*, 2004, 50: 305- 315.
66. Galliford TM, Murphy E, Williams AJ. Effect of thyroid hormone status on bone metabolism: a primary role for thyroid stimulating hormone or thyroid hormone? *Minerva Endocrinologica*, 2005, 30: 237- 246.
67. Muller MJ, Seitz HJ. Thyroid hormone action on intermediary metabolism Part I: respiration, thermogenesis and carbohydrate metabolism. *Klinics Wochenschr*, 1984, 62: 8- 11.
68. Liberopoulos EN, Elisaf MS. Dyslipidemia in patients with thyroid disorders. *Hormones*, 2002, 1: 218- 223
69. Fazio S, Palmieri AE, Lombardi G. Effect of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Progress in Hormone Research*, 2004, 59: 31- 50.
70. Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Medical Clinics of North America*, 2012, 96: 257- 268.
71. Dillmann W. Cardiac hypertrophy and thyroid hormone signaling. *Heart Failure Reviews*, 2010, 15: 125- 132.
72. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and cardiovascular system. *The New England Journal of Medicine*, 2001, 344: 501- 509.
73. Biond B, Palmieri EA, Lombardi G. Effect of thyroid hormone on cardiac function: The relative importance of heart rate, loading conditions, and myocardial contractility in

the regulation of cardiac performance in human hyperthyroidism. *Journal Clinics Endocrinology Metabolism*, 2002, 87: 968- 974.

74. Biondi B, Klein I. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine Reviews*, 2004, 24: 1- 13.

75. Rodondi N, Aujesky D, Vittinghoff E, Cornuz J, Bauner DC. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *American Journal of Medicine*, 2006, 119: 541- 551.

76. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocrine Reviews*, 2008, 29: 76 - 131.

77. Biondi B, Cooper DS. Subclinical thyroid disease. *Lancet*, 2012, 379: 1142– 1154.

78. Krassas GE. Thyroid disease and female reproduction. *Fertil and Steril*, 2000, 74: 1063- 1070.

79. Poppe K, Velkeniers B. Female infertility and thyroid. Best practice and research in clinical. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004, 18: 153-165.

80. Redmond GP. Thyroid dysfunction and women's reproductive health. *Thyroid*, 2004, 14: 5- 15.

81. Minich WB, Dehina N, Welsink T, Schwiebert C, Morgenthaler NG, Köhrle J, Eckstein A, Schomburg L. Autoantibodies to the IGF1 receptor in Graves' orbitopathy. *Journal Clinics Endocrinol Metabolism*, 2012, 14: 78- 83.

82. Li H, Wang T. The autoimmunity in Graves's disease. *Frontiers in Bioscience*, 2013 1: 782- 787.

83. Orgiazzi J. Thyroid autoimmunity. *La Presse Medicale*, 2012, 41: 611- 625.

84. McLachlan SM, Rapoport B. Thyrotropin-blocking autoantibodies and thyroid-stimulating autoantibodies: Potential mechanisms involved in the pendulum swinging from hypothyroidism to hyperthyroidism or vice versa. *Thyroid*, 2013, 23: 14- 24.

85. Cerci C, Cerci SS, Eroglu E, Dede M, Kapucuoglu N, Yildiz M, Bulbul M. Thyroid cancer in toxic and non-toxic multinodular goiter. *Journal of Postgraduate Medicine*, 2007, 53: 157- 160.
86. Gandolfi PP, Frisina A, Raffa M, Renda F, Rocchetti O, Ruggeri C, Tombolini A. The incidence of thyroid carcinoma in multinodular goiter: retrospective analysis. *Acta Biologica Medica*, 2004, 75: 114- 117.
87. Özata M. *Guatr ve Tiroid Rehberi*, 1.Baskı. İstanbul, Gürer Yayınları, 2010: 43- 44.
88. Noh JY. Silent thyroiditis and subacute thyroiditis. *Nihon Rinsho*, 2012, 70: 1945- 1950.
89. Mcdermott MT. Hyperthyroidism. *Annals of Internal Medicine*, 2012, 157: 1- 16
90. Klubo-Gwiedzinska J, Wartofsky L. Thyroid emergencies. *Medical Clinics of North America*, 2012, 96: 385- 403.
91. Wartofsky L. Clinical criteria for the diagnosis of thyroid storm. *Thyroid*, 2012, 22: 659- 660.
92. Hsieh SH, Chen ST, Hsueh C, Chao TC, Lin JD. Gender-specific variation in the prognosis of papillary thyroid cancer TNM Stages II to IV. *International Journal of Endocrinology*, 2012, 2012: 379097- 379099.
93. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *Journal Clinics Endocrinology Metabolism*, 2001, 86: 1447- 1463.
94. Dunn JT. Endemic goiter and cretinism: an update on iodine status. *Journal Pediatr Endocrinol Metabolism*, 2001, 6: 1469- 1473.
95. Verheesen RH, Schweitzer CM. Iodine deficiency, more than cretinism and goiter. *Medical Hypotheses*, 2008, 71: 645- 648.

