



T.C.

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HİPOTİROİDİ HASTALARINDA TEDAVİ ÖNCESİ VE  
SONRASI HOMOSİSTEİN DÜZEYLERİ VE BÖBREK  
FONKSİYONLARININ GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZI  
İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Süleyman YÜCE**

**UZMANLIK TEZİ**

**TOKAT**

**2010**





**T.C.**

**GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HİPOTİROİDİ HASTALARINDA TEDAVİ ÖNCESİ VE  
SONRASI HOMOSİSTEİN DÜZEYLERİ VE BÖBREK  
FONKSİYONLARININ GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZI  
İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Süleyman YÜCE**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Yrd. Doç. Dr. Berna Murat YELKEN**

**TOKAT  
2010**

# TEŞEKKÜR

İç hastalıkları bölümünde asistanlık süresince, büyük emeği olan ve kendileri ile çalışmaktan onur duyduğum başta İç Hastalıkları AD. başkanımız Yrd. Doç. Dr. Türker TAŐLIYURT ile eğitim ve çalışmalarında, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan çok değerli hocalarıma öncelikle saygı, teşekkür ve minnet duygularımı sunarım. Bilgi ve görüşlerinden faydalandığım, desteğini hiç esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Faruk KUTLUTÜRK ve Yrd. Doç. Dr. Berna Murat YELKEN'e katkılarında dolayı ayrıca teşekkür ederim. Çalışmanın istatistiksel analizi sırasında yardımlarında dolayı Yrd. Doç. Dr. Ünal ERKORKMAZ' a teşekkür ederim.

Vakaların toplanmasında yürekten destek veren asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında sabrını ve manevi desteklerini esirgemeyen eşim SEVİM ve çocuklarım TARIK ve FATİH'e, bugünlere gelmemde emeklerini unutamayacağım, öncelikle annem ve babam olmak üzere tüm aileme teşekkür ederim.

Dr. Süleyman YÜCE



## ÖZET

Hipotiroidizm her yaşta görülür ve sıklıkla kadınları etkilemektedir. Hipotiroidizmde artan vasküler direncin böbreklerde renal kan akımı ve GFH'da azalmalara neden olduğu ve böylece böbrek fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilediği daha önceki yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Orta derecede artmış homosistein seviyeleri hipotiroidizmlili hastalarda rapor edilmiştir. Hipotiroidi hastalarında, yüksek homosisteinin düzeylerinin, renal metabolizmasının veya üriner atılımının azalmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Hiperhomosisteinemi koroner, periferik ve serebral vasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür. Çalışmamızda hipotiroidik hastaların tedavi öncesi hipotiroid durumda ve tedavisi sonrası ötiroidik durumda homosistein düzeylerindeki ve böbrek fonksiyonlarındaki değişikliklerin araştırılması amaçlandı.

Çalışmaya aşikar hipotiroidi tanısı konulan (TSH seviyesi  $>10$   $\mu$ IU/L) 54 hasta (47 kadın, 7 erkek) alındı. Hipotiroidi hastalarının tedavi öncesi ve L-tiroksin tedavisi sonrası ötiroid durumda yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, BKİ gibi demografik özellikleri ve serum homosistein düzeyleri ile böbrek fonksiyonları GFH ile değerlendirildi. Hastaların yaş ortalaması  $46,50 \pm 11,90$  yıl ve yaş aralığı 20-75 idi. Çalışmaya böbrek fonksiyonları ve homosistein düzeylerini etkileyebilecek hastalık, ilaç kullanım öyküsü olanlar ve gebeler dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan hastaların serum homosistein düzeyleri ve böbrek fonksiyonları değerlendirildi. Hipotiroid durumunda ötiroid duruma göre serum kreatinin ve homosistein düzeylerinde anlamlı yükselmeler olduğu görüldü. Tedavi sonrası ötiroidizm sağlandığında GFH değerlerinde ve folat, vitamin B12 düzeylerinde artma, kreatinin ve homosistein düzeylerinde azalma saptandı. Homosistein düzeyindeki yükselme folat ve vitamin B12 düzeyleri ile negatif yönde zayıf bir ilişki içinde iken serum kreatinin ile pozitif korelasyon gösteriyordu.

LT4 tedavisi ile ötiroidizm sağlandığında homosistein düzeylerinin azaldığı ve böbrek fonksiyonlarının düzeldiği görüldü. Homosistein düzeyi ile GFH arasında ters yönde ve anlamlı olmayan zayıf bir ilişki vardı. Homosistein düzeyindeki yükselme vitamin B12 ve folat düzeyinden ziyade serum kreatinin düzeyi ile daha çok korelasyon gösteriyordu ve bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlıydı.

**Anahtar kelimeler:** Glomerüler filtrasyon hızı, Hipotiroidi, Homosistein

## ABSTRACT

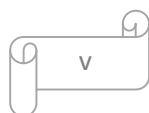
Hypothyroidism is seen in every ages and often affects womens. The increase of peripheral vascular resistance is caused by reduction of renal plasma flow and GFR in hypothyroidism and thus adversely affect renal function has been shown in the previous studies. Moderately elevated homocysteine levels have been reported in patients with hypothyroidism. Elevated serum homocysteine levels is thought to be due to reduction renal metabolism or urinary excretion of homocysteine in hypothyroid patients. Hyperhomocysteinemia is an independent risk factor for coronary, peripheral and cerebrovascular diseases. The aim of our study were evaluated to changes in renal function and plasma homocysteine levels before and after treatment in hypothyroid patients.

Fifty-four patients (47 female/ 7 male) who was diagnosed overt hypothyroidism (TSH levels  $>10$   $\mu$ IU/L), was included to this study. This patients were assessed to demographic characteristics such as age, gender, body weight, body mass index and serum homocysteine levels and with GFR of renal function in hypothyroid stage of before treatment and euthyroid stage of after L-tiroksin treatment. These patients were between 20-75 years of age (average age  $46,50 \pm 11,90$ ). Drug use and diseases that may affect renal function and homocysteine levels and pregnant women were excluded.

Serum homocysteine levels and renal functions was evaluated in the patients. The levels of serum creatinine and homocysteins was higher statistically significant in hypothyroid stage than in euthyroid stage. Following L-thyroxine therapy, levels of folate and vitamin B12 and GFR values increased, levels of serum creatinine and homocysteins reduced in euthyroid stage. Positive correlation was noted between homocysteine and creatinine levels; however not statistically significant negative correlation was found between homocysteine and folate, vitamin B12 levels in hypothyroid stage.

After L-thyroxine therapy in euthyroid stage, we have demonstrated that is provided to reduce homocysteine levels and renal functions were improved. Not statistically significant negative direction and a weak correlation was found between homocysteine levels and GFR. The increased levels of homocysteine was correlated better with serum creatinine levels rather than with vitamin B12 and folate levels and this correlation was statistically significant.

**Key words:** Glomerular filtration rate, Hypothyroidism, Homocysteine



# İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR .....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	v
İÇİNDEKİLER .....	vi
KISALTMALAR .....	viii
TABLolar .....	x
ŞEKİLLER .....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	5
2. 1. Tiroid Bezi Embriyoloji, Anatomi ve Fizyolojisi .....	5
2.1. 1. Hormon Sentezi .....	5
2.1. 2. Tiroid Hormonlarının Transportu ve Metabolizması .....	8
2.1. 3. Tiroid Fonksiyonlarının Düzenlenmesi .....	12
2.1. 4. Tiroid Bezinde Ototregülasyon .....	13
2.1. 5. TSH Salgısını Düzenleyici Etkiler .....	13
2.1. 6. İyot Metabolizması .....	14
2.2. Tiroid Hastalıklarında Laboratuvar .....	15
2.2. 1. Laboratuvar Testleri .....	15
2.2. 2. Görüntüsel Yöntemler .....	16
2.3. Hipotiroidizm .....	17
2.3. 1. Prevalans .....	18
2.3. 2. Patogenez .....	20
2.3. 3. Klinik Belirti ve Bulgular .....	20
2.3. 4. Laboratuvar Bulguları ve Tanı .....	24
2.3. 5. Hipotiroidizm Tedavisi .....	25
2.4. Hipotiroidi ve Renal Fonksiyonlar .....	27
2.4. 1. Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) .....	33
2.4. 2. Kreatinin .....	35
2.4. 3. Kreatinin Klirens Tayini .....	36

2.5. Homosisteinemi .....	37
2.5. 1. Homosistein Metabolizması .....	37
2.5. 2. Hiperhomosisteinemi .....	39
2.6. Hipotiroidi ve Homosisteinemi .....	42
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>46</b>
3.1. Çalışma Grupları .....	46
3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri .....	46
3.3. Antropometrik Ölçümler .....	48
3.4. MDRD (The Modification of Diet in Renal disease) .....	48
3.5. Laboratuvar İncelemeleri .....	48
3.5.1. Hormon Ölçümleri .....	48
3.5.2. Serum BUN ve kreatinin düzeyleri ölçümü .....	49
3.5.3. Folik asit ve vitamin B12 düzeyleri ölçümü .....	49
3.5.4. Plazma Homosistein Ölçümü .....	49
3.6. Tedavi ve İzlem .....	50
3.7. İstatistiksel analiz .....	50
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>51</b>
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....</b>	<b>57</b>
<b>6. KAYNAKLAR .....</b>	<b>62</b>



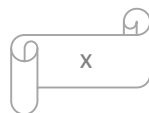
# KISALTMALAR

<b>ACTH</b>	: Adrenokortikotropik hormon
<b>ADH</b>	: Antidiüretik hormon
<b>AII</b>	: Anjiotensin 2
<b>ALS</b>	: Amiyotrofik lateral skleroz
<b>AMP</b>	: Adenozin monofosfat
<b>ANF</b>	: Atrial natriüretik faktör
<b>Anti –TG</b>	: Anti-tiroglobulin antikor
<b>Anti-TPO</b>	: Anti-tiroid peroksidaz
<b>ATP</b>	: Adenozin trifosfat
<b>BHMT</b>	: Betain-homosistein- metil transferaz
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>C&amp;G</b>	: Cockcroft ve Gault formülü
<b>Ca</b>	: Kalsiyum
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>DİT</b>	: Diiyodotirozin
<b>DMSA</b>	: Dimerkapto süksinik asit
<b>EGF</b>	: Epidermal growth faktör
<b>FT3</b>	: Serbest Triiodotironin
<b>FT4</b>	: Serbest Tiroksin
<b>GFH</b>	: Glomerüler filtrasyon hızı
<b>HPLC</b>	: High-pressure liquid chromatography
<b>I</b>	: İyod
<b>IGF-1</b>	: İnsuline benzer büyüme faöktörü-1
<b>İİAB</b>	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
<b>LDL-K</b>	: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
<b>LT3</b>	: Liotironin sodyum (L-triiodotironin)
<b>LT4</b>	: Levotiroksin sodyum (L-tiroksin)
<b>MDRD</b>	: The Modification of Diet in Renal disease
<b>MIBI</b>	: Metoksi izobütil izonitril
<b>MİT</b>	: Monoiyodotirozin
<b>MMHG</b>	: milimetre-civa

<b>MR</b>	: Manyetik rezonans
<b>MTHF</b>	: Metil tetrahidrofolat
<b>MTHFR</b>	: Metil tetrahidrofolat redüktaz
<b>MTX</b>	: Methotrexate
<b>NE</b>	: Norepinefrin
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>NOS</b>	: Nitrikoksit sentaz
<b>PRL</b>	: Prolaktin
<b>RAAS</b>	: Renin anjiotensin aldosteron sistemi
<b>r-T3</b>	: Reverse triiyodotironin
<b>SA</b>	: Serum albümin
<b>SAH</b>	: S- adenzin homosistein
<b>SAM</b>	: S- adenzil metiyonin
<b>SIADH</b>	: Uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu
<b>SKH</b>	: Sublinik hipotiroidizm
<b>T3</b>	: Triiyodotironin
<b>T4</b>	: Tetraiyodotreoinin
<b>TBG</b>	: Tiroksin bağlayıcı globulin
<b>TBPA</b>	: Tiroksin bağlayıcı prealbümin
<b>TGF-beta</b>	: Transforme edici gelişme faktörü
<b>THF</b>	: Tetrahidrofolat
<b>TPO</b>	: Tiroid peroksidaz
<b>TR</b>	: Tiroid hormon reseptörü
<b>TRAb</b>	: Tiroid stimulan hormon reseptör Antikoru
<b>TRH</b>	: Tiroid releasing hormon
<b>TSH</b>	: Tiroid stimulan hormon
<b>TT3</b>	: Total T3
<b>TT4</b>	: Total T4
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>VEGF</b>	: Vasküler endotelial growth factor

# TABLÖLAR

	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 1.</b> Serum Tironin bağlayıcı proteinleri .....	10
<b>Tablo 2.</b> Tiroksin ve metabolitlerin plazma konsantrasyonu, yapım ve klirens hızı ....	10
<b>Tablo 3.</b> Hipotiroidizmin Sebepleri .....	18
<b>Tablo 4.</b> Hipotiroidizm semptom ve belirtileri .....	21
<b>Tablo 5.</b> Hiperhomosisteinemi nedenleri .....	39
<b>Tablo 6.</b> Hipotiroidi ve ötiroid grupların tiroid fonksiyon testleri sonuçları .....	51
<b>Tablo 7.</b> Hipotiroidi ve ötiroid grupların böbrek fonksiyon testleri sonuçları .....	52
<b>Tablo 8.</b> Hipotiroidi ve ötiroid grubun folat, vitamin B12 ve homosistein düzeylerinin karşılaştırılması .....	53
<b>Tablo 9.</b> GFH değerinin diğer parametrelerle pearson korelasyon analizi .....	54
<b>Tablo 10.</b> Homosistein düzeyinin diğer parametrelerle pearson korelasyon analizi ....	55
<b>Tablo 11.</b> Grup 1,2 ve 3'ün ortalama homosistein ve GFH değerleri .....	56



# ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 1. Hipotiroidi ve hipertroidi de hemodinamik değışikliklerin renal kan akımı üzerine etkisi.....	29
Şekil 2. Hipotiroidi ve hipertroidi de böbrek fonksiyon değışiklerinin GFH'na etkisi...	31
Şekil 3. Serum kreatinin-GFH ilişkisi .....	35
Şekil 4. Homosistein Metabolizması .....	38
Şekil 5. Hipotiroid ve ötiroid grup GFH değerlerinin karşılaştırılması .....	52
Şekil 6. Hipotiroid ve ötiroid grup homosistein düzeylerinin karşılaştırılması .....	53

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid glandı başlıca tetraiyodotreonin (T4) ve triiyodotreonin (T3) hormonlarını salgılayan endokrin bir organdır. Tiroid glandından salgılanan bu hormonlar organizmada genel metabolik aktivitenin düzenlenmesinden sorumludur. Tiroid hastalıkları; tiroid hormon salgılanmasında bozukluk, tiroid dokusunun büyümesi (guatr) ya da her ikisinin birlikte bulunması şeklinde karşımıza çıkabilir (1, 2, 5).

Tiroid hormonları vücut metabolizmasında iki temel etkiye sahiptir. Birincisi tüm vücut dokularındaki protein sentezini artırmak, ikincisi ise Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPaz'a bağlı oksijen tüketimini artırmaktır. Tiroid hormonlarının yetersiz salınımı hipotiroidizme, aşırı hormon salınımı ise hipertiroidizm veya tirotoksikoz denilen ve tipik kronik semptomlarla seyreden hastalıklara sebep olmaktadır (3, 4, 5).

Tiroid fonksiyonları, hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı ve tiroid içi otheregölasyon mekanizmaları ile ayarlanır. Tiroid glandı, hipotalamus-hipofiz aksı ile klasik feedback ilişki içindedir. Tiroidin yapısını ve fonksiyonunu düzenleyen başlıca hormon tiroid stimulan hormon (TSH) 'dur. TSH hipofiz ön lobdan salgılanan ve tiroid fonksiyonlarını düzenleyen bir hormondur (5).

Hipotiroidizm renal fonksiyon üzerinde önemli değişikliklere neden olmaktadır (6). Tiroidin hem hiperfonksiyonu hem de hipofonksiyonu renal fonksiyonlar üzerinde etkilidir (7). Hipotiroidizmin böbrek fonksiyonlarına etkileri; serum kreatinin seviyelerinde yükselme, glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ve renal kan akımında azalma, serbest su atılımında bozulma ve hiponatremidir.

Hipotiroidizm kardiovasküler sistem üzerinde klinik olarak önemli hemodinamik ve proaterosklerotik etkilere sahiptir. Hipotiroidizmin direkt etkileri (artmış periferel rezistans, azalmış miyokardial kontraktile ve stroke volüm) ve insulin-like growth factor (IGF) ve vascular endothelial growth factor (VEGF) gibi parakrin ve endokrin mediatörler sayesinde indirekt etkileri vardır (8). Bu klinik etkiler; bradikardi, kardiak output azalması, azalmış kan volümü, sistemik vasküler rezistans ve diyastolik kan basıncında artma, dislipidemi ve hiperhomosisteinemidir (9). Hipotiroidizmde görülen bu hemodinamik değişiklikler muhtemelen renal kan akımı ve GFH'daki azalmanın temelini oluşturur (10).

L-tiroksin tedavisini takiben gözlemlenen artmış arteriyel vazodilatasyon hipotiroidizmde görülen GFH'daki azalmayı açıklamaktadır (11).

Guatr, hipotiroidizm, tiroid nodülleri ve tiroid kanseri gibi tiroid hastalıkları normal populasyona göre böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda daha sık görülmektedir (12). Ancak klinik farkındalık sınırlı olduğu için tanı konulması zorlaşır. Bu nedenle azalmış GFH değerine sahip hastalarda fizik muayene ve laboratuvar testlerle tiroid durumunu değerlendirmek uygun olacaktır. Diğer taraftan tiroid hastalık tanısı alan hastalarda GFH gibi basit testlerle periyodik olarak böbrek fonksiyonlarının değerlendirmek de uygun olacaktır (12). Son zamanlarda sunulan makalelerde böbrek hastalığı ve böbrek yetersizliği olan hastalarda tiroid fizyolojisinde değişiklik olabileceği gibi, tiroid hastalığı olanlarda da böbrek fonksiyonlarının da etkilenebileceği vurgulanmaktadır (13).

Hipotiroidizm aterosklerotik kardiovasküler hastalık ve kardiovasküler morbiditede artış için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (14). Hipotiroidizm total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) ve lipoprotein B de artış aracılığıyla birkaç geleneksel kardiovasküler risk faktörlerini değiştirmektedir. Bu geleneksel risk faktörleri hızlanmış aterogenezis vakalarının tamamında açıklanamamaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda homosistein, C-reaktif protein (CRP) ve lipoprotein A gibi yeni risk faktörlerinin rolü üzerinde çalışılmaktadır (15, 16). Birkaç çalışmada ötiroid kontrol grup ile karşılaştırıldığında hipotiroid hastalarda plazma total homosistein konsantrasyonunda hafif artışlar rapor edilmiştir (17).

Homosistein protein yapısına girmeyen, sülfidril grubu içeren bir aminoasittir. Vücutta esansiyel bir aminoasit olan metiyonin metabolizmasından elde edilir. Plazma total homosistein konsantrasyonunun 15 mcmmol/L 'den daha yüksek olması hiperhomosisteinemi olarak tanımlanmaktadır.

Biyokimyasal yolların çoğunda etkili olan tiroid hormonları homosistein metabolizmasında da sekonder bir etkiye sahip olabilir. Aterosklerotik bir risk faktörü olan plazma homosistein düzeylerinin hipotiroid hastalarda yükseldiği rapor edilmiştir (18).

Hipotiroidizmde hiperhomosisteineminin nedeni açık değildir. Patogenez muhtemelen GFH'daki azalma ile ilgilidir. GFH ve homosistein konsantrasyonu arasında bağımsız bir ilişki olduğu daha önceki yapılan çalışmalarda vurgulanmıştır (19). Diğer

tarafından hayvanlar ve insanlarda yapılan çalışmalarda hipotiroidizmin düşük, hipertiroidizmin yüksek glomerüler filtrasyon hızı ile ilişkili olduğu vurgulanmış ve bu durumun plazma homosistein konsantrasyonu ile yakından ilişkili olduğu belirtilmiştir (20, 21, 22). Ayrıca deneysel çalışmalar tiroid hormonlarının folat metabolizmasını etkilediğini göstermektedir (23). Metilentetrahidrofolat redüktazın hipertiroidizmde artması, hipotiroidizmde azalması plazma homosistein düzeyleri ve tiroid fonksiyonları arasında bağlantı ile ilgili olabilir. Yapılan çalışmalarda hipotiroidi hastalarında serum homosistein düzeyi ile folik asit düzeyi arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir (24, 25).

Ratlarda yapılmış deneysel bir çalışmada homosisteinin metabolizma ve klirensinde böbreğin major bir rol oynadığı gösterilmiştir (26). Yapılmış başka bir çalışmada ise, L-tiroksin tedavisi sonrası yükselmiş TSH seviyeleri normale geldiğinde GFH ve homosistein konsantrasyonunun düzeldiği izlenmiştir (27).

Hipotiroidili hastalarda homosistein düzeylerinde yükselme, CRP düzeylerinde artma ve lipoprotein metabolizmasında anormalliklerin kardiyovasküler riski artırabileceği çok iyi bilinmektedir (28). Son yıllarda yüksek riskli gruplarda yapılan çalışmalarda, hiperhomosisteineminin kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız ve güçlü bir risk faktörü olduğu gösterilmiş ve homosistein düzeyleri ile kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin arttığı bildirilmiştir (29, 30, 31). Hipotiroidili vakalarda homosistein düzeyleri ve kardiyovasküler hastalık riski arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda ele alınmıştır (32).

Plazma homosistein seviyesinin artışı kardiyovasküler hastalıklar, venöz tromboz, mental retardasyon ve nöral tüp defekti için bir risk faktörü olduğu daha önceki yapılan çalışmalarda birçok kez vurgulanmıştır. Homosistein ya da ilgili metabolitlerin bu hastalıklarla ilişkisinin mekanizması bilinmemesine rağmen homosistein artışının vasküler sistem için toksik olduğunu ispatlayan güçlü veriler bulunmaktadır (33, 34, 35).

Büyük ölçekli metaanalizlerde homosisteinde % 25 azalmanın iskemik kalp hastalığı riskinde % 11-16, inme riskinde % 19-22 ve derin ven trombozu riskinde % 25 azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (36).

Plazma homosistein konsantrasyonu 10  $\mu\text{mol/l}$  üzerinde vasküler endotelial hasar riski lineer olarak artar (37). Yükselmiş homosistein seviyeleri (12  $\mu\text{mol/l}$ ) genel popülasyonda % 5-10, vasküler hastalığı olanlarda % 40 daha yüksek bulunmuş (38). Hiperhomosisteinemi endotel hasarı, oksidatif stres, düz kas hipertrofisi ve LDL

partiküllerinin oksidasyonuna neden olmaktadır. Platelet agregasyonu, plazmanın antikoagulan fonksiyonu ve vasküler vazomotor fonksiyon yüksek plazma homosistein düzeyi varlığında değişmektedir (39). Ayrıca hiperhomosisteinemi lipid profilinde değişiklik ve diastolik hipertansiyon ile hızlanmış aterogenik duruma katkıda bulunabilir (40).

Özet olarak TSH >10 mU/L'nin üzerinde iken hipotiroidinin homosistein düzeylerine etkisi yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur. Hiperhomosisteineminin patogenezinden glomerüler filtrasyon hızında ve dolayısıyla homosisteinin klirensinde azalma veya folat metabolizmasındaki değişiklikler sorumlu tutulmuştur. Bu nedenle hipotiroidide homosistein düzeylerinin kardiovasküler risk artışına katkıda bulunma ihtimali yüksektir.

Bu çalışmada hipotiroidi hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası homosistein düzeylerinin karşılaştırılması ve böbrek fonksiyonlarının glomerüler filtrasyon hızı ile değerlendirilmesi, plazma homosistein düzeyi ile tiroid fonksiyonları, böbrek fonksiyonları ve vitamin düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.



## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1 . TİROİD BEZİ EMRİYOLOJİ, ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ

Tiroid glandı, primitif farinks ve nöral krest olmak üzere, iki kaynaktan orijin alır. Tiroid glandın gövde kısmı primitif farinks endoderminin epitel hücrelerinden gelişir. Bu hücreler tiroid dokusunun foliküler elemanlarının büyük bir kısmını oluşturur.

Tiroid glandı; birinci ve ikinci faringeal cep arasında, farinks ön yüzünde, orta hatta endodermden kaynaklanan bir divertikül şeklinde ortaya çıkar. Median tiroid divertikülü zamanla büyüyerek, tiroglossal duktus olarak isimlendirilen yapıyı oluşturur. Embriyonun yedinci haftasında glandın lobları oluşur. Tiroglossal duktusun distal ucu pyramidal lobu oluşturur. Normalde tiroglossal duktusun epiteli dejenere olarak atrofiye uğrar. Bazen bu epitel dokusu atrofiye uğramaz ve duktus boyunca herhangi bir yerde kist, fistül veya ektopik tiroid dokusu gelişebilir. Yedinci haftanın sonunda tiroid yarım ay şeklini alır ve gelişmekte olan trakeadaki düzeyine lokalize olur.

Tiroid folikülleri, embriyolojik gelişimin sekizinci haftasında oluşurlar. Bu foliküller üçüncü ayda kolloid içerirler. Dördüncü ayın sonunda ise bölünme ve dallanma ile yeni foliküller oluşur. Kalsitonin salgılayan parafoliküler hücreler veya C hücreleri nöral krestten oluşmaktadır. Bu hücrelerin fonksiyonu  $Ca^{+2}$  metabolizmasında rol oynayan kalsitonin hormonunu salgılamaktır (41).

Tiroid bezi boyunda, trakeanın anterior yüzünde, larinksin hemen aşağısında, krikoid kıkırdak ve suprasternal çentik arasında yer alır. Erişkin insanda yaklaşık 20 (15-25) gr ağırlığında olup, sağ ve sol olmak üzere iki lobdan ve bunları birleştiren istmustan oluşur. Tiroid superior ve inferior tiroid arterlerinin oluşturduğu zengin bir damar ağına sahiptir (42).

Tiroid bezinin mikroskopik görüntüsü, zengin bir bağ dokusu ve bu doku içerisine yerleşmiş sferik foliküllerden oluşmaktadır. Foliküllerin içi temelde tiroglobulin moleküllerinin oluşturduğu, aköz protein yapıda kolloidle doludur (43).

#### 2.1.1. Hormon Sentezi

Tiroid hormon sentezi için sağlıklı bir insanda günde yaklaşık 110-150  $\mu\text{g}$  inorganik iyoda ihtiyaç vardır ve iyodun başlıca kaynağı diyetdir (44, 45).

Tiroid hormonları tirozin amino asidlerine iyot bağlanması ile oluşurlar. Bezde en fazla sentezlenen hormon tiroksin (T4), en etkin hormonu ise triiyodotreonin (T3)' dir. Her iki hormonun yapısında da kimyasal köprülerle birbirine bağlı iki tirozin aminoasidi bulunur. İyot atomları tirozin moleküllerine iç halkada 3-5, dış halkada 3- 5' noktalarından bağlanarak sentezi tamamlarlar.

Tiroid folikül hücrelerinde hormon sentezi belirli bir polariteyi izlemektedir. Bu polarite hücrenin bazal bölgesinde başlar, apikal yöne doğru ilerler, membranın dış yüzünde sonlanır (43).

Tiroid hormonlarının sentez ve salgılanması, TSH'nın kontrolü altında birbirini izleyen dört aşamada gerçekleşir (45). Sentezin ilk aşaması iyodun hücre içine alınmasıdır. İyot hücreye difüzyonla alınır. Ancak ihtiyacın arttığı durumlarda aktif pompalar devreye girer. Enzim aktivasyonu ve adenosin trifosfat (ATP) kullanılarak transport hızlandırılır. Transportun bazal membranda Na-K-ATP'az aracılı Na transportuna bağlı olduğu saptanmıştır. Aktif transportla bezdeki iyot konsantrasyonu plazma konsantrasyonunun yaklaşık 100 katına çıkabilir. Aktif iyot transportu tiroid bezi dışında ince barsak, tükürük bezleri, deri, meme ve plasenta dokularında da görülür. Ancak en yüksek transport, her zaman tiroid bezinde gerçekleşmektedir.

İyotlu bileşiklerin folikül hücresine alınmasını takiben iyot hızla okside olur ve organik yapıya katılır. Organifiye olmamış iyot ise ekstrasellüler sıvıya geri verilir.

İyot transportu perklorat, perteknetat gibi bir değerli anyonlarla yarışmalı olarak baskılanabilir. Perklorat hücrede inorganik iyotla yer değiştirme özelliği nedeniyle, organifikasyon defektlerinin saptanmasında kullanılmaktadır. Perteknetat (99-m-TCD4) radyoaktif özelliğiyle, tiroid bezi görüntülemesinde uygulamaya girmiştir. Her iki anyonun iyot transportunu inhibe etmesi önemlidir (43).

Sentez olayında ikinci önemli aşama iyotun hızla okside olmasıdır. Oksidasyon işlemi, tiroid peroksidaz (TPO) enzimi aracılığı ile hidrojen peroksit kullanılarak meydana gelir. Okside olmuş iyot, tirozin amino asidine bağlanmaya hazır demektir. Bu olaya organifikasyon adı verilir. Tirozine bağlanan her iyot, farklı hormon formlarını oluşturur. Böylece hormon öncülleri olan monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) meydana gelir. Monoiyodotirozin (MIT) bir iyodun, diiyodotirozin (DIT) iki iyodun tirozine bağlandığını belirtir. MIT ve DIT hormonun inaktif formlarıdır.

Üçüncü aşamada, yine TPO enziminin aracılık ettiği bir reaksiyonla iyodinize olmuş tirozin amino asidlerinin eşleşmesi (coupling) gerçekleşir ve iyodotironinler oluşur. İki DİT'in birleşmesi ile T4, bir DİT ve bir MİT'in birleşmesi ile T3 meydana gelir (45).

Son aşamada serbestleşen iyodotironinler dolaşıma verilir. T3 hormonu folikülde sentezlendiği gibi, dolaşım sistemiyle ulaştığı pek çok dokuda, T4'ün metabolize olmasıyla da oluşabilir (43). Tiroidden salgılanan başlıca hormon T4'dür. T3'ün ise % 20'si tiroid bezinden salgılanırken, çoğu tiroid dışı dokularda T4'ün 5'deyodinaz enzimi ile 5'iyodunu kaybetmesi sonucu oluşmaktadır (45).

T3 ve T4 hormonlarının sentez hızı, TSH uyarısına ve peroksidaz enzimlerinin reaksiyon hızına bağlıdır. Hipofizden salgılanan TSH, tiroid foliküler hücrelerinin bazolateral membranındaki TSH reseptörlerine bağlanarak tiroid bezi üzerine etki eder (44). TSH'nın reseptörlerine bağlanması ile aktive olan adenilat siklaz ve fosfolipaz C, hücre içi sinyal yolları ile tiroid hormon sentezi ve doku gelişimini regüle eder (46).

Foliküler hücrelerde tiroid hormonlarının sentezi için tirozin amino asidi gereklidir. Amino asidler serbest halde hormon yapısına katılamazlar. Hücre içinde tiroglobulin sentezi tamamlandıktan sonra, tirozin molekülü bağlanır. İyotun aminoaside katılımı, organifikasyon ve aminoasidlerin eşleşmesi ise daha sonra gerçekleşir. Bu nedenle iyodinasyon, organifikasyon ve eşleşme tiroglobulin moleküllerinin varlığını gerektirir. Tiroid hücrelerinde sentezlenen proteinlerin % 50'si belki bu nedenle tiroglobulin molekülüne aittir (43).

Tiroglobulin, içerisindeki tirozil kalıntılarının iyotlanarak tiroid hormon sentezinin gerçekleştiği makromoleküler bir glikoproteindir. T4 ve T3 iyodotironinleri ve DİT, MİT iyodotirozinleri, tiroglobulin molekülü içinde sentezlenir ve depolanırlar. Tiroglobulin folikül hücrelerinin granüllü endoplazmik retikulumunda sentezlenir. Sentez sonrası moleküller hücrenin apikal bölgesine taşınır ve egzozitozla lümeneye verilir. Tirozil ünitelerinin iyodinasyonu ve eşleşme olayları, hiperoksidaz enziminin kataliziyle bu bölgede gerçekleşir. Hormonlar tiroglobuline kovalent bağlarla bağlıdır. Belirtilen olgunlaşmadan sonra tiroglobulinler folikül lümeninde depolanırlar (46).

Tiroglobulin moleküllerinin normal serumda çok düşük düzeylerde olması gerekir. Ölçülebilir düzeyde tiroglobulin konsantrasyonu, bazı tiroid hastalıklarında görülür. Özellikle tiroid tümörlerinde TSH düzeyindeki artışa bağlı büyük artışlar saptanabilir.

Neoplazik dokunun tümüyle çıkarılması, ameliyat sonrası serum tiroglobulin düzeyinde azalma, cerrahi uygulamanın başarısını gösterir. Tümörün yeniden büyümesi veya metastaz, tiroglobulin düzeyinin yükselmesi ile takip edilir.

Sentezi tamamlanan tiroid hormonları folikülde, çok yüksek düzeylerde depolanırlar. Öyle ki depo hormonuyla vücut 2-3 ay kadar, yeni hormon sentezi yapılmaksızın kendini idare eder. Bu nedenle sentezin durması halinde bile, yetersizlik belirtileri ancak birkaç ay sonra ortaya çıkar. Bu durum tiroglobulin moleküllerinin hormonu koruyucu etkisiyle de açıklanabilir (43).

### **2.1.2. Tiroid Hormonlarının Transportu ve Metabolizması**

Sağlıklı bir erişkinde tiroid bezinden salgılanan T4 miktarı 80 ng/gün, T3 ise 6 ng/gündür. T4'ün tamamı tiroidden salgılanırken T3'ün sadece %20'si tiroidden salgılanır. Günlük yapımın yaklaşık %80'i T4'ün periferik dokularda 5' monodeiyodasyonu ile meydana gelir (45). T4'ün T3'e dönüşümü deiyodinaz enzimleri aracılığıyla, öncelikle karaciğer ve böbrekte gerçekleşir. Deiyodinasyon tirozinin 5' bölgesinde gerçekleştiğinde T4'den oluşan T3 hormonu aktiftir. Oysa deiyodinasyon içi halkanın 5. atomunda oluyorsa metabolit inaktif (r-T3) reverse triiyodotironin ortaya çıkmaktadır (43).

Tiroid hormonları deiyodinasyon yoluyla her aşamada bir iyot kaybederek iyotsuz tironin çekirdeğine dönüşürler. Deiyodinasyon yolu T4 ve T3 yıkımının % 70'inden sorumludur (45, 46). Hipertiroidide bu durum, tiroid içinde ve plazmada T3/T4 oranının yükselmesine neden olur. Erken dönem tiroid yetersizliğinde ve iyot eksikliğinde T4 yapımı azalır, T3 yapımı ve plazma T3/T4 oranı artar. T4'ün yaklaşık %40'ı ise iç halkadaki bir iyodun uzaklaştırılması (5' monodeiyodinasyon) ile inaktif reverse T3 (rT3)'e dönüşür. T3'ün yapımını azaltan durumlar rT3'ün artmasına yol açar. Bu nedenle dolaşımdaki T3 konsantrasyonu, endokrin bezin aktivitesi dışında 5'-deiyodinaz enzimlerinin de aktivitesini göstermektedir (46).

Tiroid hormonlarının deiyodinasyonunu katalize eden 3 tip 5' deiyodinaz enzimi vardır: Tip I deiyodinaz en sık görülür ve başlıca karaciğer, böbrek ve daha az olarak tiroid, iskelet ve kalb kasında bulunur. En önemli fonksiyonu plazmaya T3 sağlamaktır. Tip I deiyodinaz tirotoksikozda yükselirken, aktivitesi propiltiourasil tarafından önlenir.

Tip II deiyodinaz en çok beyin ve hipofizde bulunur ve santral sinir sisteminde sabit bir hücre içi T3 düzeyi sağlar. Tip III deiyodinaz plasentanın korionik membranlarında, santral sinir sistemindeki glial hücrelerde ve fetal dokularda bulunur ve buralarda T4'ü reverse T3 (rT3; 3,3',5'-triiodotironin)'e, T3'ü 3,3'-diiodotironin (3,3'-T2)'e çevirerek inaktive eder.

Tip II deiyodinaz tiroid hormonlarının eksikliğinde artarken, açlık, sistemik hastalık, akut travma gibi durumlarda ve PTU, propranolol, amiodaron, glukokortikoid gibi ilaçların kullanımında azalır. Hem T4 hem T3, Tip II ve Tip III deiyodinaz yoluyla geri dönüşümsüz olarak deiyodinize olabilir. T4'ün % 40'ı, T3'ün neredeyse tamamı bu yolla inaktive olur. Bu nedenle, deiyodinazlar tiroid hormonlarının etkilerini artırma ve sonlandırma kapasitesine sahiptirler ve tiroid hormon metabolizmasında önemli rol alırlar (47).

T4 ve T3 metabolizmasındaki diğer önemli bir yol, karaciğerde glukuronat ve sülfat ile konjugasyonudur (45, 48). Konjugatlar deiyodinasyona uğrarlar veya safroya itrah edilirler. Bu bileşikler enterohepatik dolaşıma girerler, ancak geri emilimleri tam değildir ve feçes yoluyla atılırlar. T4, T3 ve metabolitlerinin feçes yoluyla atılması T4 yıkımının % 20'sini oluşturur. T4 ve T3'ün yaklaşık % 20'si ise, yan zincirinin oksidatif deaminasyon ve dekarboksilasyonu ile tetraiyodo ve triiyodo-tiroasetik asit haline metabolize olur (45).

Tiroid hormonları kana verildikten hemen sonra özel taşıyıcı proteinlere bağlanırlar. Tiroid hormonlarının proteinlere bağlanması dolaşımdaki hormon miktarının yüksek tutulmasını, hormonların böbrekler ile kaybının azalmasını ve hedef organlarda tiroid hormonlarının homojen dağılımını sağlar (47).

Tiroid hormonlarının bağlandıkları proteinler üç tiptir; tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), transtiretin [eski ismi tiroksin bağlayıcı prealbumin (TBPA)] ve serum albümini (SA). Bu proteinlerin tümü karaciğerde yapılmaktadır (Tablo I).