96. Yoshimura Noh J, Momotani N, Fukada S, Ito K, Miyauchi A, Amino N. Ratio of serum free triiodothyronine to free thyroxine in Graves' hyperthyroidism and thyrotoxicosis caused by painless thyroiditis. *Endocrine Journal*, 2005, 52: 537- 542.
97. Ishii H, Takei M, Sato Y, Ito T, Ito KI, Sakai Y, Yumita W, Suzuki S, Komatsu M. A case of severe and recurrent painless thyroiditis requiring thyroidectomy. *Medical Principles and Practice*, 2012, 312: 173- 178.
98. Itoh M. Hashimoto's thyroiditis(chronic thyroiditis), IgG4-related thyroiditis. *Nihon Rinsho*, 2012, 70: 1938- 1944.
99. Lorini R, Gastaldi R, Traggiai C, Perucchin PP. Hashimoto's thyroiditis. *Pediatric Endocrinology Reviews*, 2003, 2: 205- 211.
100. Kwaku MP, Burman KD. Myxedema coma. *Journal of Intensive Care Medicine*, 2007, 22: 224- 231.
101. Aoki C, Kasai K. The diagnosis and treatment of myxedema coma. *Nihon Rinsho*, 2012, 70: 1995- 1999.
102. Wartofsky L. Myxedema coma. *Endocrinology Metabolism Clinics of North America*, 2006, 35: 687- 698.
103. Monzani F, Caraccio N. Does treating subclinical hypothyroidism improve markers of cardiovascular risk? *Treatments in Endocrinology*, 2006, 5: 65- 81
104. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Archives of Internal Medicine*, 2000; 160: 526- 534.
105. Devdhar M, Ousman YH, Burman KD. Hypothyroidism. *Endocrinology Metabolism Clinics of North America*, 2007, 36: 595- 615.
106. Biondi B. Mechanisms in endocrinology: Heart failure and thyroid dysfunction. *European Journal of Endocrinology*, 2012, 167: 609- 618.

107. Furcghott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arteril smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 1980, 288: 373- 376.
108. Nussler AK, Billiar TR. Inflammation, immunoregulation and inducible nitric oxide synthase. *Journal of Leukocyte Biology*, 1993,54: 171- 178.
109. SoRelle R. Nobel Prize awarded to scientists for nitric oxide discoveries. *Circulation*, 1998, 98: 2365- 2366.
110. Atalık KE, Doğan N. Nitrik oksit ve fizyolojik etkileri. *Genel Tıp Dergisi*, 1997, 7: 167- 169.
111. Marletta MA. Nitric oxide synthase: aspects, concerning structure and catalysis. *Cell*, 1994, 78: 927- 930.
112. Cocks TM, Angus JA. Endothelium- dependent relaxation of coronary arteries by noradrenaline and serotonin. *Nature*, 1983, 305: 627- 630.
113. Nathan C. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *FASEB Journal*, 1992, 6: 3051- 3064.
114. Kharitonov VG. Kinetics of nitric oxide autoxidation in aqueous solution. *The Journal of Biological Chemistry*. 1994, 269: 5881- 5883.
115. Lancaster JR. A tutorial on the diffusibility and reactivity of free nitric oxide. *Nitric Oxide: Biology and Chemistry*, 1997, 1: 18- 30.
116. Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH. Nitric oxide: A physiologic messenger. *Annals of Internal Medicine*, 1994, 120: 227- 237.
117. Star RA. Nitric oxide. *American Journal Medicine Science (USA)*, 1993, 306: 348- 358.
118. Tayeh MA, Marletta MA. Macrophage oxidation of L-arginine to nitric oxide, nitrite and nitrate: Tetrahydrobiopterin is required as a cofactor. *The Journal of Biological Chemistry*, 1989, 264: 19654- 19658.

119. Dawson TM, Dawson VL. Nitric Oxide: Actions and pathological roles. *The Neuroscientist*, 1995, 1: 7- 18
120. Türköz Y, Özerol E. Nitrik oksitin etkileri ve patolojik rolleri. *Journal of Turgut Özal Medical Center*, 1997, 4: 453- 461.
121. Marletta MA. Approaches toward selective inhibition of nitrik oxide synthase. *Journal Medicine Chemistry*, 1994, 37: 1899- 1907.
122. Pfeilschifter J. Signalling pathways of nitric oxide. *Kidney Blood Pressus Research*, 2000, 23: 159- 161.
123. Stuehr DJ. Structure-function aspects in the nitric oxide synthases. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 1997, 37: 339- 359.
124. Anggard E. Nitric oxide mediator, murder, and medicine. *Lancet*, 1994, 343:1199 - 1206.
125. Darley-USmar V, Halliwell B. Blood radicals-Reactive nitrogen species, reactive oxygen species, transition metal ions, and the vascular system. *Pharmacological Research*, 1996, 13: 649- 662.
126. Mori M and Gotoh T. Regulation of nitric oxide production by arginine metabolic enzymes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2000, 275: 715-719.
127. Stamler JS, Singel DJ, Loscalzo J. Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms. *Science*, 1992, 26: 1898- 1902.
128. Hoffman A, Gloe T, Pohl U. Hypoxia-induced upregulation of eNOS gene expression is redox-sensitive: a comparison between hypoxia and inhibitors of cell metabolism. *Journal of Cellular Physiology*, 2001, 188: 33- 44.
129. Ruehlman DO, Mann GE. Rapid non-genomic vasodilator actions of estrogens and sex steroids. *Current Medicinal Chemistry*, 2000, 7: 533- 541

130. Ziegler T, Silacci P, Harrison VJ: Nitric oxide synthase expression in endothelial cells exposed to mechanical forces. *Hypertension*, 1998, 32: 351- 355
131. Nonami Y. The role of nitric oxide in cardiac ischemia-reperfusion injury. *Japanese Circulation Journal*, 1997, 61: 119- 132.
132. Dawson TM, Dawson VL, Snyder SH. A novel neuronal messenger molecule in brain: the free radical, nitric oxide. *Annals of Neurology*, 1992, 32: 297- 311.
133. Burnett AL, Takeda M, Maguire MP, Lepor H, Chamness SL, Chang TSK, Ricker DD. Characterization and localization of nitric oxide synthase in the human prostate. *Urology*, 1995, 45: 435- 440.
134. Dun NJ, Dun SL, Wu SY, Förstermann U. Nitric oxide synthase immunore-activitiy rat superior cervical ganglia and adrenal glands. *Annals of Neurology*, 1993, 158: 51- 54.
135. Moncada S. Nitric oxide. *Journal of Hypertension*, 1994, 12: 35- 39.
136. Kobzik L, Bredt DS, Lowenstein CJ, Drazen J, Gastone B, Sugarbaker D, Stamler JS. Nitric oxide synthases in human and rat lung: immunocytochemical and histochemical localization. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 1993, 9: 371- 377.
137. Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. Characterization of the Larginine/nitric oxide pathway in human platelets. *British Journal of Pharmacology*, 1990, 101: 325- 328.
138. Schmidt HH, Warner TD, Ishii K, Sheng H, Murad F. Insulin secretion from pancreatic cells caused by L-arginine-derived nitrogen oxides. *Science*, 1992, 255: 721– 723.

139. Hevel JM, White KA, Marletta MA, Purification of the inducible murine macrophage nitric oxide synthase. Identification as aflavoprotein. *The Journal of Biological Chemistry*, 1991, 266: 22789- 22791.
140. Geller DA, Lowenstein CS, Shapiro RA, Nussler AK, Disilvio N, Wang S. Molecular cloning and expression of inducible nitric oxide synthase from human hepatocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States*, 1993, 90: 3491- 3495.
141. Werner-Felmayer G. On multiple forms of NO synthase and their occurrence in human cells. *Res Immunol*, 1991, 142: 555- 559.
142. Kolb H, Kolb-Bachofen V. Nitric oxide: a pathogenetic factor in autoimmunity. *Immunology Today*, 1992, 13(5): 157.
143. Vitecek J, Lojek A, Valacchi G, Kubala L. Arginine-based inhibitors of nitric oxide synthase: therapeutic potential and challenges. *Mediators of Inflammation*, 2012, 144: 132- 137.
144. Bhagat K, Vallance P. Nitric oxide 9 years on. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1996, 89: 667- 687.
145. Moncada S, Higgs A. The L-arginine –nitricoxide pathway. *The New England Journal of Medicine*, 1993, 329: 2002- 2012.
146. Silveri NG, Mazzone M, Portale G, Carbone I. Nitric oxide A general review about the different roles of this innocent radical. *Minerva Medica*, 2001, 92: 167- 171.
147. Ignarro LJ. Nitric oxide: a unique endogenous signaling molecule in vascular biology. *Bioscience Reports*, 1999, 19: 51- 71.
148. Vallance P, Hingorani: Endothelial nitric oxide in humans in health and disease. *International Journal of Clinical and Experimental*, 1999, 80: 291- 303.

149. Lloyd-Jones DM, Bloch KD. The vascular biology of nitric oxide and its role in atherogenesis. *Annual Review of Medicine*, 1996, 47: 365- 375.
150. Dweik R. The promise and reality of nitric oxide in the diagnosis and treatment of lung disease. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2001, 68: 486- 493.
151. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Knab S, Delagrang D, Lieberman EH, Ganz P, Creager MA, Yeung AC, Selwyn AP, Meredith IT. Close correlation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *American College of Cardiology Foundation Journal*, 1995, 26: 1235- 1241.
152. Kinsella JP, Abman SH. Methamoglobin during nitric oxide therapy with high frequency ventilation. *Lancet*, 1993, 342: 615- 617.
153. Kinsella JP. Clinical trials of inhaled nitric oxide therapy in the newborn. *Pediatrics in Review*, 1999, 20: 110- 113.
154. Roberts JD, Polaner DM, Lang P, Zapol WM. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet*, 1992, 340: 818- 819.
155. Terpolilli NA, Kim SW, Thal SC, Kataoka H, Zeisig V, Nitzsche B, Klaesner B, Zhu C, Schwarzmaier S, Meissner L. Inhalation of nitric oxide prevents ischemic brain damage in experimental stroke by selective dilatation of collateral arterioles. *Circulation Research*, 2012, 110:727- 738.
156. Bredt DS, Snyder SH. Nitric oxide: A novel neuronal Messenger. *Neuron*, 1992, 8: 3- 11.
157. Lynch DR, Dawson TM. Secondary mechanism in neuronal trauma. *Current Opinion in Neurology*, 1994, 7: 510- 516.
158. Garthwaite J, Boulton CL. Nitric oxide signaling in the central nervous system. *Annual Review of Physiology*, 1995, 57: 683- 706.