<b>Tablo 1. Serum Tironin bağlayıcı proteinleri</b>			
Proteinler	Mol ağırlığı	Plazma konsantrasyonu	T4 kapasitesi
TBG	60.000	2 mg/dl	20 mg/dl
Transtiretin (TBPA)	50.000	25 ng/dl	250 mg/dl
Albümin	69.000	49 g/dl	Yüksek

Plazma TBG konsantrasyonu düşük olsa da tiroid hormonlarına afinitesi yüksek olduğundan T3 ve T4'ün yaklaşık % 75-80'ini bağlar. Buna karşılık albüminin afinitesi düşüktür fakat yüksek plazma konsantrasyonu nedeniyle T4'ün % 5-10'unu, T3'ün % 25-30'unu bağlar. Transtiretin T4'ün % 15-20'sini taşıırken, bağladığı T3 miktarı ihmal edilecek düzeyde çok azdır. T3'ün TBG'ye bağlanması T4'e göre 10-20 kat daha zayıftır; bu T3'ün etkisinin hızlı başlaması ve çabuk ortadan kalkmasını açıklar.

Dolaşımdaki T4'ün % 0,03'ü ve T3'ün % 0,3'ü proteinlere bağlı olmayan serbest ve dokular tarafından kullanılabilen aktif fraksiyondur (44-46).

Bağlı hormonun dolaşımdaki yarı ömrü T4 için 1 hafta, T3 için 1-3 gün olarak belirlenmiştir. TBG'nin T4'e karşı yüksek afinitesi T4'ün ekstrasellüler sıvı kompartmanlarına dağılımını sağlar. T4'ün dağılım hacmi yaklaşık 10 L'dir. T4'ün serumdaki normal konsantrasyonu 8 mg/ml, tiroid dışı havuzdaki miktarı ise yaklaşık 800 mg'dir. Böylece T4'ün bir günde, dağılım hacmi içindeki klirens oranı 80 mg kadardır. Bu değer günlük T4 üretim hızına eşit sayılır (Tablo 2).

<b>Tablo 2. Tiroksin ve metabolitlerin plazma konsantrasyonu, yapım ve klirens hızı</b>			
İyodotironin	Plazma konsantrasyonu (mg/dl)	Metabolik klirens hızı (L/gün)	Yapım hızı (mg/gün)
T4	8.000	1	80
T3	100	25	25
r-T3	30	100	30

TBG'nin T3'e afinitesindeki düşüklük hormonun daha büyük hacimde (40 L) dağılımını kolaylaştırır. Günlük döngü (turn-over) hızı T4'e oranla % 60'dır. Bu nedenle T3 öncelikle intrasellüler bir hormon olarak kabul edilmektedir. Tablo 2'de görüldüğü gibi T3'ün günlük yapım hızı 25 mg, metabolik klirens hızı 25 L/gündür. Oysa r-T3 klirensi çok hızlıdır (100 L/gün).

Özetle tiroid hormonlarının taşınmasında ana taşıyıcı TBG'dir. TBPA, T3'ü taşımaz, T4'ü taşıması % 20 oranındadır. Albümin ise kandaki total T4'ün sadece % 10'unu taşır. Transport olayı proteinin hormona afinitesiyle ilgili kinetik parametrelerle belirlenir. Plazmada serbest T4 düzeyi hormon aktivitesi, TBG konsantrasyonu ise T4 salgısı hakkında bilgi verir.

Bağlayıcı proteinlerin tiroid hormonlarına afinitesi özellikle T4 yönündedir. Bu nedenle tiroksinin hücrelere geçiş hızı yavaştır. Kandaki tiroksinin yarısı, yaklaşık 6 günde proteinlerden serbestleşir. Oysa T3'ün serbestleşmesi ve girişi yaklaşık bir gün içinde tamamlanır. Çünkü bağlayıcı proteinlerin T3'e afinitesi düşüktür.

Tiroid hormonları, hücre membranlarını geçerek sitoplazmaya katıldıklarında hücre proteinlerine bağlanır. Bağlanma olayı kandaki gibi T4'e karşı yüksek, T3'e karşı düşük orandadır. T3'ün hücredeki etkisi T4'e oranla yaklaşık dört kat daha hızlıdır. Hormonların hücre içi etkisi reseptörler aracılığıyla olur. Reseptöre bağlanma % 90 oranında T3, % 10 oranında T4'e aittir. Deiyodinasyon olayı reseptöre bağlanma aşamasında gerçekleşir. Bu nedenle hücredeki T4'ün T3'e dönüşümü sayesinde, T3 düzeyi arttırılabilir (43).

Tiroid bezinin asıl ürünü olan T4, daha potent olan T3 için bir prohormon olarak düşünülebilir. T4'ün etkili olabilmesi için deiyodinazlarla T3'e dönüşmesi gerekmektedir. Günlük oluşan T3'ün yaklaşık % 80'i T4'ün monodeiodinasyonu sonucu meydana gelmektedir. T3'ün nükleer T3 reseptörlerine bağlanma afinitesi daha fazla olduğundan biyolojik olarak daha aktiftir (47).

Tiroid hormonlarının bir kısım etkileri, mitokondrium veya plazma membranı ve endoplazmik retikulum düzeyinde gerçekleşir. Ancak asıl etkilerini tiroid hormon reseptörlerine (TR) bağlanarak gösterirler (45). Nükleer hormon reseptör ailesinin üyesi olan bu reseptörler alfa ve beta olmak üzere iki izoform halinde bulunurlar (160). Bu reseptörlerin konsantrasyonları farklı dokularda değişiklik gösterir. **TR alfa** özellikle beyin, böbrek, kalp, gonadlar ve kasda eksprese edilirken, **TR beta** karaciğerde ve negatif

feedback mekanizmasının çalışmasını sağlayacak şekilde hipofiz bezinde eksprese edilirler. Kalp kasında her iki reseptör de vardır. Tiroid hormonları her iki reseptöre de benzer afinite ile bağlanırlar fakat T3'ün iki reseptöre afinitesi de T4'ün yaklaşık 10-15 katıdır.

Sadece tiroid hormonlarının serbest kısımları dokulara ulaştığından metabolik durum, plazmadaki total hormon konsantrasyonlarından ziyade serbest hormon düzeyleriyle korelasyon gösterir (44). Tiroid hormonları büyüme, gelişme ve metabolizma gibi birçok hücrel ve fizyolojik aktivitenin düzenlenmesinde rol alırlar. Özellikle fetal dönemde ve erken çocuklukta olmak üzere erişkin yaşa gelene kadar mental ve fiziksel gelişim üzerinde önemli etkileri vardır. Erişkinde tiroid hormonlarının esas etkileri oksijen kullanımı, protein, karbonhidrat, lipid ve vitamin metabolizması üzerinedir (49).

### **2.1.3. Tiroid Fonksiyonlarının Düzenlenmesi**

Vücutta metabolik olayların devamı için, tiroid hormonlarının kontrollü olarak salgılanması gerekir. Tiroid fonksiyonları hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı ve tiroid içi otheregulasyon mekanizmaları ile düzenlenir (44, 46). Bunun dışında limbik sistem aracılı hipotalamik uyarılar, hipofiz bezindeki nörohumoral değişimler, atmosferik ısı değişimleri gibi çevresel faktörler ve tiroid hormonlarının salgılanmasında etkili faktörler tiroid fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol alabilir.

Tiroid bezinde hormon sentezlenmesi, depolanması ve salgılanması hipotalamus-hipofiz-tiroid bezi ekseninde sıkı kontrol altındadır. Hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler peptiderjik nöronlarında yapılan tiroid releasing hormon (TRH), ön hipofizdeki tirotrop hücrelere etki ederek TSH salgılanmasını ayarlar. TRH, TSH sentezini hem transkripsiyon hem de translasyon düzeyinde artırır. TRH, TSH'ın yalnız sentezini değil aynı zamanda glikolizasyonunu da düzenleyerek biyoaktif TSH oluşmasına katkıda bulunur. Tiroid hormonları, TRH üzerine negatif feedback etki gösterirler. TSH salgılanmasının ayarlanmasında TRH ve tiroid hormonları başlıca düzenleyici faktörler olmasına rağmen somatostatin, dopamin ve farmakolojik dozlarda glukokortikoidler de TRH'ya TSH cevabını etkilerler (45).

TSH, ön hipofiz tirotrop hücrelerinden salgılanan 28.000 mol ağırlığında glikoprotein yapıda bir hormondur. TSH, tiroid folikül hücrelerinde bulunan ve G-protein reseptör ailesinin bir üyesi olan TSH reseptörüne bağlanır ve adenilat siklaz aracılığı ile



tiroid fonksiyonlarını uyarır. Bu nedenle, tiroid bezinin gelişme ve vaskülarizasyonundan sorumlu en önemli hormon TSH'dır. TSH başlıca iyodun taşınması, organifikasyonu, tiroglobulinin folikül lümenine ekzositozu, kolloidin endositozu, lizozom olgunlaşması ve tiroid hormon sekresyonunu etkiler ve uzun sürede tiroid hiperplazisi ve büyümesine yol açar (45).

#### **2.1.4. Tiroid Bezinde Otoregülasyon**

Tiroid hormonlarının sentez ve salgısında temel düzenleyici hormon TSH'dır. Bunun yanında tiroid fonksiyonlarının düzenlenmesinde tiroid içi mekanizmalar (otoregülasyon) da önemli rol oynar. Tiroid içi organik iyot miktarı ile iyodun tiroide transportu arasında tersine bir ilişki vardır. Tiroiddeki organik iyot miktarı artan iyot alımına bifazik cevap verir; başlangıçta artar, daha sonra azalır. İyot alımının artmasıyla organik iyot miktarındaki azalma Wolff-Chaikoff etkisi olarak bilinir ve tiroid içinde yeterli inorganik iyot birikimine bağlıdır. Sentezin baskılanması, bezin iyot etkisinden kaçışı gibi düşünülebilir. Tiroid bezindeki iyot miktarı TSH'a karşı duyarlılığı da düzenler. İyot azlığında bezin TSH'a karşı duyarlılığı yüksektir. Bu şartlarda TSH tiroid bezinde morfolojik değişimler yaparak bezin gelişmesini ve büyümesini sağlar.

Farmokolojik dozlarda iyot kullanılmasının en önemli klinik etkisi hormon salgılanmasını azaltmasıdır. İyodun bu etkisinden ciddi tirotoksikozun tedavisinde faydalanılmaktadır (45).

#### **2.1.5. TSH Salgısını Düzenleyici Etkiler**

TSH salgısının düzenlenmesi TRH, somatostatin, tiroid hormonları, katekolaminler ve dopamin tarafından sağlanmaktadır. Hipotalamik hormonlardan TRH uyarıcı, somatostatin baskılayıcı özellikleriyle TSH salgısını dengelerler.

Tiroid bezini innerve eden servikal sempatik trunkus, iyot metabolizmasını doğrudan etkileyerek hormon yapımını değiştirebilir. Katekolaminler adenilsiklazı aktive ederek TSH'nın etkisini kolaylaştırırlar. Serotonin tiroid hormonlarının sentezinde stimulan etki oluşturur. Tiroid bezinde belki bu nedenle, serotonin içeren mast hücreleri sayıca çok fazladır. Katekolaminlerin TSH salgısı üzerindeki etkisi norepinefrin (NE) için uyarıcı, dopamin için ise baskılayıcı yönde bulunmuştur (43).

TRH uyarısıyla artan TSH salgısı hipofiz bezinde dopamin konsantrasyonu yükseldikçe azalır. Benzer şekilde TSH uyarısıyla artan tiroid hormonları (özellikle T3) negatif geri bildirim kuralıyla TSH salgısını baskılar. Bu noktada ilginç olan hipofiz dolaşımında bulunan dopamininde T3 hormonuyla kontrol edilmesidir. Son yıllarda yapılan araştırmalardan TSH salgısının lokal olarak dopaminin kontrolü altında olduğu sonucu çıkarılabilir. Ancak sentez ve salgısının temel inhibitörü T3 hormonudur. Tiroid hormonları TSH'nın kontrolü altındadır. Tiroid hormonları kanda yükseldikçe TSH salgısı baskılanır ve hormonun aşırı salgılanması engellenir. Hipofiz bezinde aktif 5' deiyodinaz enzimi, hipofiz dolaşımındaki T4 hormonunu T3'e çevirmektedir. Hipofizer dolaşımında T3 konsantrasyonu yükseldikçe TSH salgısı baskılanmaktadır. Bu görüşe göre, TSH baskılanmasından birinci derecede sorumlu hormon T3'dür.

Özetle, TSH salgısının baskılanmasında üç önemli nokta vardır.

- Tiroid bezinden salgılanan T4 miktarı
- Periferde T4'den oluşan T3 miktarı
- Hipofizde T4' ün T3'e dönüşüm hızı

Her ne kadar TSH tiroid bezinin gelişimi ve işlevini etkileyen başlıca hormon ise de tiroid bezinde farklı gelişme faktörleri de tiroid sentezini etkilemektedir. Bunlar arasında IGF-1, EGF (epidermal büyüme faktörü), TGF-beta (transforme edici büyüme faktörü), endotelinler ve sitokinler bulunmaktadır. Örneğin akromegalide yükselmiş olan IGF-1'in guatr oluşumunda rolü vardır (43).

### **2.1.6. İyot Metabolizması**

Normal sağlıklı bir insanın günlük iyot ihtiyacı ortalama 110-150 microgram/gün'dür. İyot barsaklardan emildikten sonra tiroid ve böbrekler yoluyla temizlenir. Tiroid bezinde bulunan iyot miktarı tüm vücut iyodunun %90 (8000 mg)'dır. Organik yapıya katılmayan iyot kana geri verilir. Ekstrasellüler sıvıda bulunan iyot 250 mg, plazmadaki iyot ise 1-1,5 mg/dl'dir. İyot dengesi idrardaki konsantrasyonla izlenebilir. Böbrekten atılım yaklaşık 500 mg/gün olmalıdır. Günlük atılım 1000 mg'dan fazla olduğunda, iyot fazlalığından söz edilebilir. Diyetle alınan iyot miktarı günde 60mg'dan daha az olursa guatr oluşumu kaçınılmazdır (50, 51-53).

## 2.2. TİROİD HASTALIKLARINDA LABORATUVAR

### 2.2. 1. Laboratuvar Testleri

Total T3 (T3), Total T4 (T4), Serbest T3 (FT3), Serbest T4 (FT4) ve TSH serumda ölçülebilen tiroid hormonlarıdır. Serbest formlar, tiroid fonksiyonunu yansıtan kandaki hormon fraksiyonudur. Bunların ölçümü doğrudan tiroid fonksiyonunu yansıtacaktır. TBG-ilaç etkileşimi T3 ve T4 değerlerinde değişiklik yapabilecekken, FT3 ve FT4 değerleri etkilenmeyecektir (54).

TSH ise bize negatif feedback etki ile tiroid fonksiyonunu yansıtacaktır. Yani TSH normalden düşük ise FT3 ve FT4 yüksek olacak; TSH normalden yükseğe FT3 ve FT4 normalden düşük olacaktır. Ancak TSH ölçümünün ultrasensitif, yani 3. jenerasyon TSH olması gerekir. Son zamanlarda ki hemen bütün ticari kitler bu özelliği taşımaktadır. TSH ile tiroid hormonları arasındaki bu negatif ilişki bazı durumlarda bozulur. FT3 ve FT4 düşük olduğu halde TSH'nin artmaması, santral hipotiroidi de (hipofizer ve hipotalamik hipotiroidi) görülürken; FT3 ve FT4 artmış olmasına rağmen TSH 'nında yüksekliği hipofiz TSH-adenomları ve tiroid hormonuna rezistans durumunda görülür. Birincisinde hastada hipertiroidi vardır, ikincisinde ise kişi ötiroid veya hafif hipotiroiddir. FT3 ve FT4'ün normal, ancak TSH'nin patolojik düzeyde olduğu diğer iki durumda subklinik tirotoksikoz ve subklinik primer hipotiroididir. Subklinik tirotoksikoz, tirotoksikozun en hafif şeklidir. TSH normalin alt sınırından düşük, FT3 ve FT4 serum düzeyleri normaldir. FT3 ve FT4 normal TSH ılımlı olarak normalin üst sınırını aşmış ise bu durum subklinik hipotiroididir. Primer hipotiroidinin en hafif şeklidir (55, 56).

Tiroid glandı, otoimmün hastalıkların sık görüldüğü organlardan birisidir. Bu nedenle tiroid otoantikörleri ayırıcı tanıda çok önemlidir. Anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) kabaca antimikrozomal antikorla aynı anlamı taşır. Yüksekliğinde tiroitlerin patolojik apoptozunda yol göstericidir. Otoimmün hücre yıkılmasında önemlidir. Başta Hashimoto hastalığı olmak üzere, Graves hastalığı, sessiz tiroidit ve post partum tiroiditte kandaki düzeyi artar. Anti-tiroglobulin (Anti-TG) antikor ise daha nonspesifiktir. Otoimmün tiroid hastalıklarında artar, ancak diğer tiroid patolojilerinde de nonspesifik olarak daha düşük titrelerde (kolloid guatr, De Quervain hastalığı) yükselebilir. TSH-reseptör-Ab (TRAb), stimulan ve blokan özellikte olabilir. İkinci jenerasyon stimulan TRAb'lar doğrudan ölçülebilmektedirler. TRAb'ın Graves'deki yükselme oranı % 90 üzerindedir. Kanda T3 ve

T4'e karşı dolaşan antikolar da oluşabilmektedir. Ancak bunların rutin ölçümü yapılmamaktadır (56, 57).

TG'nin periyodik ölçümleri, differansiye tiroid kanserlerinde, hastalık veya metastaz takibinde marker olarak kullanılmaktadır (56, 58).

### 2.2.2. Görüntüsel Yöntemler

Ultrason (USG) görüntülemesi, tiroid patolojilerinde doppler USG olarak uygulanmalıdır. USG ile tiroid gelişme kusuru, ektopike tiroid dokusu, tiroid ölçüleri ve volümü, tiroid morfolojisi (hipoeko, izoeko, hiperekoik tiroid), nodül tanısı, nodüler guatlarda nodüllerin sayı, çap ve ekojeniteleri, vaskülarite özellikleri (avasküler, internal vasküler, periferik vasküler), çevre halosu özellikleri (halolu, halosuz, halosu düzenli, düzensiz) saptanabilir. Ultrasonla nodül çapı "mm" düzeyinde ölçülebilir. Periyodik kontroller ile nodülün büyüüp büyümediği kontrol edilir (59). İnce iğne aspirasyon biyopsilerinin USG eşliğinde yapılması başarı oranını artırmaktadır. Yaygın hipokojenite ve/veya heterojen eko dağılımı genelde tiroiditleri düşündürmektedir (56, 60).

Manyetik rezonans (MR) ve Bilgisayarlı tomografi (BT) intratorasik guatlarda, intratorasik büyümenin değerlendirilmesinde, daha geniş şekilde de tiroid kanserlerinde lokal yayılmanın belirlenmesinde ve metastaz araştırılmasında kullanılır.

Sintigrafik yöntemler, tiroid uptake ölçümü ve görüntü amacıyla uygulanırlar. Uptake doğrudan iyod-131 (I-131) verilerek yapılabileceği gibi, tiroid sintigrafisi uygulamasında gamma-keamera ile de rölatif uptake olarak saptanabilir.