159. Burnett AL, Tillman SL, Chang TS; Epstein JL, Lowenstein CJ, Bredt DS. Immunohistochemical localization of nitric oxide synthase in the autonomic innervation of the human penis. *Journal Urology*, 1993, 150: 73- 78.
160. Azuma H, Obayashi S, Koyama T, Aso T. Role of endothelium in the human uterine arteries during normal menstrual cycle. *British Journal of Pharmacology*, 1995, 114: 902- 908
161. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992; 339: 572- 576.
162. Kakimoto Y, Akazawa S. Isolation and identification of NG, NG-, and NG, NOG-imethyl-arginine, N-mono and glucosylgalactosyl and galactosyl- d- hydroxylysine from human urine. *The Journal of Biological Chemistry*, 1970, 245: 5751- 5758.
163. Kimoto M, Tsuji H, Ogawa T, Sasaoka K. Detection of NG NG dimethylarginine dimethylaminohydrolase in the nitric oxide generating systems of rats using monoclonal antibody. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 1993, 300: 657- 662.
164. Leiper J, Vallance P. Biological significance of endogenous methylarginines that inhibit nitric oxide synthases. *Cardiovascular Research*, 1999, 43: 542- 548.
165. Eid HM, Arnesen H, Hjerkin EM, Lyberg T, Seljeflot I. Relationship between obesity, smoking, and the endogenous nitric oxide synthase inhibitor, asymmetric dimethylarginine. *Metabolism*, 2004, 53: 1574- 1579.
166. Lin KY, Ito A, Asagami T, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M. Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation*, 2002, 106: 987- 992.
167. McBride AE, Silver PA. State of the Art: Protein methylation at arginine comes of age. *Cell*, 2001, 106: 5- 8.

168. McDonald KK, Zharikov S, Block ER, Kilberg MS. A caveolar complex between the cationic amino acid transport I and endothelial nitric oxide synthase may explain the 'arginine paradox'. *The Journal of Biological Chemistry*, 1997, 272: 31213- 31216.
169. Closs EI, Basha FZ, Habermeier A, Förstermann U. Interference of L-Arginine analogues with L-arginine transport mediated by the y⁺ carrier hCAT-2B. *Nitric Oxide*, 1997, 1: 65- 73.
170. Tran CT, Leiper JM, Vallance P. The DDAH/ADMA/NOS pathway. *Atheroscler Suppl.* 2003, 4: 33- 40.
171. Ogawa T, Kimoto M, Sasaoka K. Purification and properties of a new enzyme. NG, NG-dimethylarginine dimethylaminohydrolase from rat kidney. *The Journal of Biological Chemistry*, 1989, 264: 10205- 10209.
172. Siroen MP, van der Sijp JR, Teerlink T, van Schaik C, Nijveldt RJ, van Leeuwen PA. The human liver clears both asymmetric and symmetric dimethyl arginine. *Hepatology*. 2005, 41: 559- 565.
173. Hu T, Chouinard M, Cox Amy L. Sipes P. FXR Agonist reduces serum ADMA levels through hepatic DDAH-1 gene regulation. *The Journal of Biological Chemistry*, 2006, 44: 263- 274.
174. Wang J, Sim AS, Wang XL, Salonikas C, Naidoo D, Wilcken DE. Relations between plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) and risk factors for coronary disease. *Atherosclerosis*, 2006, 184: 383- 388.
175. Koc F, Ardic I, Erdem S, Kalay N, Ozbek K, Yarlioglues M, Ceyhan K, Celik A, Kadi H, Taner A, Sahin S, Onalan O, Kaya MG. Relationship between L-arginine/asymmetric dimethylarginine, homocysteine, folic acid, vitamin B levels, and coronary artery ectasia. *Coronary Artery Disease*. 2010, 21: 445- 449.

176. Böger RH, Zoccali C. ADMA: a novel risk factor that explains excess cardiovascular event rate in patients with end-stage renal disease. *Atheroscler (Suppl.)* 2003; 4: 23- 28.
177. Zoccali C, Bode-Boger SM, Mallamaci F. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase predicts mortality in end stage renal disease. *Lancet*, 2005, 358: 2113- 2117.
178. Fleck C, Schweitzer F, Karge E, Busch M, Stein G: Serum concentration of asymmetric (ADMA) and symmetric (SDMA) dimethylarginine in patients with chronic kidney diseases. *Clinica Chimica Acta*, 2003, 336: 1- 12.
179. Raconi P, Tripepi G, Malberti F, Testa S, Mallamaci F, Zoccali C: Asymmetrical Dimethylarginine Predicts Progression to Dialysis and Death in Patients with Chronic Kidney Disease: A Competing Risks Modeling Approach. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2005, 8: 1- 5.
180. Mallamaci F, Tripepi G, Cutrupi S, Malotino LS, Zoccali C: Prognostic value of combined use of biomarkers of inflammation, endothelial dysfunction, and myocardio-pathy in patients with ESRD. *Kidney International*, 2005, 67: 2330- 2337.
181. Cooke JP. A Novel Mechanism for Pulmonary Arterial Hypertension? *Circulation*, 2003, 108: 1420- 1421.
182. Millat LJ, Whitley GS, Li D. Evidence for dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase I in chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation*, 2003, 108:1493- 1498.
183. Lin KY, Ito A, Asagami S, Kimoto M, Tsuji H, Reaven GM, Cooke JP: Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus. *Circulation*, 2002, 106: 987- 992.

184. Tarnow L, Hovind P, Teerlink T, Stehouwer CDA, Parving H: Elevated plasma Asymmetric Dimethylarginine as a marker of cardiovascular morbidity in early diabetic nephropathy in Type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2004, 27: 765- 769.
185. Krzyzanowska K, Mittermayer F, Krugluger W. Asymmetric dimethylarginine is associated with macrovascular disease and total homocysteine in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis*, 2006, 189: 236- 240.
186. Yan Xionga T, Leib M, Fua S, Fua Y. Effect of diabetic duration on serum concentrations of endogenous inhibitor of nitric oxide synthase in patients and rats with diabetes. *Life Sciences*, 2005, 77: 149- 159.
187. Paiva H, Lehtimäki T, Laakso J. Plasma concentrations of asymmetric-dimethyl-arginine in type 2 diabetes associate with glycemic control and glomerular filtration rate but not with risk factors of vasculopathy. *Metabolism*, 2003, 52: 303- 307.
188. Stuhlinger MC, Abbasi F, Chu JW, Lamendola C, McLaughlin TL, Cooke JP, Reaven GM, Tsao PS. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA*, 2002, 287:1420–1426.
189. Mookerjee RP, Balasubramanian V, Mehta G. ADMA and hepatic endothelial dysfunction in cirrhosis the DDAH isoform is the key. *Liver International*, 2012, 32: 1186- 1187.
190. Siroen MP, Warle MC, Teerlink T, Nijveldt RJ, Kuipers EJ, Metselaar HJ, Tilanus HW. The transplanted liver graft is capable of clearing asymmetric dimethylarginine. *Liver Transplantation*, 2004, 10: 1524- 1530.
191. Mookerjee RP, Dalton RN, Davies NA. Inflammation is an important determinant of levels of the endogenous nitric oxide synthase inhibitor asymmetric dimethylarginine (ADMA) in acute liver failure. *Liver Transplantation*, 2007; 13: 400- 405.

192. Lluch P, Torondel B, Medina P, Segarra G, Del Olmo JA, Serra MA, Rodrigo JM. Plasma concentrations of nitric oxide and asymmetric dimethylarginine in human alcoholic cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 2004, 41: 55- 59.
193. Nijveldt RJ, Teerlink T, Siroen MP Elevation of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in patients developing hepatic failure after major hepatectomy. *Journal Parenter Enteral Nutrition*, 2004, 28: 382- 387.
194. Böger RH, Ron ES. L-Arginine improves vascular function by overcoming deleterious effects of ADMA, a novel cardiovascular risk factor. *Alternative Medicine Review*, 2005, 10: 14- 23.
195. Ruilope LM, Lahera V, Rodicio JL, Romero JC. Participation of nitric oxide in the regulation of renal function: possible role in the genesis of arterial hypertension. *Journal of Hypertension*, 1994, 12: 625- 631.
196. Kielstein JT, Impraïm B, Simmel S, Bode-Boger SM, Tsikas D, Frolich JC, Hoepfer MM, Haller H, Flisher D. Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetrical dimethylarginine in humans. *Circulation*, 2004, 109: 172- 177.
197. Böger RH, Bode-Böger SM, Szuba A. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): A novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation*, 1998, 98: 1842- 1847.
198. Böger RH, Lentz SR, Bode-Böger SM, Knapp HR, Haynes WG. Elevation of asymmetrical dimethylarginine may mediate endothelial dysfunction during experimental hyperhomocyst(e)inaemia in humans. *Clinical Science*, 2001, 100: 161- 167.

199. Takiuchi S, Fujii H, Kamide K. Plasma asymmetric dimethylarginine and coronary and peripheral endothelial dysfunction in hypertensive patients. *American Journal of Hypertension*, 2004, 17: 802- 808.
200. Arlt S, Schulze F, Eichenlaub M, Maas R, Lehmbeck JT, Schwedhelm E, Jahn H, Böger RH. Asymmetrical dimethylarginine is increased in plasma and decreased in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 2008, 26: 58- 64.
201. Selley ML. Increased concentrations of homocysteine and asymmetric dimethylarginine and decreased concentrations of nitric oxide in the plasma of patients with Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 2003, 24: 903- 907.
202. Chen M, Jiang P, Lü J, Xiang ZH, Jiao BH. The correlation of asymmetrical dimethylarginine level and oxidative stress to the onset of Alzheimer's disease. *Yao Xue Xue Bao*, 2010, 45: 1001- 1005.
203. Speer PD, Powers RW, Frank MP, Harger G, Markovic N, Roberts JM. Elevated asymmetric dimethylarginine concentrations precede clinical preeclampsia, but not pregnancies with small-for-gestational-age infants. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2008, 198: 112- 117.
204. Slaghekke F, Dekker G, Jeffries B. Endogenous inhibitors of nitric oxide and preeclampsia: a review. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2006, 19: 447- 452.
205. Laskowska M, Laskowska K, Oleszczuk J. Differences in the association between maternal serum homocysteine and ADMA levels in women with pregnancies complicated by preeclampsia and/or intrauterine growth restriction. *Hypertension and Pregnancy*, 2012, 31: 454- 457.