Uptake ölçümü tirotoksikozların ayırıcı tanısında ve hipertiroidi radyoiyod tedavi dozu hesaplamasında önemlidir. Teknesyum 99 (Tec-99)'lu tiroid sintigrafisi en sık uygulanan sintigrafik yöntemdir. Iyod-123'te kullanılabilir. Tiroid sintigrafisinin başarılı ve kaliteli olabilmesi için iyod içeren ilaçların 1-2 ay önceden, L-Tiroksin kullanmakta ise 4 hafta önce kesilmesi gereklidir. Tiroidin büyüklüğü, aktivite dağılım özelliği (diffüz heterojen) ve 10-15 mm'den büyük nodüllerin fonksiyonu (hiperaktif, normoaktif, hipoaktif) ölçülebilir. 10 mm'den küçük nodüller genelde sintigrafik olarak görüntülenemez. I-131 tüm vücut tarama, differansiye tiroid kanserlerinde metastaz araştırılmasında uygulanmaktadır. Dimerkaptö süksinik asit (DMSA), thalium-201, kemik

sintigrafisi, tec-tüm vücut sintigrafisi ve tec- Metoksi izobütil izonitrit (MIBI) yine kanserlerde kullanılmaktadır (61).

Tiroid biyopsisi, İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB) ve true cut koparma biyopsisi olmak üzere 2 şekilde uygulanabilir. True-cut, 7-8 cm'lik ince true-cut iğneleri ile yapılır ve deneyim gerektirir. Büyük tiroidlerde bez eksenine paralel yönde uygulanır ve histopatolojik materyal vermesi bakımından önemlidir. Ancak günümüzde pek uygulanmamaktadır. Buna karşın İİAB nodül değerlendirmesinde bazende diffüz tiroid büyümesinde (tiroiditler) yaygın olarak kullanılmaktadır. 22-g iğne ve 10 ml injektörle yapılır. Ultrason eşliğinde yapılması başarı oranını artıracaktır. 8-10 mm'den küçük nodüllerde, ultrason eşliğinde bile uygulamak güçtür. Aspirasyon esnasında nodül dışına kaçarak nodül dışından örnek alma olasılığı yüksektir, kanser taramasında yalancı negatiflik olasıdır. Diğer taraftan multinodüler guatrlarda da, çok sayıda nodül varsa tüm nodüllerden alınamayacağı için tanı oranı düşecektir. Aspirasyon materyalinin sitolojik değerlendirilmesi deneyimli bir sitolog tarafından yapılmalıdır. Başarılı sitolojik değerlendirme yapılabilmesi için her birinde 15-20 tiroisit içeren en az 6 küme olmalıdır. Yayınlarda yetersiz materyal % 7-25 arasında bildirilmiştir. Bu durumda 3-4 hafta sonra rebiyopsi yapılır. % 10-25 oranında şüpheli veya sellüler sitoloji bildirilmiştir. Bunların % 35- 60'ında cerrahi sonucu tümör (foliküler adenom veya kanser) olduğu belirlenmiştir. Yalancı negatiflik % 10-15, yalancı pozitiflik ise % 2-10 olarak bildirilmiştir (56, 60).

### 2.3. HİPOTİROİDİZM

Hipotiroidizm, tiroid hormonlarının eksikliği veya nadiren etkisizliği sonucu meydana gelen ve metabolik aktivitenin yavaşlamasıyla sonuçlanan klinik bir sendromdur. Ortaya çıktığı yaşa ve tiroid hormonlarının eksiklik veya etkisizlik derecesine bağlı olarak özellikler gösterir. Erişkinlerde hipotiroidizm organizmadaki olayların genel bir yavaşlamasına sebep olmanın yanı sıra, hücreler arası mesafelerde özellikle deri ve kanda glikozaminoglikanların birikimi ile karakterizedir. Bu klinik tablo miksödem olarak isimlendirilir. Erişkinlerde hipotiroidizmin belirti ve bulguları tedavi ile büyük oranda geri döner (43).

### 2.3. 1. Prevalans

Birçok yapısal veya fonksiyonel bozukluk tiroid hormonlarının yapımını azaltarak hipotiroidizme yol açar. Hipotiroidizm kadınlarda erkeklerden daha fazla görülür ve yaşla birlikte sıklığında artış görülür. Hipotiroidizmin prevalansı % 0.1-1.8, subklinik hipotiroidizmin prevalansı ise % 2.5 -10 arasında bulunmuştur (45). Subklinik hipotiroidizm prevalansının 60 yaş üstü kadınlarda % 10'u bulunduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (62).

Primer hipotiroidizm tüm vakaların % 90-95'ini oluştururken geriye kalanları hipofizer, hipotalamik ve tiroid hormonuna periferik direnç sonucu gelişen hipotiroidi vakaları oluşturmaktadır. Hipotiroidizmin nedenlerinin sıklığı diyetdeki iyot ve guatrojen alımı gibi coğrafik ve çevresel faktörlere, toplumun kalıtsal özelliklerine ve yaş dağılımına (çocuk veya erişkin) göre değişkenlik gösterir. Erişkinlerde hipotiroidinin en sık nedeni Hashimoto tiroiditidir (63). Bunun dışındaki hipotiroidi nedenleri tablo 3 'te gösterilmiştir.

#### ***Tablo 3. Hipotiroidizmin Sebepleri (64)***

##### **1. Primer hipotiroidizm**

###### **a. Primer atrofik hipotiroidizm (tiropirivik hipotiroidizm)**

. Primer idiyopatik hipotiroidizm (muhtemelen Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığının son dönemi)

. I131 tedavisi, cerrahi tiroidektomi ve eksternal ışınlama ile ablasyon

. Sporadik tiroid agenezisi veya displazisi

. Endemik kretinizm (guatrsız tipe daha az rastlanır)

. TSH'a cevapsızlık

###### **b. Guatrlı hipotiroidizm**

. Hashimoto (kronik lenfositik) tiroiditi

. Riedel struma

. Endemik iyot noksanlığı

. İyodun sebebiyet verdiği hipotiroidizm

. Antitiroid ajanlar (tionamidler, tioüreler, paraaminosalisilik asit, siyanoglukozidler, sulfonamidler, fenilbutazon, bitkisel guatrojenler)

. Hormon yapımında kalıtsal defektler

. Amiloidoz, sistinozis, sarkoidoz, hemokromatozis, skleroderma

## 2. Geçici hipotiroidizm

a. Uzun süreli tiroid hormon tedavisinin bırakılması

b. Toksik adenomun çıkarılması, Graves hastalığının I131 tedavisi veya cerrahi tiroidektomi

c. Subakut tiroidit

d. Sessiz tiroidit

e. TSH reseptörünü bloke eden antikorların plasental geçişine bağlı neonatal hipotiroidizm

## 3. Tüketim (consumption) hipotiroidizmi

## 4. Santral hipotiroidizm

a. Hipofizer (sekonder) .Panhipopittuitarizm, İzole TSH noksanlığı

b. Hipotalamik (tersiyer) .Doğumsal, Enfeksiyon, İnfiltrasyon

## 5. Tiroid hormonlarına genel doku duyarsızlığı

---

Genç yaşlarda hashimoto tiroiditi guatrla birliktelik gösterebilirken, daha ileri yaşlarda tiroid bezi immünolojik olaylarla total olarak tahrip olabilir ve hastalık için tek önemli değer antiperoksidaz (antiTPO) antikorlarının ısrarla pozitif olmasıdır. Benzer şekilde Graves hastalarının son döneminde de hipotiroidizm gelişebilir. I131 verilmesi veya subtotal tiroidektomi gibi tedavilerde bu olayı hızlandırır. Otoimmün hastalığın etkilediği tiroid bezi aşırı iyot alımına (iyot içeren öksürük preparasyonları, antiaritmik ilaç amiodaron gibi) veya iyot içeren radyokontrast ajanların uygulanmasına özellikle duyarlıdırlar. Böyle vakalarda aşırı iyot miktarı tiroid hormon sentezini bloke ederek hipotiroidizm oluşturabilir. Genellikle normal bez iyodun bloke edici etkisinde kaçış

mekanizmalarına sahiptir. Bu tip bir hipotiroidizm iyodun kesilmesiyle geçici olarak düzelebilirse de, altta yatan otoimmün hastalık ilerleyeceğinden zamanla kalıcı hipotiroidizm meydana gelebilir. Hipotiroidizm subakut tiroiditin geç döneminde oluşabilir. Genellikle geçicidir, ancak hastaların % 10'unda kalıcı hale gelir. Mutat olarak geçici hipotiroidizme neden olan sessiz tiroidit ve bunun bir varyantı olan postpartum tiroidit vakalarının bir kısmında kalıcı hipotiroidizm görülür.

İyot eksikliği özellikle gelişmekte olan ülkelerde hipotiroidizm sebebi olabilir. Sofra tuzlarına 1999 yılından itibaren iyot eklendiği ülkemizde iyot eksikliğine bağlı hipotiroidizmin azalması beklenir. İyot alımından başka hipotiroidizmin en sık rastlanılan farmakolojik sebepleri lityum karbonat ve amiodaron kullanımındır. Hipotiroidizm sebebi olarak hipofizer ve hipotalamik hipotiroidizm oldukça nadir olup, genellikle hipofizer yetersizliğin diğer belirti ve bulguları ile birliktelik gösterir (65, 66, 67).

### **2.3.2. Patogenez**

Tiroid hormon eksikliği vücuttaki her dokuyu etkilediğinden çeşitli sistemlere ait belirti ve bulgular vardır. Patolojik olarak en dikkati çeken bulgu interstisyel dokularda glikozaminoglikanların özellikle de hyaluronik asidin birikmesidir. Bu hidrofilik maddenin birikimi ve albümine karşı artan kapiller geçirgenlik özellikle deri, kalp kası ve iskelet çizgili kasında belirgin olan interstisyel ödemin sebebidir. Glikozaminoglikanların birikimi tiroid hormon seviyelerindeki azalma sebebiyle bu maddelerin azalmış yıkımına bağlıdır (65).

### **2.3.3. Klinik Belirti ve Bulgular:**

Hipotiroidi bulgu ve belirtileri tiroid hormon eksikliğinin gelişme hızına, şiddetine ve ortaya çıktığı yaşa göre değişir. Genellikle tiroid hormon eksikliği yavaş geliştiğinden hipotiroidi sinsi ve yavaş bir başlangıç gösterir. İlk değişiklikler çok belirgin olmayıp yorgunluk, soğuk intoleransı, kabızlık gibi nonspesifiktir ve oldukça iyi tolere edilirler. Buna karşılık tiroidektomi sonrası tiroid hormon replasmanı alan hastalarda ilacın tetkik veya I-131 ablasyon tedavisi için ani kesilmesi gibi durumlarda akut hipotiroidi gelişir; bu durumda şikayetler fazladır ve daha az tolere edilir.



Hipotiroidinin klinik belirtilerine ek olarak tiroid dışı bir hastalığın belirtileride eşlik edebilir. Hipotiroidi hipotalamo-hipofizer bir hastalık sonucu gelişmiş ise birlikte bulunan hipogonadizm, adrenal yetmezlik veya hipotalamo-hipofizer bölge lezyonlarına ait nörolojik belirtiler hipotiroidizmi gölgeleyebilir. Ayrıca Graves hastalığını takiben veya tedavi sonucu hipotiroidi gelişebilir ve devam eden Graves oftalmopatisi tabloyu karıştırabilir (46).

Tiroid hormonları değişik metabolik durumları etkilediğinden, hipotiroidi değişik organ ve sistemlerde eksiklik veya etkisizlik derecesine göre değişik bulgu ve belirtilerle seyrederek. Hipotiroidizmin ana klinik özellikleri Tablo 4'de özetlenmiştir. Erişkinlerde hipotiroidizmin sık rastlanılan özellikleri arasında kolay yorulma, halsizlik, üşüme, kilo alma, kabızlık, menstruasyon düzensizlikleri ve kas krampları vardır. Fizik muayene bulguları ise deride solukluk, kabalık ve kuruluk, yüz ve ellerde şişlik, ses kısıklığı ve tendon reflekslerinde yavaşlama şeklindedir. Erişkinde hipotiroidizm semptom ve bulguları genellikle hafif ve nonspesiftir. Çoğu hasta ötiroidizm sağlandıktan sonra önceki şikayetlerinin farkına varırlar. Cilt kuruluğu, vücut tüylerinde ve saçlarda azalma, hafıza güçlükleri gibi nonspesifik belirtiler hipotiroidizm olmaksızın da yaşlanma sürecinde görülebildiği için özellikle yaşlı hastalara tanı konulması zor olabilir. Hastalık ilerledikçe tipik bulguları ile miksödem tablosu gelişebilir.

#### **Tablo 4. Hipotiroidizm semptom ve belirtileri**

##### Semptomlar

- Yorgunluk, halsizlik
- Deride kuruluk, saç dökülmesi, terlemede azalma
- Üşüme hissi, soğuğa tahammülsüzlük
- Konsantrasyon güçlüğü, hafızada zayıflık
- Kabızlık, iştah azalması, kilo alımı
- Çarpıntı, nefes darlığı, ses kalınlaşması
- Paresteziler, menoraji

##### Belirtiler

- Kuru, kaba cilt
- Bradikardi
- Ekstremitelerde soğukluk
- Yüz, eller ve ayaklarda ödem, apatik bakış

- Saçlarda kalınlaşma ve saç dökülmesi
- Tendon reflekslerinde yavaşlama
- Karpal tünel sendromu
- Seröz kavite efüzyonları

Deri ve diğer dokularda hyaluronik asit birikimi sonucu ödem meydana gelebilir ve böylece miksödem tablosu oluşabilir. Ödem karakteristik olarak gode bırakmaz. Gözler, el ve ayak sırtında ve supraklaviküler çukurlarda belirgindir. Ödem dolayısıyla dil büyür, farinks ve larinksin mukoz membranları kalınlaşır. Ayrıca, vazokonstriksiyon sonucunda deri soluk ve soğuktur. Hiperkarotenemi deriye sarımsı bir renk verir (özellikle ayak tabanları ve avuç içleri). Ter ve yağ bezlerinin salgılarının azalması derideki kuruluk ve kabalığın sebebidir. Yara iyileşmesi gecikir. Kapiller fragilite artmasına bağlı kolay morarma olur. Saçlar ve diğer vücut kılları kurudur ve kolay kırılır, parlaklıklarını kaybetmişlerdir ve kolay dökülürler. Kaşların temporal kısımlarının dökülmesi karakteristiktir. Tırnaklar da kolay kırılır ve yavaş büyür.

Sekonder hipotiroidizmde, deride ve eklerindeki değişiklikler daha hafiftir. Deri soluktur, daha ince ve kırışık olmaya eğilimlidir. Dokuların infiltrasyonu daha az belirgindir. Meme areolası gibi normalde melanin pigmenti olan bölgelerin pigment kaybı sekonder hipotiroidizmde görülür (65, 66, 67).

İstirahatta kardiyak debi azalır (atım hacmi ve kalp hızı azalmasına bağlı). Periferik damar direnci artar. Kan hacmi azalır. Bu hemodinamik değişiklikler nedeniyle nabız basıncı daralır, dolaşım zamanı ve dokulara kan akımı azalır. Deri dolaşımında azalma derinin soğukluğundan ve soğuğa duyarlılıktan sorumludur.

Şiddetli primer hipotiroidizmde kalp büyür ve kalp seslerinin şiddeti azalır. Bu bulgular büyük oranda perikardiyal sıvı birikimine bağlıdır. Hipofizer hipotiroidizmde, kalp sıklıkla küçüktür.

Anjina pectoris sık değildir, fakat tiroid hormonu ile tedavi sırasında görülebilir. Hipotiroidizmin koroner aterosklerozuna sebep olup olmadığı tartışmalıdır. Ancak koroner arter hastalığı hipotiroidizmlilerde, özellikle yaşlılarda sıktır. Nekropsis çalışmaları hipertansiyon ile birlikte olduğu durumda hiperkolesteroleminin koroner ateroskleroza yatkınlığı artırdığı gösterilmiştir (65). Ayrıca farklı sebeplere bağlı ortaya çıkan anemiler (demir ve folat emiliminde azalma, gastrik mukozaya karşı oluşan antikorlar ile pernisiyöz

anemi görülmesi vs.) hipotiroidizme eşlik eder ve angina semptomlarına katkıda bulunur (48).

Elektrokardiyografide sinüs bradikardisi, PR mesafesinde uzama, P dalga ve QRS amplitüdünde azalma, ST segment değişiklikleri, T dalgalarında düzleşme veya negatifleşme görülebilir. Nadiren tam kalp bloğu olabilir. Ekokardiyografide yüksek oranda asimetrik septal hipertrofi ve sol ventrikül "out flow" yolunun belirgin tıkanması, idiyopatik subaortik stenoza düşündürür. Tedavi ile bu bulgular kaybolur. Serum kreatin kinaz, aspartat aminotransferaz ve laktat dehidrojenaz seviyeleri artar (65).

Hipotiroidizmin diyastolik hipertansiyon ile kuvvetli ilişkisi bildirilmektedir (68). Yine literatürde hipotiroidi olgularında artmış sistolik ve diyastolik hipertansiyon prevalansı olduğunu ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (69, 70). Hipotiroidi hastalarının yaklaşık % 10'unda, tiroid hormon replasmanı sonrası gerileyen hipertansiyona rastlanabilmektedir (48).

Barsak peristaltizmi belirgin olarak yavaştır ve kronik kabızlık görülür. Ara sıra şiddetli fekal katılık ve ileus olabilir.

Birçok hasta şiddetli kas krampı, parestezi ve kas güçsüzlüğünden şikayet eder. Derin tendon refleksleri özellikle gevşeme fazında gecikir, kaslarda sertlik ve kas kitlesinde artma vardır. Myoklonus görülebilir (64, 65, 71).

Kronik yorgunluk, uyku hali, konsantrasyon eksikliği, bellek eksikliği gibi belirtiler vardır. Mutat olarak, paranoid veya depressif tipte psikiyatrik bozukluklar sıktır ve ajitasyon görülebilir. Baş ağrısı sıktır. Dolaşım değişikliklerine bağlı beyin hipoksisi konfüzyonel ataklara ve senkopa yatkınlık yapabilir. Senkop uzayarak stupor ve komaya yol açabilir. Hipotiroidizmde komaya yatkınlık sağlayan diğer faktörler soğuğa maruz kalma, infeksiyon, travma, hipoventilasyon ve depresan ilaçlardır. Hareketler yavaştır. El ve ayaklarda karıncalanma ve iğnelenme sıktır. El parmaklarında, bu belirtiler Karpal tünel sendromundan kaynaklanabilir (glikozaminoglikan birikimine bağlı) (65).

Böbrek fonksiyonları bozular. Artan vasküler direncin böbreklerde renal plazma akımı ve glomerüler filtrasyon oranında düşmelere neden olduğu ileri sürülmüştür.

Hipotiroidizmde serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri hemen her zaman normaldir. Hipotiroidizmde azalan kemik dönüşümü, serum kalsiyumunu düşürme eğilimi gösterirse

de, böbrekle atılımı azaldığından hafifçe artan paratiroid hormon düzeyi, düşmekte olan kalsiyumu normal düzeye yükseltmekte gecikmez (72). Azalan üriner kalsiyum atılımı, normokalseminin sürmesine yardımcı olur.

Anemi 4 mekanizma ile ortaya çıkar :

1. Tiroksin eksikliği sonucu hemoglobin yapımında bozulma.
2. Menoraji ve barsaklardan emilim bozukluğuna bağlı demir eksikliği
3. Barsaklardan emilim bozukluğuna bağlı folat eksikliği
4. Otoimmün kökenli hipotiroidizmde intrinsik faktör eksikliğine sekonder B12 vitamininin emilimindeki bozukluğa bağlı pernisiyöz anemi

Her iki cinste tiroid hormonları cinsel gelişmeyi ve üreme fonksiyonlarını etkiler. Erişkin kadınlarda, şiddetli hipotiroidizm libidoda azalmaya ve ovulasyon yetersizliğine yol açabilir. Progesteron salgısı yetersiz olduğundan endometrial proliferasyon devam eder ve aşırı, düzensiz menstrual kanama meydana gelir. Fertilité azalmıştır ve spontan abortus görülür. Erkeklerde hipotiroidizm libidoda azalmaya, impotansa ve oligospermiye sebep olabilir (65).

#### **2.3. 4. Laboratuvar Bulguları ve Tanı :**

Semptom ve bulgular hastaların çoğunda genellikle hafif derecede veya nonspesifik olmaları nedeniyle tanıda çok yardımcı değildir. Özgeçmiş veya soygeçmişde guatr varlığı ve kronik otoimmün tiroidit varlığı hipotiroidizm için ipucu oluşturabilir. Primer hipotiroidizmin tanısı, yükselmiş TSH düzeylerine normal veya düşük sT4 düzeylerinin eşlik etmesiyle konur. T3 düzeyleri ise hafif hipotiroidizmde sıklıkla normal ve ötiroid hasta sendromunda belirgin olarak düşük olabileceğinden hipotiroidizm tanısında tek başına kullanılmaz (48).

Hipofizer ya da hipotalamik hipotiroidizmde, TSH düzeyleri normal ya da düşmüş, sT4 düzeyleri ise normalin altında tespit edilir. TRH stimülasyon testi yapıldığında TSH yanıtının olmaması sekonder hipotiroidizmin işaretidir. Üçüncü jenerasyon TSH ölçümlerinin kullanılmasıyla, artık TRH stimülasyon testine gerek kalmamıştır. Hipofizer hipotiroidizimli hastalarda sıklıkla diğer hipofiz ve hedef gland hormonları da düşüktür. Özellikle ACTH eksikliğine bağlı gelişen kortizol yetmezliğini tanımak önemlidir. Çünkü,

böyle bir durum varsa, tiroid hormon tedavisini kortizol tedavisinden önce vermek akut adrenal korteks yetersizliğine sebep olabilir.

Hipotiroidizm varlığını düşündüren fakat spesifik olmayan diğer laboratuvar bulguları; hiperkolesterolemi, hiperprolaktinemi, anemi, hiponatremi, homosistein yüksekliği, kreatinin kinaz ve laktat dehidrogenaz artışıdır.

Antitiroid antikörlerin varlığı (özellikle anti-TPO) Hashimoto hastalığı tanısını destekler ve hipotiroidizm gelişimi için risk faktörüdür. Antikor düzeyleri yüksek, ötiroid olan kişilerde hipotiroidizm gelişme olasılığı özellikle ileri yaşlarda yüksektir. Hashimoto hastalığında hipotiroidizmin erken fazında sT4 normal aralığın alt sınırında, TSH sınırda yüksek ve sT3 normal düzeylerde dir. Bu durum subklinik hipotiroidizm (SKH) olarak adlandırılır ve bu grup hastaların çoğunda zamanla sT4 düzeyi düşerken TSH düzeyi de belirgin artmakta ve klinik hipotiroidizm gelişmektedir (45, 48).

Radyolojik veya ekokardiyografik olarak perikardiyal effüzyon, miyokard kontraktilesinde bozulma, elektrokardiyografide T dalgalarında düzleşme ve düşük voltaj saptanabilir.

### **2.3. 5. Hipotiroidizm tedavisi**

Hipotiroidizm tedavisi, eksik olan hormonların yerine konması esasına dayanır ve kimyasal olarak hazırlanan tiroid hormon preparatları ile yapılır. Normal bir erişkinde tiroidden günde yaklaşık 100 mcg L-tiroksin salgılanmaktadır ve çoğu periferde T4'den dönüşümle oluşan 30 mcg/gün L-triiodotironin bulunmaktadır. T4 tiroid bezinden salgılanan asıl üründür ve tiroid hormon etkilerinden sorumlu olan T3 için bir prohormon görevi görür.

Hipotiroidizm tedavisi için değişik hormon preparatları mevcuttur. Bunlar; levotiroksin sodyum (L-tiroksin, LT4), liotironin sodyum (L-triiodotironin, LT3), liotriks (1/4 oranında hazırlanmış T3 ve T4 kombinasyonu) ve tiroid USP'dir (1/4 oranında T3 ve T4 içeren domuz tiroid bezi ekstresi). Bunlar arasında tercih edilen LT4'dür çünkü kullanımı kolaydır ve fizyoloji itibariyle tiroid bezinden salgılanan T4'ü taklit eder. Alman dozun %70'i çoğunlukla jejunumdan emilir. Yarı ömrü 7 güne kadar uzar ve serum konsantrasyonu gün içinde fazla dalgalanma göstermez. İki doz arasında serum T3

konsantrasyonu stabil kalır. T3 ve T4 içeren preparatlar ise hızlıca emilirler ve yarı ömürleri bir gündür. 2-4 saatte en yüksek serum konsantrasyonuna ulaşarak 6-8 saatte normal düzeyin üstüne çıkar, bu nedenle çarpıntıya neden olabilir. T3 içeren preparatlarda T3/T4 oranı 1/4 iken normalde tiroid bezinden salgılanan T3/T4 oranı yaklaşık 1/15'dir.

Tedavide amaç, hastayı ötiroid hale getirmektir. Yeterli LT4 ile primer hipotiroidizmlili hastalarda serum TSH normale döner. TSH ölçümü, hastanın yeterli veya fazla tiroid hormon replasmanı alıp almadığını ölçmek için en iyi yöntemdir. Santral hipotiroidizmlili hastalarda tedavinin değerlendirilmesi için TSH yerine sT4 kullanılmalıdır. 1.6-1,8 mcg/kg/gün ortalama doz ile günlük replasman miktarı genellikle 50- 200 mcg arasındadır. Koroner kalp hastalığı olmayan genç, sağlıklı hastalarda tedaviye başlama dozu 75-100 mcg/gündür (73). 60 yaşın üstünde, kalp hastalığı olmayanlarda tedaviye 50 mcg/gün ile başlanmalıdır. Kalp hastalığı varlığında ise başlangıç dozu 25 mcg/günü geçmemelidir. Tedavinin seyri sırasında anjina pektoris veya aritmi gelişen hastalarda T4 dozu azaltılmalıdır. Böyle hastalara B-bloker verilmelidir. Serum TSH seviyesindeki değişimler 2-4 haftayı bulabileceğinden dozun arttırılması için bu süre beklenmeli ve her seferinde 25-50 mcg/gün arttırılmalıdır. Tedavide amaç TSH değerinin 0.5-2.0 mUI/L arasında tutmaktır. Stabilizasyon sağlanan hastalarda 6-12 ayda bir TSH ve sT4 ölçümü yeterli olacaktır.

Tedavinin başlaması ve iyileşmenin ilk belirtilerinin görülmesi arasındaki süre hormonun verilen başlangıç dozuna bağlıdır. Orta ve şiddetli hipotiroidizmde erken klinik cevap 2-4 kg arasında değişen diürezdir. Başlangıçta hiponatremi olsa bile serum Na düzeyi çok çabuk yükselir. Sonra, nabız hızı ve nabız basıncı artar, iştah düzelir ve kabızlık kaybolabilir. Daha sonra psikomotor aktivite artar, derin tendon reflekslerindeki gecikme kaybolur. Ses kısıklığı yavaş olarak düzelir. Deri ve kıllardaki değişiklikler birkaç ay içinde kaybolmaz. Tam replasman dozu ile tedaviye başlanan hastalarda, serum ST4 düzeyi 6 haftadan sonra normale gelir. Fakat, serum TSH' nın normale getirilmesi daha uzun bir süre (3 aya kadar ) gerektirebilir (65).

Hipotiroidizmde gebelik döneminde değişik nedenlerle LT4 ihtiyacı artar. Ayrıca, birçok ilaç (demir preparatları, kalsiyum karbonat, kolestiramin, sukralfat, rifampin, fenitoin, fenobarbital) LT4'ün biyoyararlanımını azalttığından en az 4 saat arayla alınmalıdır. Bazı T4 preparatlarında çok nadiren içindeki bileşenlere veya boyalara karşı alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir. En sık yan etki fazla miktarda LT4 tedavisinin verilmesi

ve buna bağlı gelişen kalça, vertebra kırıkları, atrial fibrilasyon, taşikardi, sol ventrikül kütlesinde artış gibi dolaylı yan etkilerdir.

## 2. 4. HİPOTİROİDİ VE RENAL FONKSİYONLAR

Hipotiroidizm kalp, kas ve beyinde olduğu gibi renal fonksiyon üzerinde de önemli değişikliklere neden olmaktadır (6). Tiroid ve böbrek fonksiyonları arasındaki etkileşim yıllardır bilinmektedir (74). Tiroid hormonları, böbrek fonksiyonları üzerinde hem embriyolojik gelişim sırasında hem de matür böbrek fonksiyonları aşamasında etkilidir. Tiroidin hem hiperfonksiyonu hem de hipofonksiyonu farklı klinik renal parametreleri etkiler (7). Böbrekler üzerindeki bu etkileri; renal kan akımı, glomerüler filtrasyon hızı, tübüllerin sekretuar ve absorptif kapasitesi, elektrolit pompaları ve böbrek yapısındaki değişiklikleri içermektedir (10). Hipotiroidizmin böbrek fonksiyonlarına etkileri; serum kreatinin seviyelerinde yükselme, GFH ve renal kan akımında azalma, serbest su atılımında bozulma ve hiponatremidir. Santral hipotiroidizimli hastalarda diğer hipofiz hormon eksikliklerinin böbrek fonksiyonlarını direkt veya indirekt etkileyebileceği için bu değişiklikler görülmeyebilir.

Tiroid hormonlarının su ve elektrolit kontrolü, aktif tübüler transport ve renal hemodinami üzerinde önemli etkilere sahiptir. Hipotiroidide kreatinin tübüler sekresyonu azaldığı için serum kreatinin konsantrasyonu artmaktadır (21). Bu yüzden hipotiroid hastalarda serum kreatinin seviyesinin GFH'nın kesin ve güvenilir belirleyicisi olarak kabul edilmesi tartışmalıdır (75). Bununla birlikte tiroid disfonksiyonunda İ-125 iodomalate veya paraaminohüppirat gibi altın standart yaklaşımlar ile serum kreatinin seviyeleri karşılaştırılabilir sonuçlar gösterdiğinden GFH belirleyicisi olarak kullanılabilceği rapor edilmiştir (9, 76). Tiroid hastalıklarında GFH'nı değerlendirmek için kesin bir metod henüz tanımladığından şuan için literatürlerde GFH'daki değişiklikleri değerlendirmek için serum kreatinin düzeyleri kullanılması uygun görülmektedir (22).

Tiroid disfonksiyonunun böbrekler üzerindeki etkileri ratlar üzerinde birçok çalışma da gösterilmiş. Tiroid fonksiyonlarının renal etkileri insanlarda klinik bulguların gözden kaçması ve renal fonksiyon parametreleri sıklıkla normal aralıkta seyretmesinden dolayı daha güç anlaşılabilir (7). Ayrıca böbrek hastalıklarının kendisinin de tiroid hormon dolaşımını etkilediği bilinmektedir (77).

Böbreklerin gelişiminde protein sentezinin önemli olduğu ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Tiroid hormonlarının genel doku büyümesi, farklı tübül fonksiyonlar, elektrolit değişimleri, mitokondrial enzimler ve nöral inputlar üzerinde etkileri vardır (78). Hipotiroidizmin böbreklerdeki etkisi protein sentezi ve hücre gelişimini (sayı, yoğunluk ve büyüklük ) azaltma lehinedir (79). Diğer taraftan, üremide hipotiroid durum protein yıkımına karşı savunmaya geçerek tiroid hormon depolarını replase etmeye çalışması protein malnütrisyonunu daha da kötüleştirir (80).

Tiroid hormonları proximal tübülde renal Na<sup>+</sup> ko-transportu, kortikal Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> değişimi ve Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPaz aktivitesini artırarak böbrek gelişimini hızlandırmaktadır (81). Tiroid hormonlarının pre ve perinatal eksikliği 3 ketoasid-CoA transferaz, sitrat sentaz ve karnitin asetiltransferaz gibi mitokondrial enzimlerde de eksikliğe neden olur (82).

Hipotiroidizm kardiovasküler sistem üzerinde de klinik olarak önemli hemodinamik ve proaterosklerotik etkilere sahiptir. Hipotiroidizmin artmış periferel rezistans, azalmış miyokardial kontraktile ve stroke volüm ve hiperlipidemi gibi direkt etkileri olduğu gibi IGF-1 ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gibi parakrin ve endokrin mediatörler aracılığı ile de indirekt etkiler vardır (8). Bu klinik etkiler; bradikardi, azalmış kardiyak output ve kan volümü, sistemik vasküler rezistans ve diastolik kan basıncında artma, dislipidemi ve hiperhomosisteinemi (9). Hipotiroidizmde görülen bu hemodinamik değişiklikler muhtemelen renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızındaki azalmanın temelini oluşturur (Şekil-1) (10). L-tiroksin tedavisini takiben gözlemlenen artmış arteriyel vazodilatasyon hipotiroidizm de görülen GFH'daki azalmayı açıklamaktadır (11).

Hipotiroidizmde GFH'daki azalmanın nedenleri özetle;

-Renal perfüzyonun azalmasına yol açan, kardiyak output ve dolaşan volümün azalması, RAAS aktivitesinin zayıflaması ve plazma ANF seviyelerinin azalması

-Böbrek parankiminde azalmış glomerüler yüzey alanı

-Aşırı filtrasyonun proximal tübülde sodyum ve suyun yetersiz absorpsiyonu ile sonuçlanması,

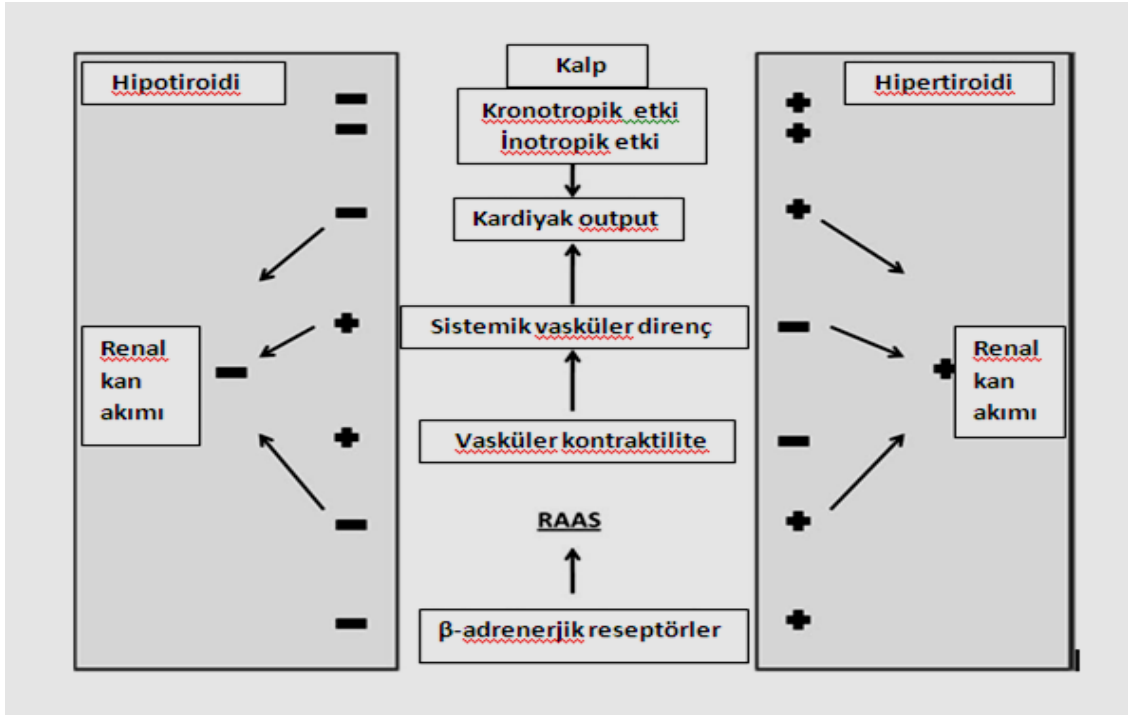
-Klor kanallarının renal ekspresyonunun azalmış olması (hipotiroid ratlarda gösterilmiş)



## -İnsülin-like growth faktör -1 (İGF-1) düzeyi azalması

İGF-1'in kreatinin klirensini artırdığı bilinmektedir. VEGF renal vasküler kapasiteyi artırdığı bilinen nitrikoksit sentaz (NOS) aktivitesini artırır. Bununla birlikte tiroksin replasman cevabı olarak VEGF ile birlikte İGF -1 düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle İGF-1 ve VEGF hipotiroidizmde tiroksin tedavi öncesi ve sonrası renal kan akımı ve GFH'nı etkilemektedir (96).

Woodward ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (83) tiroid hastalığı olan ve olmayan hastalarda GFH'ları değerlendirilmiş. Hipotiroidi hastalarında ortalama GFH'nın ötiroid hastalara göre % 18 azalmış olduğu, hipertiroidi hastalarda ise % 39 arttığı gözlemlenmiştir. Hipotiroidizmde azalmış GFH'nın mekanizması düşük tiroid hormon düzeylerinin neden olduğu azalmış kardiyak hız, stroke volüm ve kontraktilitede azalma, dolayısıyla azalmış kardiyak output olarak açıklanabilir. Bu hastalarda sistemik vasküler direncin artmış olmasına rağmen, sistemik kan basıncı ve dolayısıyla GFH azalmıştır (84).



Şekil 1. Hipotiroidi ve hipertiroidi de hemodinamik değişikliklerin renal kan akımı üzerine etkisi

Hipotiroidizmde azalmış kardiyak output renal kan akımında azalmaya neden olur. Hipotiroidizmde bazal membranda incelmeye ve mezengial matrikste kalınlaşma gibi glomerüler lezyonlar da renal kan akımında azalmaya katkıda bulunmaktadır (85). Hollander ve arkadaşlarının (7) yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir.