206. O'Dowd BF, Heiber M, Chan A, Heng HH, Tsui LC, Kennedy JL, Shi X, Petronis A, George SR, Nguyen T. A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11. *Gene*, 1993, 136: 355- 360.
207. Katugampola S, Davenport A. Emerging roles for orphan Gprotein- coupled receptors in the cardiovascular system. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2003, 24: 30- 35.
208. Hosoya M, Kawamata Y, Fukusumi S, Fujii R, Habata Y, Hinuma S, Kitada C, Honda S, Kurokawa T, Onda H, Nishimura O, and Fujino M. Molecular and functional characteristics of APJ. Tissue distribution of mRNA and interaction with the endogenous ligand Apelin. *The Journal of Biological Chemistry*, 2000, 275: 21061- 21067.
209. Murphy TJ, Alexander RW, Griendling KK, Runge MS, and Bernstein KE. Isolation of a cDNA encoding the vascular type-1 angiotensin II receptor. *Nature*, 1991, 351: 233- 236.
210. O'Dowd BF, Nguyen T, Marchese A, Cheng R, Lynch KR, Heng HH, Kolakowski LF, and George SR. Discovery of three novel G-protein-coupled receptor genes. *Genomics*, 1998, 47: 310- 313.
211. Lee DK, Cheng R, Nguyen T, Fan T, Kariyawasam AP, Liu Y, Osmond DH, George SR, O'Dowd BF. Characterization of Apelin, the ligand for the APJ receptor. *Journal of Neurochemistry*, 2000, 74: 34- 41.
212. Medhurst AD, Jennings CA, Robbins MJ, Davis RP, Ellis C, Winborn KY, Lawrie KW, Hervieu G, Riley G, Bolaky JE, Herrity NC, Murdock P, Darker JG. Pharmacological and immunohistochemical characterization of the APJ receptor and its endogenous ligand Apelin. *Journal of Neurochemistry*, 2003, 84: 1162- 1172.

213. Wang G, Anini Y, Wei W, Qi X, Am OC, Mochizuki T, Wang HQ, Hellmich MR, Englander EW, Greeley GH. Apelin, a new enteric peptide: Localization in the gastrointestinal tract, ontogeny, and stimulation of gastric cell proliferation and of cholecystokinin secretion. *Endocrinology*, 2004,145: 1342- 1348.
214. Klein MJ, Davenport AP. Immunocytochemical localization of the endogenous vasoactive peptide Apelin to human vascular and endocardial endothelial cells. *Regulatory Peptides*, 2004, 118: 119- 125.
215. Edinger AL, Hoffman TL, Sharron M, Lee B, Yi Y, Choe W, Kolson DL, Mitrovic B, Zhou Y, Faulds D. An orphan seven-transmembrane domain receptor expressed widely in the brain functions as a coreceptor for human immunodeficiency virus type 1 and simian immunodeficiency virus. *Journal of Virology*, 1998, 72: 7934- 7940.
216. O'Carroll A.M, Selby TL, Palkovits M, and Lolait SJ. Distribution of mRNA encoding B78/apj, the rat homologue of the human APJ receptor, and its endogenous ligand Apelin in brain and peripheral tissues. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2000, 492: 72- 80.
217. Katugampola SD, Kuc RE, Maguire JJ, Davenport AP. Gprotein- coupled receptors in human atherosclerosis: comparison of vasoconstrictors (endothelin and thromboxane) with recently de-orphanized (urotensin-II, Apelin and ghrelin) receptors. *Clinical Science*, 2002, 103: 171- 175.
218. Katugampola SD, Maguire JJ, Matthewson SR, Davenport AP. (Pyr(1))Apelin-13 is a novel radioligand for localizing the APJ orphan receptor in human and rat tissues with evidence for a vasoconstrictor role in man. *British Journal of Pharmacology*, 2001, 132: 1255- 1260.

219. Cheng X, Cheng XS, and Pang CC. Venous dilator effect of Apelin, an endogenous peptide ligand for the orphan APJ receptor, in conscious rats. *European Journal of Pharmacology*, 2003, 470: 171- 175.
220. Mitra A, Katovich MJ, Mecca A, and Rowland NE. Effects of central and peripheral injections of Apelin on fluid intake and cardiovascular parameters in rats. *Physiology & Behavior*, 2006, 89: 221- 225.
221. Japp AG, Cruden NL, Amer DA, Li VK, Goudie EB, Johnston NR, Sharma S, Neilson I, Webb DJ, Megson IL, Flapan AD, Newby DE. Vascular effects of Apelin in vivo in man. *American College of Cardiology*, 2008, 9: 908- 913.
222. Kagiya S, Fukuhara M, Matsumura K, Lin Y, Fujii K, Iida M. Central and peripheral cardiovascular actions of Apelin in conscious rats. *Regulatory Peptides*, 2005, 125: 55- 59.
223. Ishida J, Hashimoto T, Hashimoto Y, Nishiwaki S, Iguchi T, Harada S, Sugaya T, Matsuzaki H, Yamamoto R, Shiota N. Regulatory roles for APJ, a seven transmembrane receptor related to angiotensin-type 1 receptor in blood pressure in vivo. *The Journal of Biological Chemistry*, 2004, 279: 26274- 26279.
224. Tiani C, Garcia-Pras E, Mejias M, Gottardi A, Berzigotti A, Bosch J, and Fernandez M. Apelin signaling modulates splanchnic angiogenesis and portosystemic collateral vessel formation in rats with portal hypertension. *Journal Hepatology*, 2008, 50: 296- 305.
225. Chong KS, Gardner RS, Morton JJ, Ashley EA, and McDonagh TA. Plasma concentrations of the novel peptide Apelin are decreased in patients with chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 2006, 8: 355- 360.
226. Foldes G, Horkay F, Szokodi I, Vuolteenaho O, Ilves M, Lindstedt KA, Mayranpaa M, Sarman B, Seres L, Skoumal R. Circulating and cardiac levels of

- Apelin, the novel ligand of the orphan receptor APJ, in patients with heart failure. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2003, 308: 480- 485.
227. Francia P, Salvati A, Balla C, De Paolis P, Pagannone E, Borro M, Gentile G, Simmaco M, De Biase L, and Volpe M. Cardiac resynchronization therapy increases plasma levels of the endogenous inotrope Apelin. *European Journal of Heart Failure*, 2007, 9: 306- 309.
228. Kuba K, Zhang LI, Arab S, Chen M, Maekawa Y, Leschnik M, Leibbrandt A, Markovic M, Schwaighofer J. Impaired heart contractility in Apelin gene deficient mice associated with aging and pressure overload. *Circulation Research*, 2007, 101: 32- 42.
229. Jia YX, Pan CS, Zhang J, Geng B, Zhao J, Gerns H, Yang J, Chang JK, Tang CS, and Qi YF. Apelin protects myocardial injury induced by isoproterenol in rats. *Regulatory Peptides*, 2006, 133:147- 154.
230. Japp AG, Cruden NL, Barnes G. Acute cardiovascular effects of Apelin in humans: potential role in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 2010 21: 1818- 1827.
231. Koguchi W, Kobayashi N, Takeshima H, Ishikawa M, Sugiyama F, Ishimitsu T. Cardioprotective effect of Apelin-13 on cardiac performance and remodeling in end-stage heart failure. *Circulation Journal*, 2012, 76: 137- 144.
232. Rastaldo R, Cappello S, Folino A, Berta GN, Sprio AE, Losano G, Samaja M, Pagliaro P. Apelin-13 limits infarct size and improves cardiac postischemic mechanical recovery only if given after ischemia. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 2011, 300: 2308- 2315.
233. De Mota N, Lenkei Z, and Llorens-Cortes C. Cloning, pharmacological characterization and brain distribution of the rat Apelin receptor. *Neuroendocrinology*, 2000, 72: 400- 407.

234. Sunter D, Hewson AK, and Dickson SL. Intracerebroventricular injection of Apelin-13 reduces food intake in the rat. *Neuroscience Letters*, 2003, 353: 1- 4.
235. Valle A, Hoggard N, Adams AC, Roca P, and Speakman JR. Chronic central administration of Apelin-13 over 10 days increases food intake, body weight, locomotor activity and body temperature in C57BL/6 mice. *Journal Neuroendocrinology*, 2008 20: 79- 84.
236. Higuchi K, Masaki T, Gotoh K, Chiba S, Katsuragi I, Tanaka K, Kakuma T, and messenger ribonucleic acid expression of uncoupling proteins in mice. *Endocrinology*, 2007, 148: 2690- 2697.
237. De Mota N, Reaux-Le Goazigo A, El Messari S, Chartrel N, Roesch D, Dujardin C, Kordon C, Vaudry H, Moos F, and Llorens-Cortes C. Apelin, a potent diuretic neuropeptide counteracting vasopressin actions through inhibition of vasopressin neuron activity and vasopressin release. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2004, 101: 10464- 10469.
238. Taheri S, Murphy K, Cohen M, Sujkovic E, Kennedy A, Dhillon W, Dakin C, Sajedi A, Ghatei M, and Bloom S. The effects of centrally administered Apelin-13 on food intake, water intake and pituitary hormone release in rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2002, 291: 1208- 1212.
239. Reaux A, De Mota N, Skultetyova I, Lenkei Z, El Messari S, Gallatz K, Corvol P, Palkovits M, and Llorens-Cortes C. Physiological role of a novel neuropeptide, Apelin, and its receptor in the rat brain. *Journal Neurochemistry*, 2001, 77: 1085- 1096.
240. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigne C, Mazzucotelli A, Castan-Laurell I, Tack I, Knibiehler B, Carpenne C, Audigier Y, Saulnier-Blache JS, Valet P. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology*, 2005, 146: 1764- 1771.