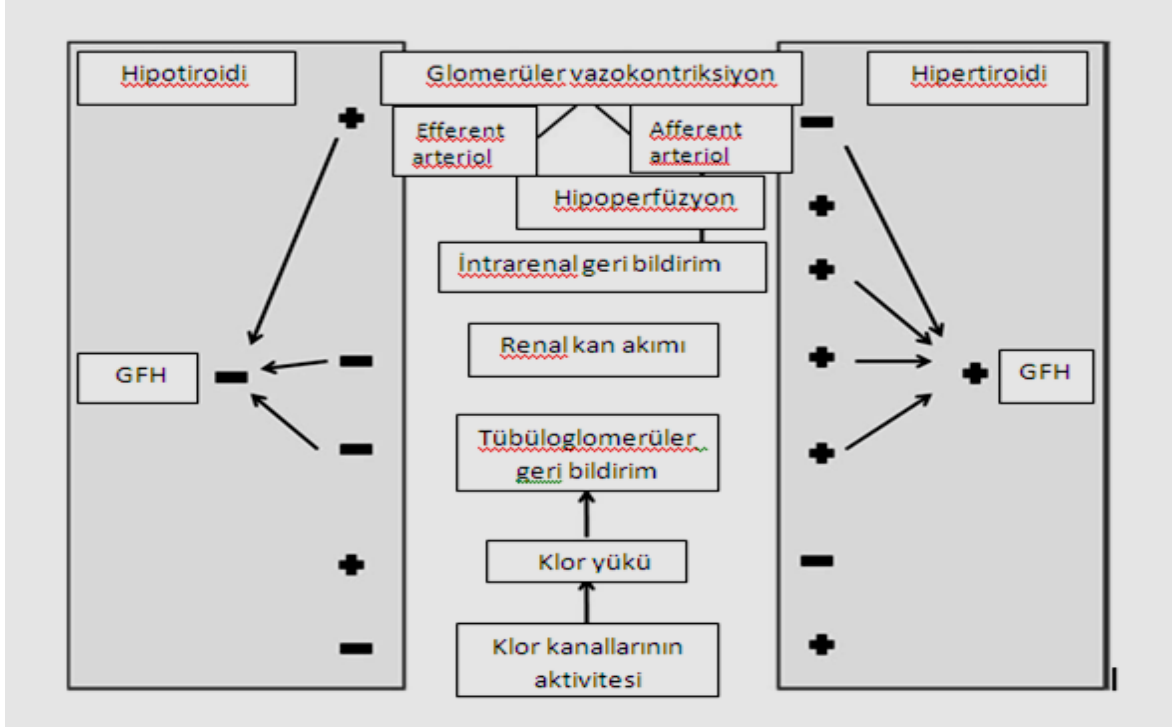
Hipotiroidizmde kardiyak output azalarak dolaşan volüm azalmış ve sonuçta renal kan akımı azalmış veya prerenal yetmezlik gelişmiştir.

Ayrıca, kas kitlesi ve aktif tübüler sekresyon ile ilişkili olarak kreatinin artmasından dolayı kreatinin klirensindeki değişiklik olduğundan daha fazla görünmektedir. Kreatininin tübüler sekresyonu tiroid hormonlarının etkisi altındadır. Hipotiroidizmde serum kreatinin konsantrasyonu artması tübüler kreatinin konsantrasyonunu da artırır (97). Gerçekten, T4 sarkoplazmik retikulumda transkripsiyonu düzenler, böbrekte  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  değişimi ve  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPaz aktivitesini etkiler. Bu durum kreatinin aktif tubuler sekresyonu için çok önemlidir (86). Diğer yandan, kaslarda kreatinin üretimi tiroid fonksiyonlarına bağımlıdır. Hipotiroid hastalarda myopati ve daha ciddi durumlarda rabdomyoliz görülebilir. Bu durumlara kaslardan kreatinin aşırı salınması neden olmaktadır (87). Bu olay reversibldir, tiroid hormon replasman tedavisi sonrası düzelir (7).

Hipotiroidizmde periferik vasküler direnç artışı intrarenal vazokonstriksiyon ile ilişkilidir (88). Plazma katekolamin konsantrasyonu artmasıyla birlikte böbrekte vazodilatör cevap azalmıştır. Norepinefrin, fenilefrin gibi  $\alpha$  ve  $\beta$  adrenerjik stimulanlara karşı sensitivite azalmıştır. Ayrıca vasküler düz kaslarda G-protein ilişkili ve nonspesifik reseptör stimulanlarına, böbrekte endotelium bağımlı vazodilatasyon ve nitrik okiste (NO) ve aorta ve mezenterik vasküler yatakta ise izoprenaline karşı sensitivite azalmıştır. Katekolaminlere karşı  $\beta$  adrenerjik reseptörler sensitivitesinde azalma ve  $\beta$  adrenerjik stimülasyon plazma renin salınım ve aktivitesini azaltır (89). Bu duruma anjiotensinojen reseptör dansitesinde azalma ve karaciğerde anjiotensinojen sentezi ve plazma anjiostensinojen-II konsantrasyonunda azalma eşlik eder. Sonuçta renin anjiotensin aldesteron sistemi (RAAS) aktivitesi azalır (90). İnsanlarda ve ratlarda yapılmış çalışmalarda hipotiroidizm tedavi edildikten sonra RAAS aktivitesinin normale geldiği gösterilmiştir (91).

Klinik pratiklerde hipotiroidizm ve hipertiroidizmin su ve elektrolit metabolizmasında değişikliklere neden olduğu bilinmektedir (92). Böbrek fonksiyonlarında ki azalmaya tiroid hormonunun sentez, sekresyon, metabolizma ve eliminasyon değişiklikleri eşlik eder ve böbrekler tiroid hormon için önemli bir hedef organdır (7). Tiroid hormon aktivitesinin azalması oral aşırı su alımını elimine etmekte yetersizlik ile ilişkilidir (93). Bu etki vazopressin salınımının parsiyel supresyonu veya böbrek tübüllerinde reabsorbsiyon kapasitesinde azalma nedeniyle değil, daha ziyade

GFH'da azalma ile ilgilidir (94). Azalmış GFH değeri normal renal fonksiyonlu kişilerde tiroid hormon tedavisi sonrası normale gelmektedir (7). Benzer şekilde kronik böbrek hastalığı olan hipotiroid hastalarda replasman tedavisi ile tiroid hormon konsantrasyonu normale geldiğinde GFH değerlerinde anlamlı düzeltilmeler olabilir (95).



Şekil. 2. Hipotiroidi ve hipertiroidi deki böbrek fonksiyon değişikliklerinin glomerular filtrasyon hızına etkisi

Hipotiroidizmde albümin gibi plazma proteinlerinin transkapiller kaybında artış nedeniyle proteinüri ve albüminüri görülebilir (10). Hipotiroid hastalarda albüminürinin GFH azalmasından önce var olduğu düşünülmektedir (98).

Hipotiroidizmin tübüler fonksiyon üzerindeki kısa dönem etkileri hafiftir. Tübüler transport kapasitesi normalin altındadır ve proximal tübülde fosfat reabsorpsiyon hızı azalmıştır (99). Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPaz aktivitesinde azalma hipotiroidizm devam ettiği sürece devam eder. Hipotiroidizmin kısa dönem etkileri, ratlarda proximal kıvrımlı tübülde, tavşanlarda ise düz tübül, kortikal ve medüller kollektör tübüllerle birlikte proximal kıvrımlı tübülde Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPaz aktivitesi azalmıştır, diğer nefron segmentleri etkilenmemiştir (100). Uzun dönem etkileri ise tavşanlarda nefronun tüm segmentlerinde Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPaz aktivitesi azalmıştır, ratlarda ise proximal kıvrımlı tübül ve düz tübülde

Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPaz aktivitesi azalmıştır. Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPaz aktivitesinde azalma 7 günden daha uzun sürse bile tiroid replasman tedavisi sonrası sodyum transportu düzelmektedir (101).

Üriner konsantrasyon kabiliyetinde azalma hipotiroid ratlarda rapor edilmiştir (89). Bu durum tiroid replasman tedavisi ile geri dönüşümlüdür ve azalmış GFH, serum üre ve plazma arjinin-vasopressin konsantrasyonu, solut ekskresyonu ve ile ilişkili değildir. Önemli bir rol oynamamasına rağmen azalmış atrial natriüretik faktör (ANF) deneysel çalışmalarda ve insanlarda tanımlanmıştır (90). Renal su ve elektrolit kontrolünde direkt azalma da azalmış üriner konsantrasyon kabiliyetinin azalmasında önemlidir (102).

Hipotiroidizmde sodyum ve bikarbonat ekskresyon hızı artışı için üriner asidifikasyon azalır. Ayrıca epitelden H<sup>+</sup> iyonunun geri değişimi ve H<sup>+</sup> permeabilitesinde azalma da gösterilmiştir (103).

Tiroid hormonları böbreklerin büyüme, gelişimi ve böbrek fizyolojisinde önemli bir role sahiptir (104). Hipotiroidizmde kompensatuar renal hipertrofi ve protein/DNA oranının artmış (renal hücrelerin DNA içeriğinde değişiklik yok) olmasına rağmen böbrek-vücut kitle oranı azalmıştır. Böbrek-vücut kitle oranının hipotiroidizmde azaldığı, hipertiroidizmde ise arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır fakat renin-anjiyotensin sisteminin katkısı olduğu ileri sürülmektedir (89). Tiroid replasmanı ve böbrek kitlesinin sonradan artması böbrek kitlesindeki azalmanın reversibl olduğunu gösterir (105). Diğer taraftan konjenital hipotiroidizimli çocuklarda konjenital renal anomali sıklığı artmıştır. Bu bulgular erken embriyogenezde tiroid hormonlarının böbrek gelişiminde önemli olduğunu göstermektedir (106).

Hiponatremi hipotiroid hastalarda elektrolit bozuklukları arasında en sık görülenidir ve hipotiroid hastaların % 45'inde görülür. Sodyum reabsorbsiyonunda azalmanın bu durumdan kısmen sorumlu olduğu ve hiponatreminin daha çok su retansiyonuna bağlı olarak geliştiğine inanılmaktadır. Bu durum distal tübüler segmente ulaşan aşırı su miktarı nedeniyle. ADH suprese olabilmesine rağmen su alımı sonrası hiponatremi gelişir. Hiponatreminin diğer muhtemel mekanizması uygunsuz ADH sendromu (SIADH)'dur (107).

Tiroid hormonları sodyumun tübüler transportunu da kontrol altında tutar, bu etkiyi Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPaz pompası ve proksimal tübül membranında potasyum permeabilitesini etkileyerek yapar. Ratlarda yapılan bir çalışmada tiroidektomize ratlarda kontrol grubuna

göre böbrek dokusunun her gram başına düşen Na'un tübüler reabsorbsiyonu daha düşük bulunmuş. Bu durum Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPaz aktivitesindeki azalma ile uyumlu imiş. Buna karşın triiyodotironin (T3) tedavisi ile ötiroid hale gelen ratlarda Na reabsorbsiyonu arttığına pompa aktivitesinin de arttığı görülmüş (108). Na<sup>+</sup> ile ilişkili olduğu gibi tiroid hormon aktivitesinde azalma magnezyum etkilenmeksizin tubuler kalsiyum absorbsiyonundaki azalma ile de ilişkilidir (109).

Hipotiroidizmde serum kalsiyum ve fosfor yoğunlukları hemen her zaman normaldir. Hipotiroidizmde azalan kemik dönüşümü, serum kalsiyumunu düşürme eğilimi gösterirse de, böbrekle atılımı azaldığından hafifçe artan paratiroid hormon düzeyi, düşmekte olan kalsiyumu normal düzeye yükseltmekte gecikmez (72). Bu arada azalan üriner kalsiyum atılımı, normokalseminin sürmesine yardımcı olur. Hiperkalsemi hipotiroidizmin nadiren karşılaşılan bir komplikasyonudur ve daha çok aşırı kalsiyum alan hastalarda görülür.

Tiroid hormonu ouabain-sensitif sodyum pompası, protein sentezi ve böbrek anjiotensinaz aktivitesinden bağımsız bir mekanizma ile jukstaglomerüler hücrelerden renin salınımını stimule eder (110). T3 ayrıca böbrek sodyum-sülfat kotransporter regülasyonu sayesinde sülfat hemostazında da etkilidir (111).

Guatr, hipotiroidizm, tiroid nodülleri ve tiroid kanseri gibi tiroid hastalıkları normal popülasyona göre böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda daha sık görülmektedir. Ancak klinik farkındalık sınırlı olduğu için tanı konulması zorlaşır. Bu nedenle azalmış GFH değerine sahip hastalarda fizik muayene ve labaratuvar testlerle tiroid durumunu değerlendirmek uygun olacaktır. Diğer taraftan tiroid hastalık tanısı alan hastalarda GFH gibi basit testlerle periyodik olarak böbrek fonksiyonlarının değerlendirmek de uygun olacaktır (12).

#### **2. 4. 1. Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFH)**

Her iki böbreğin tüm nefronlarında birim zamanda üretilen glomerüler filtrat miktarına GFH denir. Normal bireyde bu değer yaklaşık 125 ml/dakikadır. Günde üretilen glomerüler filtrat miktarı yaklaşık 150-180 litredir (125 ml/dakika X 1440 dakika) ancak bunun % 99'undan fazlası reabsorbe edilir ve geri kalan kısım idrar olarak atılır. Böbrek yetmezliğinin derecesinin saptanması, ilaç dozunun ayarlanması, kronik diyaliz tedavisine

başlangıç zamanının ve tedaviye yanıtın belirlenmesi açısından glomerüler filtrasyon değerinin ölçümü önemlidir.

Glomerül içinde filtrasyonu sağlayan dinamiği oluşturan etkenler:

1. Glomerüler kapiller içindeki filtrasyon lehindeki hidrostatik basınç
2. Bowman kapsülünün filtrasyona karşı koyan hidrostatik basıncı
3. Filtrasyona engel oluşturan plazma proteinlerinin onkotik basıncı
4. Filtrasyona yardımcı olan Bowman kapsülü içindeki proteinlerin onkotik basıncı (Fizyolojik koşullarda bu basınç sıfıra yakındır).

Bu faktörleri değiştiren nedenler arasında böbrek kan akımı, afferent arteriollerde daralma, sempatik uyarı ve arteryel basınç yer alır. Otoregülasyon nedeni ile kan basıncının 80-180 mmHg arasındaki değerlerinde GFH'da değişiklik olmaz. Normal filtrasyon basıncı yaklaşık 15–25 mmHg kadardır. Filtrasyon katsayısı Kf olarak gösterilir ve her iki böbrekteki glomerüler filtrasyon değerinin milimetre-civa (mmhg) cinsinden filtrasyon basıncına oranlanması ile bulunur.

Glomerüler filtrasyon hızının diurnal ritminde, fizyolojik varyasyonlarda en yüksek değere öğleden sonra, en düşük değere de gece boyunca ulaşılır. Gebelikte GFH'da anlamlı artışlar olurken (% 50-60), egzersizde volüm deplasmanı olduğu için GFH düşer.

Klinikte glomerüler filtrasyon değeri hesaplanırken klirens formülleri kullanılır. GFH ideal filtrasyon göstergelerinin üriner klirensi hesaplanarak bulunur.

Klirens ölçümü için kullanılacak olan ideal gösterge dolaşımda serbestçe bulunmalı, glomerüler bazal membrandan serbestçe filtre olmalı, nefron boyunca sekrete olmamalı, geri emilmemeli, sabit hızda endojen olarak üretilmeli ve kolayca ölçülebilir olmalıdır.

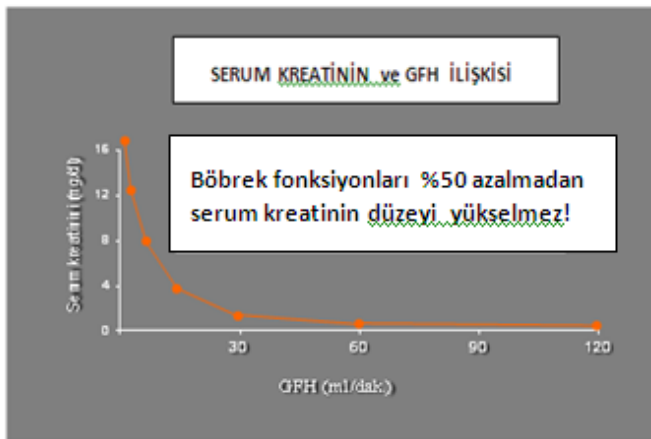
GFH, eksojen bir göstergenin, bolus yada sürekli infüzyon şeklinde verildikten sonra, idrar ve/veya plazmada konsantrasyonunun belirlenmesiyle ölçülür. İlk eksojen göstergelerden biri inulindir. Endojen gösterge olarak kreatinin ve üre klirensi yada direk plazma konsantrasyonu (kreatinin, üre, düşük molekül ağırlıklı proteinler) ölçülür.

## 2.4. 2. Kreatinin

Kreatinin karaciğerde sentez edilerek kas ve diğer dokular tarafından dolaşımdan aktif olarak alınır. Total vücut kreatininin % 98'i kaslardadır ve bunun % 60- 70'i fosfokreatindir. Kas kreatinininin nonenzimatik dehidratasyonu ile kreatinin oluşur. Kreatinin molekül ağırlığı 113 Dalton'dur.

Serum kreatinin düzeyi, ideal filtrasyon göstergesi olma kriterlerinin tamamını değilse de büyük bir kısmını karşılamaktadır. Proteine bağlanmaz, glomerülden serbestçe filtre edilir, böbreklerde metabolize olmaz fakat düzenli olarak sekrete edilir ve bazen de tübüllerden reabsorbe olur. Tübüler reabsorbsiyon ve sekresyon miktarı bireyler arasında ve aynı bireyde değişkendir. Kreatinin tübüler sekresyonu nedeniyle kreatinin klirensiyle bulunan değer glomerüler filtrasyon değerinden % 15 daha fazladır. Kronik böbrek yetmezliği ve şiddetli proteinüri varlığında kreatinin tübüler sekresyonu daha da artar ve ilerlemiş böbrek yetmezliğinde kreatinin klirensinin gerçek GFH'na oranı 2-2.5'e yükselir. Bu nedenlerle kreatinin klirensinin hesaplanması bize renal fonksiyonun yaklaşık değerini verecektir. Ortalama kreatinin yapımı kadınlara göre erkeklerde, yaşlılara göre gençlerde ve beyaz ırka göre siyahlarda daha fazladır. Ucuz olması ve uygulama kolaylığı nedeniyle serum kreatininin takibi renal fonksiyon tayininde sık kullanılmaktadır.

Kan kreatinin konsantrasyonu ve GFH arasındaki nonlinear ilişkiden dolayı, serum kreatinin konsantrasyonu hafif ve orta derecede GFH değişikliklerinin tespitinde hassas değildir. Örneğin serum kreatinin değeri normal sınırlar içinde kabul edilen 0.6 mg/dl'den 1,2 mg/dl'ye ulaşması GFH'nın yaklaşık %50 azalmasına neden olmaktadır (Şekil 3).



Şekil 3: Serum kreatinin - GFH ilişkisi

Cimetidine, triamterene, spiranolakton, amiloride, probenecid, trimethoprim gibi ilaçlar, kreatinin tübüler sekresyonunu azaltarak serum kreatinini artırır ve klirensi azaltırlar. Kas kitlesinin kaybı halinde (kronik glukokortikoid tedavisi, hipertroidizm, amiyotrofik lateral skleroz (ALS), progresif müsküler distrofi, polimiyelit, parapleji, quadripleji, yaşlanmayla) kreatinin üretimi azalır. Diyabetik hastalarda kreatinin tübüler sekresyonu artar ve böylece klirens değeri normalden daha yüksek bulunur. Bu hastalarda kas kaybı veya amputasyon nedeniyle kas kitlesinde azalma kreatinin yapımını azaltmıştır.

### 2.4. 3. Kreatinin Klirensi Tayini

*24 saat idrar toplanarak:* Kreatinin klirensi, daha önce tayin edilen idrar kreatinin düzeyi, kan kreatinin düzeyi, ve 24 saatlik idrar miktarının dakika idrar volümüne dönüştürülerek klirens formülüne uyarlanması ile bulunur. İdrar toplamak hastalar için oldukça zahmetli ve zaman alıcıdır. Fazla ya da az toplanmasına bağlı hatalar oluşabilir. Kan kreatinin düzeyi ölçümünü ve kreatinin tübüler sekresyonunu etkileyen durumlar kreatinin klirensini etkilerler. Diyabetik ketoasidoz, metanol veya isopropil alkol zehirlenmesinde vücutta biriken ketonlar ve birçok sefalosporin jaffe metoduyla ölçülen serum kreatinin düzeyinde yükselmelere neden olur.

$$\text{Kreatinin klirensi (ml/dk)} = \frac{[\text{İdrar kreatinin (mg/dl)} \times \text{Günlük idrar hacmi (ml)}]}{[\text{Serum kreatinin (mg/dl)} \times 1440]}$$

*Cockcroft ve Gault formülü:* Serum kreatinin, yaş, cinsiyet ve kilo kullanılarak ml/dk cinsinden kreatinin klirensi hesaplanır. Çalışmalarda ölçülen kreatinin klirensi ile korelasyonu iyidir ( $r^2 = \%84$ ). Hepatik yetmezliği, ödemi, kas kitlesinde kayıp ya da obezitesi olanlarda doğru sonuçlar vermeyebilir. Böbrek yetmezliği belirli bir dengede olan hastalarda kullanılması önerilir.

$$\text{Cockcroft ve Gault formülü} = \frac{[(140 - \text{yaş}) \times \text{ideal kilo} \times F]}{[\text{Serum kreatinin (mg/dl)} \times 72]}$$

(Hasta kadınsa  $F = 0,85$ , erkekse  $F = 1$ )

*The Modification of Diet in Renal disease formülü (MDRD):* Bu çalışmasının verileri ile serum kreatinin konsantrasyonu kullanarak GFH tahmini için daha doğru bir



formül geliştirmek istenmiştir. Bu eşitliğin bazı avantajları vardır. Boy, kilo ve renal etyolojinin bilinmesi gerekmez. Etnik faktörün eşitlikte yer alması kronik renal hastalık prevalansının siyah ırkta yüksek olduğu dikkate alınırsa oldukça önemlidir ve 24 saatlik idrar toplamayı gerektirmez (112).

$$\text{GFH-MDRD} = 170 \times [\text{Serum kreatinin}]^{-0.999} \times [\text{yaş}]^{-0.176} \times [0.762] \text{ (hasta kadınsa)} \times (1.180 \text{ hasta siyah ırktansa)} \times [\text{BUN}]^{0.170} \times [\text{Albümin}]^{+0.318}$$

## 2.5. HOMOSİSTEİNEMİ

Homosistein metioninin sisteine dönüşümü sırasında oluşan protein yapısına katılmayan sülfür içeren bir aminoasittir. Metiyonin vücuttaki homosisteinin tek kaynağıdır. Metiyonin esansiyel bir aminoasittir ve proteinlerin ve S-adenozil metiyonin (SAM) sentezinde kullanılır.

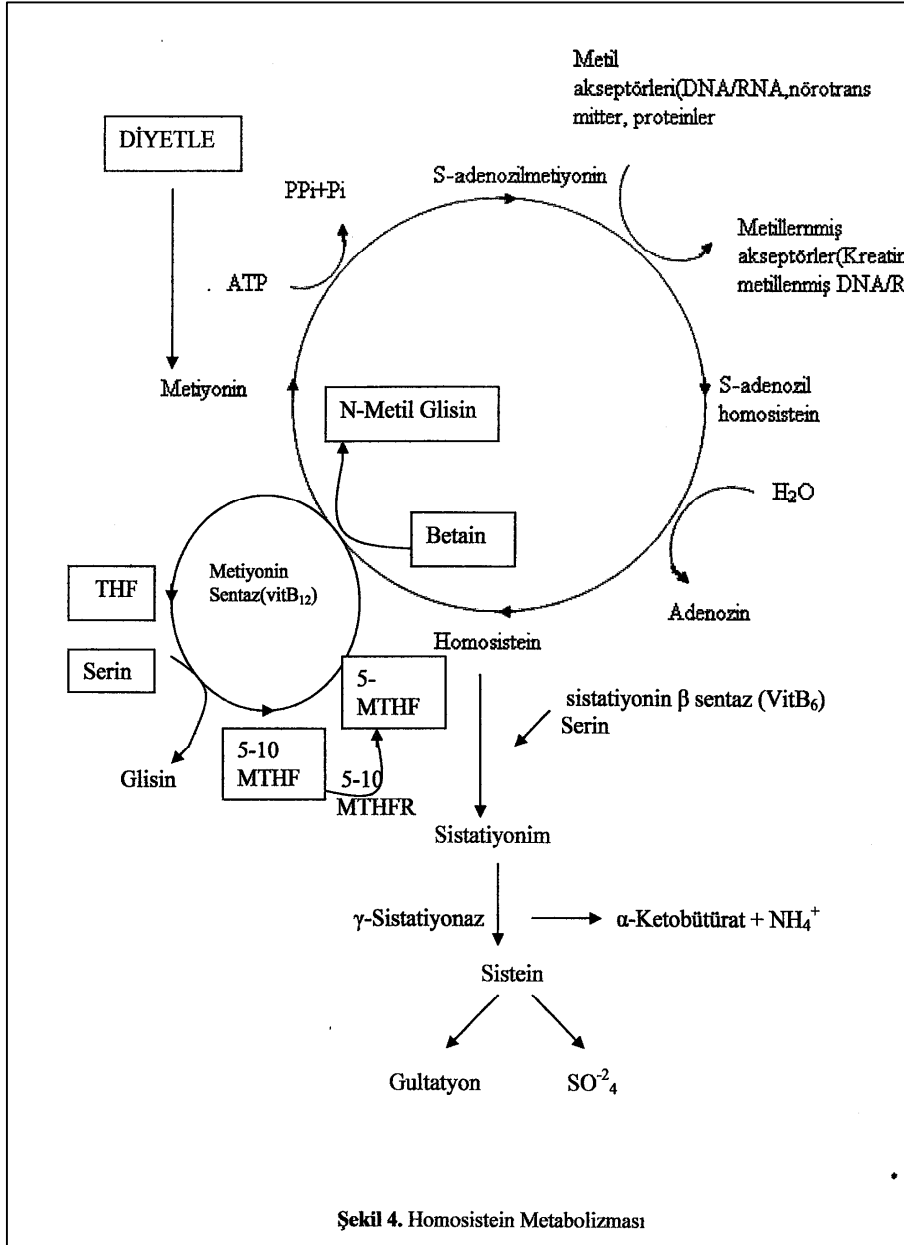
### 2. 5. 1. Homosistein Metabolizması

Metiyoninin demetilasyonu sonucu SAM meydana gelmektedir. SAM, S-adenozil transferaz enzimi tarafından katalize edilen reaksiyonda metil grubunu transfer ederek S-adenozin homosisteine (SAH) dönüşmektedir. Oluşan SAH, SAM bağımlı transmetilasyon reaksiyonlarının feedback inhibitörü olarak fonksiyon görmektedir. SAH, SAH hidrolaz enzimi tarafından homosistein ve adenezine ayrılmaktadır. Bu reaksiyonun meydana gelmesi SAH oluşumunu desteklemektedir. Homosistein vücutta remetilasyon ya da transsülfürasyon yoluyla olmak üzere iki şekilde metabolize olmaktadır (113).

Homosisteinin transsülfürasyon yolu ile metabolize olması irreversibldir. Bu yolda homosistein sistationin sentezini katalizleyen sistationin  $\beta$  sentaz enzimine bağımlıdır ve substrat olarak vitamin B6 kullanır. Bu yol homosisteinin potansiyel toksik etkilerini katabolize edebilir (114).

Homosisteinin remetilasyonla metionine dönüşmesi hem betain-homosistein-metil transferaz (BHMT) enzimi, hem de 5- metil tetrahidrofolat-homosistein transferaz (metionin sentaz) enzimi tarafından katalize edilebilmektedir. BHMT enzimi kolinin

yıkılmasıyla oluşan betaini metil grubu vericisi olarak kullanır. Homosistein ve 5-MTHF'dan metionin sentaz enzimi ile metionin ve THF oluşmaktadır. Enzim kofaktör olarak vitamin B12 kullanır. Burada kullanılan 5-MTHF, MTHFR enzimi ile 5-10 MTHF'dan oluşmaktadır. THF ile serinin hidroksimetilaz enzimi ile birleşmesi sayesinde 5-10 MTHF oluşturulmaktadır (113).



## 2. 5. 2. Hiperhomosisteinemi

Homosisteinin plazma ve idrar düzeylerinde ciddi yükselmeler sistationin beta sentaz ve MTHFR enzimlerindeki otozomal resesif geçişli genetik defektler nedeniyle görülür ancak bu durum oldukça nadirdir. Homosistein düzeyindeki hafif yükselmeler ise daha yaygındır ve metabolik enzimlerin heterozigot mutasyonlarında, diyetle yetersiz vitamin B12 ve folat alımında, karaciğer hastalıkları ve renal yetmezliklerde görülür. Dihidrofolat redüktaz enziminin methotrexat ile inhibisyonu plazma ve eritrositlerde folat düzeyini düşürür, MTHFR aktivitesinin azalmasıyla homosistein düzeyleri yükselir (115).

**Tablo-5: Hiperhomosisteinemi nedenleri (113)**

---

<i>Hereditör</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>· Homozigot sistationin beta-sentaz eksikliği</li><li>· Homozigot 5,10-MTHFR eksikliği</li></ul>
<i>Akkiz</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>· Folat, Vitamin B12 ve B6 eksikliği</li><li>· Renal yetmezlik</li><li>· Çeşitli nedenler: Hipotiroidizm, diyabetes mellitus, malignensi</li><li>· İlaçlar: Oral kontraseptifler, MTX, fenitoin, niasin, siklosporin vs.</li></ul>

---

Geniş kontrol grupları ile yapılan çalışmalar, plazma homosistein düzeyinin yaş ile birlikte arttığını göstermiştir. Yaşlanma ile azalan kofaktörlerin veya renal fonksiyon bozukluğunun, sistationin  $\beta$ -sentaz aktivitesinin azalmasından kısmen sorumlu olabileceği belirtilmektedir. Ayrıca bu çalışmalarda erkeklerde homosistein düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüştür (116-118).

Renal yetmezlikli hastalarda plazma homosistein seviyelerindeki artış böbrek yetmezliği derecesi ile doğrudan ilişkilidir ve serum kreatinin düzeyi ile pozitif bir korelasyon gösterir (119,120).

Plazma homosistein yüksekliği prematür vasküler bozukluklar için önemli bir risk faktörüdür. İlimli hiperhomosisteinemi koroner kalp hastalığı, serebral ve periferik

vasküler hastalıklar ve derin ven trombozu riskinde artışa neden olur. Hiperhomosisteinemide aterojenik mekanizma çok tartışmalıdır. Bununla birlikte hiperhomosisteinimli hastalarda intima kalınlaşması, trombosit turnoverinin artması, artmış tromboksan sentezi nedeniyle trombosit aktivasyonunun artması, endotel disfonksiyonu, lökosit aktivasyonu, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonu, damar duvarında lipid depolanmasıyla köpük hücre formasyonunun artması ve düz kas hücrelerinde proliferasyon meydana geldiği gösterilmiştir (121).

Yapılan araştırmalarda homosistein bağımlı vasküler hastalıklarda endotelin etkilendiği gösterilmiştir. Hiperhomosisteinemiyle aterojenik sürecin indüksiyonu reaktif oksijen formasyonu ile olmaktadır (122).

Hidrojen peroksit, süperoksit ve hidroksil radikalleri gibi reaktif oksijenler sitotoksiktir, direk olarak endotelial ve düz kas hücre fonksiyonlarında değişiklik yaparlar, lipid peroksidasyonu ve LDL oksidasyonunu artırır ve NO'yi azaltırlar. NO anti-aterotrombojenik ve vazodilatatördür, homosisteini S-nitrozo-homosistein formasyonuna çevirerek detoksifiye eder (123). Yükselmiş homosistein seviyeleri varlığında endotel hücre koruyucu S-nitrozo-homosistein oluşumu engellenmektedir. Hiperhomosisteinin glutatyon/glutatyon peroksidaz tampon sisteminin düzeyini azalttığı, monosit kemotaktan protein-1 düzeyini artırdığı, IL-8 ve nötrofil adezyonunu artırarak endotel hücrelerinden migrasyona yol açtığı, endoplazmik retikulumdaki glikoproteinlerin sentezini artırdığı, vasküler düz kas hücrelerini çoğalttığı ve gelişen ateroskleroz plağı içerisinde kollajen birikimine neden olduğu, pıhtılaşma faktörlerinden V ve XII'nin aktivasyonunu uyardığı, tromboksan yapımını ve fibrinojen salınımını artırarak lipoprotein(a)'nın fibrine bağlanmasını artırdığı, protein-C aktivasyonunu azalttığı, fibrinolizi azaltarak kan hemostazını olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir. Ayrıca homosisteinin trombositlere ve yaşam sürelerine, araşidonik asit metabolizması üzerine de değişik etkileri vardır (113, 122).

Homosistein plazmada serbest ve proteine bağlı homosistein şeklinde olmak üzere iki formda bulunur. Normalde total homosisteinin % 70-80'ini proteine bağlı form oluşturur. Total homosistein konsantrasyonu yaygın olarak High-pressure liquid chromatography (HPLC) yöntemi ile ölçülmektedir. Diğer ölçüm metodları ise gaz-likid kromatografi, kapiller elektroforez ve immünassay yöntemleridir (124).

Normal homosistein düzeyinin sınırları net değildir. 12 mikromol/L'nin üzerindeki düzeyler hiperhomosisteinemi olarak kabul edilmektedir. Framingham kalp çalışmasında 11,4 mikromol/L düzeyinde kardiyovasküler riskin başladığı gösterilmiştir. Optimal değer homosistein düzeyinin 12 mikromol/L'nin altında olmasıdır. 12-15 mikromol/L sınırda, 15-30 mikromol/L orta hiperhomosisteinemi olarak kabul edilmektedir (122).

Çalışmalarda koroner, serebral veya periferik arter hastalığı olanların % 15-40'ında orta düzeyde plazma homosistein yüksekliği gösterilmiştir (122, 125). Böbrek hastalarından prematür aterosklerotik vasküler hastalığı olanların bir kısmında, diyaliz hastalarında da hiperhomosisteinemi bildirilmiştir (122, 126). Folik asit veya vitamin B12 eksikliği olan hastaların % 95'den fazlasında serum homosistein düzeyleri yüksektir. Folat eksikliği sonucu homosisteinin metilasyonu için gerekli olan metiltetrahidrofolat azalacaktır. Remetilasyonun yetersizliğine bağlı homosistein düzeyleri yükselir. Framingham kalp çalışmasında plazma folat ve homosistein düzeyleri arasında kuvvetli bir ilişki saptanmıştır. Diyetle günde 400 µgram/gün'den fazla folat alınmasının, plazma homosisteinin düşürülmesi için gerekli olduğu bildirilmiştir (113).

İlımlı hiperhomosisteinemi sigara, hiperkolesterolemi gibi bağımsız bir vasküler risk faktörüdür. Bu nedenle homosistein düşürücü tedaviler önemlidir. 0.2-5 mg/gün folik asitin yalnız ya da vitamin B12 veya B6 ile kombine verilmesi yararlı bulunmuştur (127). Folik asit, vit B12 ve vit B6 hiperhomosisteinemi tedavisinde anahtar elementlerdir. Bu vitaminler homosisteinin metabolik yolunda kofaktör ya da kosubstrat olarak fonksiyon görür. Yüksek doz pridoksin transsülfürasyon yolunda kofaktör olarak kullanılır ve klasik homosisteinüri tedavisinde kullanılır. 10 çalışmalık bir metaanalizde ılımlı hiperhomosisteineminin folik asit ile düşürüldüğü gösterilmiştir. Günlük 0,5-5 mg folik asit homosistein konsantrasyonunu yaklaşık % 25-30 düşürür (128). Tedavinin etkisi tedaviden yalnızca iki hafta sonra görülmeye başlar ve maksimal etki altıncı haftada olur. Vitamin B12 eksikliği olmadıkça vitamin B12 tedavisi homosisteini folattan daha az düşürür. Folat desteği ucuzdur ve majör bir yan etkisi yoktur (113).

## 2.6. HİPOTİROİDİ VE HOMOSİSTEİNEMİ

Tiroid fonksiyonları homosistein üzerinde bazı sekonder etkilere sahiptir ve homosisteinin biyokimyasal değerlerini etkilemektedir. Plazma total homosistein düzeylerinde yükselme hipotiroid hastalarda rapor edilmiştir ve hipotiroidizm aterosklerotik kalp hastalığını artıran bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (18).

Hipotiroidizmde hiperhomosisteineminin nedeni açık değildir. Deneysel çalışmalar tiroid hormonlarının folat metabolizmasını etkilediğini göstermektedir (23). Gözlemlerde metilentetrahidrofolat redüktazın hipertiroidizmde artması, hipotiroidizmde azalması plazma homosistein düzeyleri ve tiroid arasında bağlantı ile ilgili olabileceği öne sürülmüştür. Diğer taraftan hayvanlar ve insanlarda yapılan çalışmalarda hipotiroidizmin düşük, hipertiroidizmin yüksek GFH ile ilişkili olduğu vurgulanmış ve bu durumun plazma homosistein konsantrasyonu ile yakından ilişkili olduğu belirtilmiştir (20, 21, 22). Hipotiroidili vakalarda homosistein düzeylerinin bazı çalışmalarda yükseldiği ve T4 tedavisi sonrası tekrar normal seviyelere gerilediği gösterilmiştir (129, 130). Bununla birlikte üç vaka kontrollü çalışmada (129, 131, 132) sublinik hipotiroidi ve ötiroid kontrol gruplar arasında homosistein düzeyinde anlamlı farklılık olmadığı rapor edilmiştir.

Ratlarda yapılan bir çalışmada homosistein metabolizma ve atılımı için major bir organ olarak böbrek gösterilmiştir (26). Hipotiroidizmde GFH'da azalma olduğu önceden vurgulanmış olup, bazı hastalarda normal kişilere göre kreatinin düzeyi daha yüksek bulunmuştur (7). Homosistein seviyelerinde artışa yol açan GFH'daki hafif azalmalar, GFH'nın plazma homosistein düzeyi için güçlü bir belirleyici olduğunu göstermektedir (134). Hipotiroidizmde hiperhomosisteineminin patogenezi muhtemelen GFH'daki bu azalma ile ilgilidir ve GFH ve homosistein konsantrasyonu arasında bağımsız bir ilişki vardır (19). Hipotiroidili hastalarda, homosisteinin yüksek olmasının olası sebebi; renal metabolizmasının veya üriner atılımının azalması olarak gösterilmiştir. Yükselmiş TSH seviyeleri L-tiroksin tedavisi sonrası normale geldiğinde GFH ve homosistein filtrasyonu normale gelir (27). Norlund ve arkadaşları (135), yaşla ilişkili olarak renal fonksiyonda azalma nedeniyle ilerleyen yaş ile birlikte plazma homosistein konsantrasyonunda artış olabileceğini belirtmişlerdir.

Çalışmalardan çıkan sonuçlara göre homosistein düzeyindeki değişiklikler ayrıca folat düzeyinde değişimler veya folat metabolizmasında rol oynayan enzimlerdeki modifikasyonlar ile açıklanabilir (24).

Hipotiroidizm aterosklerotik kardiovasküler hastalık ve kardiovasküler morbiditede artış için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (14). Hipotiroidizm total kolesterol, LDL kolesterol ve lipoprotein B de artış aracılığıyla bazı geleneksel kardiovasküler risk faktörlerini değiştirir. Bu geleneksel risk faktörleri hızlanmış aterogenezis vakalarının tamamında açıklanamamaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda homosistein, CRP ve lipoprotein A gibi yeni risk faktörlerinin rolü üzerinde çalışılmaktadır (15, 16). Birkaç çalışmada ötiroid kontrol grup ile karşılaştırıldığında hipotiroid hastalarda plazma total homosistein konsantrasyonunda hafif artışlar rapor edilmiştir (17).

Birçok çalışmada arteriyel ve venöklüziv hastalıklar ve hafif hiperhomosisteinemi arasında bağımsız bir ilişki olduğu kanıtlanmıştır (136-138). Epidemiyolojik çalışmalarda hiperhomosisteineminin demans, psikiyatrik hastalıklar, gebelik komplikasyonları ve doğum defektlerinin sık nedeni olduğu vurgulanmıştır (139-141). Büyük metaanalizlerde homosisteinde % 25 azalmanın iskemik kalp hastalığı riskinde % 11-16, inme riskinde % 19-22 ve derin ven trombozu riskinde % 25 azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (36).

Plazma homosistein konsantrasyonu 10  $\mu\text{mol/l}$  üzerinde risk lineer olarak artmaktadır (37). Yükselmiş homosistein seviyeleri genel popülasyonda % 5-10, vasküler hastalığı olanlarda % 40 daha yüksek bulunmuştur (38). Hiperhomosisteinemi endotel hasarı, oksidatif stres, düz kas hipertrofisi ve LDL partiküllerinin oksidasyonuna neden olmaktadır. Platelet agregasyonu, plazmanın antikoagülan fonksiyonu ve damarların vazomotor fonksiyonu yüksek plazma homosistein düzeyi varlığında değişmektedir (39).

Yükselmiş plazma homosistein seviyelerine genetik defektler veya akkiz faktörler neden olur. Homosistein metabolizmasında görevli enzimlerin fonksiyonlarında azalma, folat veya vitamin B12 eksiklikleri, medikal tedaviler ve renal yetmezlik, pernisiyöz anemi ve kanser gibi hastalıklar, yaş, cinsiyet veya yaşam stili (kahve, alkol vs) homosistein metabolizması üzerinde etkilere sahiptir (142).

Yetişkinlerde homosistein düzeyi kadınlara göre erkeklerde genellikle yaklaşık 2  $\mu\text{mol/l}$  daha yüksektir. Menapoz sonrası kadınlarda homosistein düzeyi yükselerek

erkeklerdeki seviyelere ulaşır. Cinsiyet ilişkili bu farklılık östrejenin etkileri ile açıklanmaktadır (143, 144).

Tiroid fonksiyonları homosistein metabolizması üzerindeki etkilerini biyokimyasal enzimleri etkileyerek göstermektedir. Bazı deneysel çalışmalarda hipotiroidizmin özellikle metilentetrahidrofolat redüktaz gibi homosisteinin metionine remetilasyonunda görev alan enzimleri etkilediği gösterilmiştir. MTHFR'nin hepatik aktivitesi hipotiroidizmde azalmış, hipertroidide artmıştır (20). Hipotiroid durumda riboflavinin aktif koenzim flavin-adenin dinükleotide dönüşümü defektiftir ve böylece MTHFR aktivitesi azalmıştır (145).

Orzechowska-Pawilojc ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (40) hipotiroid kadınlarda kreatinin klirensinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu, tedavi sonrası ise kreatinin klirensinde anlamlı artışlar olduğu görülmüştür. Tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde bu parametre homosisteinin güçlü prediktörü olarak sunulmuştur. Literatürde homosistein ve serum kreatinin konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon olduğu benzer raporlar vardır (146).

Son yıllarda yüksek riskli gruplarda yapılan çalışmalarda, hiperhomosisteineminin kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız ve güçlü bir risk faktörü olduğu gösterilmiş ve homosistein düzeyleri ile kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin arttığı bildirilmiştir (21, 29-32). Deneysel çalışmalar, hiperhomosisteineminin endotel disfonksiyonu ve trombosit aktivasyonuna neden olarak aterojenik etki gösterdiğini ortaya koymuştur. İnsan ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda da homosisteine bağlı aterosklerozda endotel hasarı olan bölgelerde trombosit yığılımı ve trombositten zengin trombus oluşumu görülmüştür (147, 148). Endotel disfonksiyonunun mekanizması tam olarak bilinmese de, homosisteinin, oksidatif hasara yol açarak bu duruma neden olduğu düşünülmektedir.

Hipotiroidi hastalarında homosistein düzeylerinde ve CRP düzeylerinde artma ve lipoprotein metabolizmasında anormalliklerin kardiyovasküler riski artırabileceği çok iyi bilinmektedir (28). Ayrıca hipotiroidizmde ılımlı hiperhomosisteinemi lipid profilinde değişiklik ve diyastolik hipertansiyon ile hızlanmış aterojenik duruma katkıda bulunabilir (40).

Çapraz kesitsel, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada açık hipotiroidili hastalarda serum homosistein düzeyleri anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir (15).



Benzer şekilde *New Mexico Elder Health Survey* çalışmasında TSH>10 mU/L'nin üzerinde iken kardiyovasküler hastalıklarda prevalans artışı ve FT4 ile homosistein düzeylerinde negatif korelasyon saptanmıştır (149).

Özet olarak TSH >10 mU/L'nin üzerinde iken hipotiroidinin homosistein düzeylerine etkisi yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur. Hiperhomosisteineminin patogenezinin GFH'da ve dolayısıyla homosisteinin klirensinde azalma veya folat metabolizmasındaki değişiklikler sorumlu tutulmuştur. Bu nedenle hipotiroidide homosistein düzeylerinin kardiyovasküler risk artışına katkıda bulunma ihtimali yüksektir.

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2008 - Mart 2010 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran yeni tanı almış 54 (47 kadın / 7 erkek) hipotiroidi hastası dahil edildi.

#### 3.1. Çalışma Grupları:

Çalışmaya alınan toplam 54 hipotiroid hasta tedavi öncesi hipotiroidi ve tedavi sonrası ötiroidi durumuna göre iki grupta değerlendirildi. TSH>10 µIU/L ve sT4 düşük saptanan ve klinik ve laboratuvar olarak hipotiroidi tanısı alan hastalar “hipotiroid grup”, hipotiroidi hastalarının L-tiroksin tedavisi sonrası TSH ve sT4 değerleri normal seviyelere gelen ve ötiroid kabul edilen hastalar “ötiroid grup” olarak adlandırıldı.

#### 3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

- Diyabetes mellitus öyküsü olan hastalar,
- Oral kontraseptif, tiroid hormonu, amiodorone, lityum, multivitamin preparatları, kortikosteroidler, antidepresanlar, antiseratoninerjik ve antikonvülzan ilaç kullanım öyküsü olan hastalar,
- Nefrotik sendromlu hastalar,
- Gebe ya da laktasyonlu kadınlar,
- Karaciğer ya da böbrek yetersizlikli hastalar,
- Kalp yetersizliği olan hastalar,
- Kronik alkol kullanım öyküsü olanlar,
- Akut ya da kronik enfeksiyonu olan hastalar,
- Ek bir endokrinolojik hastalığı olan kişiler (Cushing Sendromu, Addison hastalığı, Feokromastoma vs.)
- Kollajen doku hastalığı olan ya da malignite nedeniyle tedavi gören (özellikle hiperhomosisteinemiye neden olabilecek methotrexate, siklosporin gibi kemoterapötik ajanlar) hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan hastaların, başvuru sırasında detaylı öyküleri, eşlik eden hastalık varlığı (GFH ve plazma homosistein düzeyini etkileyen hastalıkların eşlik edip etmediği),

fizik muayene bulguları, kullandığı ilaçlar ve aldığı tedaviler kaydedildi. Ayrıca başvuru sırasında serbest T4, TSH değerleri, böbrek fonksiyonları, vitamin B12, folik asit, homosistein ve serum albümin değerleri not edildi.

Ellidört hipotiroid hastasının başlangıç değerlendirilmesinden sonra L-tiroksin tedavisi sonrası ötiroid hale geldiklerinde tekrar vücut kitle indeksleri, fizik muayene bulguları, kullandığı ilaçlar ve aldığı tedaviler, serbest T4, TSH değerleri, böbrek fonksiyonları, vitamin B12, folik asit, homosistein ve serum albümin seviyeleri değerlendirildi.

Hastaların ötiroid duruma gelmeleri başlangıç hipotiroidi derecesine göre değişmekle birlikte ortalama süre 3-6 ay arasında değişmekteydi. Hastalara L-tiroksin tedavi başlama protokolü koroner kalp hastalığı olmayan genç, sağlıklı hastalarda tedaviye başlama dozu 75-100 mcg/gün, 60 yaşın üstünde, kalp hastalığı olmayanlarda 50 mcg/gün ve kalp hastalığı varlığında ise başlangıç dozu 25 mcg/gün şeklinde düzenlenmiş. Ortalama 1.6-1,8 mcg/kg/gün ile günlük replasman miktarı genellikle 50- 200 mcg arasında tutulmuş. Serum TSH seviyesindeki değişimler 2-4 haftayı bulabileceğinden hastalar aylık kontroller ile takip edilmiş ve kontrollerde doz 25-50 mcg/gün arttırılmış. Tedavide amaç TSH değerinin 0.5-2.0 mUI/L arasında tutmaktır. Ötiroidi sağlanan hastalar 6-12 ayda bir TSH ve sT4 ölçümü için kontrol önerilmiş.

Çalışmanın sonunda hipotiroid ve ötiroid grup yaş, vücut kitle indeksi, tiroid ve böbrek fonksiyon testleri, vitamin B12, folik asit ve serum homosistein düzeyleri açısından karşılaştırıldı.

Aşık hipotiroidi tanısı alan hastalar başvuru sırasındaki serum TSH seviyelerine göre üç alt grupta kategorize edildi. Bu üç alt grup ortalama homosistein düzeyleri ve GFH açısından karşılaştırıldı. Başvuru sırasında serum TSH seviyesi 5 - 20 µIU/L arasında olan hastalar grup 1, TSH seviyesi 21 - 50 µIU/L arasında olan hastalar grup 2 ve TSH seviyesi 51 - 100 µIU/L arasında olan hastalar grup 3 olarak değerlendirildi.

Ayrıca hipotiroidi tanılı hastalar yaşlarına göre 3 gruba ayrıldı. Yaşı 40 ve altında olan hastalar grup A, 41-50 yaş arası olan hastalar grup B ve 51 yaş ve üzeri hastalar grup C olarak kabul edildi. Bu üç alt grup homosistein düzeyleri açısından karşılaştırıldı.

### 3.3. Antropometrik Ölçümler:

Ayakkabısız olarak boy ve vücut ağırlığı ölçümleri yapılan hastaların beden kitle indeksi (BKİ) aşağıdaki formül ile hesaplandı:

$$\text{BKİ (kg/m}^2\text{)} = \text{vücut ağırlığı (kg)} / \text{boy}^2 \text{ (m)}$$

### 3.4. MDRD (The Modification of Diet in Renal disease):

Serum kreatinin, BUN, serum albümin konsantrasyonu ve yaş, cinsiyet, ırk kullanılarak GFH ölçümü aşağıdaki formül ile hesaplandı. Bu formülün glomerüler filtrasyon hızının hesaplandığı diğer formüllere göre bazı avantajları bulunmaktadır. Bu formülde hastaların boy ve vücut ağırlığının bilinmesi ve 24 saat idrar toplanması gerekmemektedir. Etnik faktörün eşitlikte yer alması kronik renal hastalık prevalansının siyah ırkta yüksek olduğu dikkate alınırsa oldukça önemlidir.

$$\text{GFH-MDRD} = 170 \times [\text{Serum kreatinin}]^{-0.999} \times [\text{yaş}]^{-0.176} \times [0.762] \text{ (hasta kadınsa)} \times (1.180 \text{ hasta siyah ırktansa)} \times [\text{BUN}]^{0.170} \times [\text{Albümin}]^{+0.318}$$

### 3.5. Laboratuvar İncelemeleri

#### 3.5.1. Hormon Ölçümleri

Hastaların 2 yıllık izleminde ve başvuruda sT4, TSH düzeyleri ve bunlara paralel olarak böbrek fonksiyonları, vitamin B12, folik asit ve homosistein düzeyleri değerlendirildi. İzlem süresince hastaların başvuru değerleri ve L-tiroksin tedavi sonrası ötiroid durumda bakılan tirodi hormon değerleri ve eş zamanlı bakılan böbrek fonksiyonları, vitamin B12, folik asit ve homosistein düzeyleri ölçüldü. Her ölçüm değerinde mutlaka hastanın kullandığı ilaçlar ve antropometrik ölçümleri kaydedildi.

Hastaların laboratuvar ölçümlerinde sT4 ve TSH için Roche'un Cobas® kitleri ve bu kitlere uyumlu Cobas e 601® cihazı kullanılmıştır. Bu kitler 2,5 ve 97,5 persentil dilimlerine karşılık gelen normal değerleri sT4 için 0,93-1,7 ng/dl, TSH için ise 0,27-4,2 µIU/ml olarak saptanmıştır.

Hastalar sT4 ve TSH değerlerine göre klinik olarak hipotiroidi ve ötiroidi olarak yorumlandılar.

### 3.5.2. Serum BUN ve kreatinin düzeyleri ölçümü

Hastaların laboratuvar ölçümlerinde serum BUN ve kreatinin için Roche'un cobas® kitleri ve bu kitlere uyumlu Cobas c 501® cihazı kullanılmıştır. Bu kitler 2,5 ve 97,5 persentil dilimlerine karşılık gelen normal değerleri BUN için 6-23 mg/dl, kreatinin için ise erkeklerde 0,7-1,20 mg/dl, kadınlarda 0,50-0,90 mg/dl olarak saptanmıştır.

### 3.5.3. Folik asit ve vitamin B12 düzeyleri ölçümü

Elektrokemilüminesans immünolojik test yöntemi ve cobas e 601® cihazı kullanılarak belirlenmiştir. Yöntem in vitro kantitatif folat ve vitamin B12 tayini için bağlama yöntemli testtir. Folik asit ve vitamin B12 bağlayıcı proteinlerinden ayrıldıktan sonra rutenyumla işaretli folat bağlayıcı protein ve intrinsik faktör ile inkübe edilmesi, miktarı numune içindeki analit konsantrasyonuna bağlı olan folat kompleksi ve vitamin B12-bağlayıcı protein kompleksi oluşur. Ortama streptavidin-kaplı mikropartiküller ve biyotinle işaretli folat ve vitamin B12 eklenir.

Reaksiyon karışımı, mikropartiküllerin elektrodun yüzeyinde manyetik olarak tutuldukları ölçüm hücresi içine aspire edilir. Daha sonra bağlanmamış maddeler ProCell ile uzaklaştırılır. Elektrod üzerine voltaj uygulanması kemilüminesans emisyonuna neden olup, bu bir foton sayıcı (photomultiplier) ile ölçülür.

Sonuçlar, 2-noktalı kalibrasyon ile cihaza özgü bir kalibrasyon eğrisi ve reaktif barkodu aracılığıyla edinilen bir ana eğri ile tayin edilir.

### 3.5.4. Plazma Homosistein Ölçümü

Günümüzde, plazmadaki farklı homosistein formlarını topluca ölçebilen birçok teknik kullanılmaktadır. En çok kullanılan yöntem “high performance liquid chromatography” yöntemidir. Bu metodlarla ölçüm sonuçları, total homosistein olarak verilir. Çalışmamızda da total homosistein düzeyi “high performance liquid chromatography” yöntemi ile elde edilmiştir.

### 3.6. Tedavi ve İzlem

Klinik ve laboratuvar bulguları ile hipotirodi tanısı alan hastalar, tiroid hormon düzeylerine göre hipotiroidi ve ötiroidi olarak ayrıldı. Hastalara verilen L-tiroksin tedavisi ile hastalardaki homosistein düzeylerindeki ve böbrek fonksiyonlarındaki değişimler (GFH) arasındaki ilişki araştırıldı.

### 3.7. İstatistiksel analiz

Çalışma sonucunda elde edilen bulgular istatistiksel olarak değerlendirildi. Çalışmada kullanılan sürekli değişkenler Kolmogorov-Smirnov normallik testine göre normal dağılım gösterdiğinden dolayı tedavi öncesine göre tedavi sonrası değişimlerin karşılaştırmalarında iki eş arasındaki farkın önemlilik testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler aritmetik ortalama (Ort) ve standart sapma (SS) olarak gösterildi.  $p$  değeri  $<0,05$ 'in altında hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hesaplamalar hazır istatistik yazılım ile yapıldı (PASW-v18, SSPS Inc, Chicago, IL).

## 4.BULGULAR

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç hastalıkları polikliniğine 2008 Ocak–2010 Mart tarihleri arasında başvurup yeni hipotiroidi tanısı konulmuş ve L-tiroksin tedavisi ile ötiroidi sağlanmış, ortalama yaşı  $46,50 \pm 11,90$  yıl olan, 54 (47 kadın, 7 erkek) hipotiroidili hasta çalışmaya dahil edildi.

Hipotiroid ve ötiroid gruplar antropometrik ölçümler açısından değerlendirildi. Antropometrik ölçümlerden BKİ hipotiroidi grubunda ortalama  $30,05 \pm 5,05$  kg/m<sup>2</sup>, ötiroid grupta ortalama  $29,79 \pm 4,98$  kg/m<sup>2</sup> olarak ölçüldü. Vücut ağırlığı hipotiroidi grubunda  $78,73 \pm 15,12$  kg, ötiroid grupta  $78,13 \pm 14,93$  kg olarak saptandı. Ötiroid grupta hem BKİ hem de vücut ağırlığı hipotiroid gruba göre istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecek düzeyde (sırasıyla p değerleri 0,013 ve 0,026) daha düşük saptandı.

Tiroid fonksiyonları açısından her iki grup karşılaştırıldığında sT4 değeri hipotiroidi grubunda ortalama  $0,64 \pm 0,33$  ng/dL, ötiroid grupta ise ortalama  $1,31 \pm 0,29$  ng/dL olarak ölçüldü. TSH hipotiroidi grubunda ortalama  $37,05 \pm 34,15$  µIU/L, ötiroid grupta ise ortalama  $2,32 \pm 1,55$  µIU/L olarak ölçüldü. Hem sT4 hem de TSH değerleri açısından her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışma grubunun tiroid fonksiyon testleri sonuçları Tablo 6'da gösterilmiştir.

**Tablo 6. Hipotiroidi ve ötiroid grubun tiroid fonksiyon testleri sonuçları**

	<b>Hipotiroidi grup (N=54)</b>	<b>Ötiroidi grup (N=54)</b>	<b>P değeri</b>
TSH (µIU/L)	$37,05 \pm 34,15$	$2,32 \pm 1,55$	<0.001
sT4 (ng/dL)	$0,64 \pm 0,33$	$1,31 \pm 0,29$	<0.001