241. Castan-Laurell I, Vitkova M, Daviaud D, Dray C, Kovacikova M, Kovacova Z, Hejnova J, Stich V, and Valet P. Effect of hypocaloric diet-induced weight loss in obese women on plasma Apelin and adipose tissue expression of Apelin and APJ. *European Journal Endocrinology*, 2008, 158: 905- 910.
242. Sorhede Winzell M, Magnusson C, and Ahren B. The apj receptor is expressed in pancreatic islets and its ligand, Apelin, inhibits insulin secretion in mice. *Regulatory Peptides*, 2005, 131: 12- 17.
243. Cavallo MG, Sentinelli F, Barchetta I, Costantino C, Incani M, Perra L, Capoccia D, Romeo S, Cossu E, Leonetti F, Agati L, Baroni MG. Altered glucose homeostasis is associated with increased serum Apelin levels in type 2 diabetes mellitus. *Journal Pone*, 2012, 7: 51236- 51238.
244. Choe H. Chemokine receptors in HIV-1 and SIV infection. *Archives of Pharmacal Research*, 1998, 21: 634- 639.
245. Zou MX, Liu HY, Haraguchi Y, Soda Y, Tatemoto K, Hoshino H. Apelin peptides block the entry of human immunodeficiency virus (HIV). *FEBS Letters*, 2000, 473: 15- 18.
246. Cayabyab M, Hinuma S, Farzan M, Choe H, Fukusumi S, Kitada C, Nishizawa N, Hosoya M, Nishimura O, Messele T, Pollakis G, Goudsmit J, Fujino M, Sodroski J. Apelin, the natural ligand of the orphan seven-transmembrane receptor APJ, inhibits human immunodeficiency virus type 1 entry. *Journal of Virology*, 2000, 74: 11972- 11976.
247. Hemenegildo C, Medina P, Peiro M, Segarra G, Vila JM, Ortega J and Lluch S. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in hyperthyroid patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2002, 87: 5636- 5640.

248. Arikan E, Karadag CH, Guldiken S. Asymmetric dimethylarginine levels in thyroid diseases. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2007, 30: 186- 191.
249. Santi A, Duarte MM, de Menezes CC, Loro VL. Association of lipids with oxidative stress biomarkers in subclinical hypothyroidism. *International Journal of Endocrinology*, 2012, 2012: 856359.
250. Ozcan O, Cakir E, Yaman H, Akgul EO, Erturk K, Beyhan Z, Bilgi C, Erbil MK. The effects of thyroxine replacement on the levels of serum asymmetric dimethylarginine (ADMA) and other biochemical cardiovascular risk markers in patients with subclinical hypothyroidism. *Clinical Endocrinology*, 2005, 63: 203- 206.
251. Krysiak R, Rudzki H, Okopien B. Diabetes and prediabetes in endocrine disorders. *Wiadomosci Lekarskie*, 2012, 65: 187- 198.

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER	
Adı Soyadı	Arzu ŞAHİN
Doğum Tarihi	15.06.1977
Doğum Yeri	ÇILDIR
Medeni Hali	1 çocuklu
Uyruğu	T.C.
Adres	Kars Sağlık Yüksekokulu, Merkez Kampüs / KARS
Tel	0474 225 15 67
Faks	0474 225 12 65
E-mail	sahin-97@hotmail.com
EĞİTİM	
Lise	Sağlık Meslek Lisesi (1991-1995) - KARS
Lisans	Kafkas Üniversitesi Kars Sağlık Yüksekokulu (1999-2003) -KARS
Yüksek Lisans	Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı (2003- 2006)- KARS
Doktora	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı (2008-2013) - ERZURUM
YABANCI DİL BİLGİSİ	
İngilizce	Orta derecede
ÜYE OLUNAN MESLEKİ KURULUŞLAR ; Fizyolojik Bilimler Derneği	
İLGİLİ ALANLARI, HOBİLERİ	

EK-2.ETİK KURUL ONAY FORMU



**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ İLAÇ DIŞI KLİNİK
ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**



Bölümü : Dekanlık
Servisi : İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Sayı : B.30.2.ATA.0.01.00/5
Konu : Etik Kurul Kararı

27.04.2012

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

İlgi: 24.04.2012 tarih ve 44 sayılı yazınız.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 26.04.2012 tarih ve 2 nolu toplantısında, Öğretim Üyesi Prof.Dr. Mustafa GÜL danışmanlığında Doktora Öğrencisi Arzu ŞAHİN tarafından hazırlanan “ **Tiroit Disfonksiyonunda Serum No,ADMA ve Apelin Düzeylerinin Araştırılması** ” isimli bilimsel çalışma protokolü ve ekli belgeleri gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler ile gönüllü bilgilendirme metni dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın Etik Kurallara uygun olduğuna mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Metin GÖRGÜNER
Etik Kurul Başkanı

Eki :
1 Adet Etik Kurul Kararı

EK-3. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

FORM-3

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ
ETİK KURUL BİLİMSEL ARAŞTIRMA VE TEZ BAŞVURU FORMU
(GÖNÜLLÜLERİN BİLGİLENDİRİLMESİ VE RIZASININ ALINMASI PROTOKOLÜ)

Tarih:

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesini gereken metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

GÖNÜLLÜNÜN ADI:	
İmzası:	
Adresi:	
Telefon:	Faks:
VELİSİNİN ADI:	
İmzası:	
Adresi:	
Telefon:	Faks:
ARAŞTIRMACININ (Açıklamaları yapan)	
Adı:	
İmzası:	
Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin:	
Adı:	
İmzası:	
Görevi:	

EK-4. ÇALIŞMAYA AİT BİLGİ KAYIT FORMU

Adı- Soyadı:

Yaşı:

Cinsiyeti:

Mesleği:

Kilosu:

Boy:

Nabız:

Sistolik Kan Basıncı:

Diastolik Kan Basıncı:

Tamısı:

Sigara Kullanımı:

Geçirmiş Olduğu Tiroid Ameliyatları:

Ameliyat Tarihi:

Gönüllü Katılım İmzası: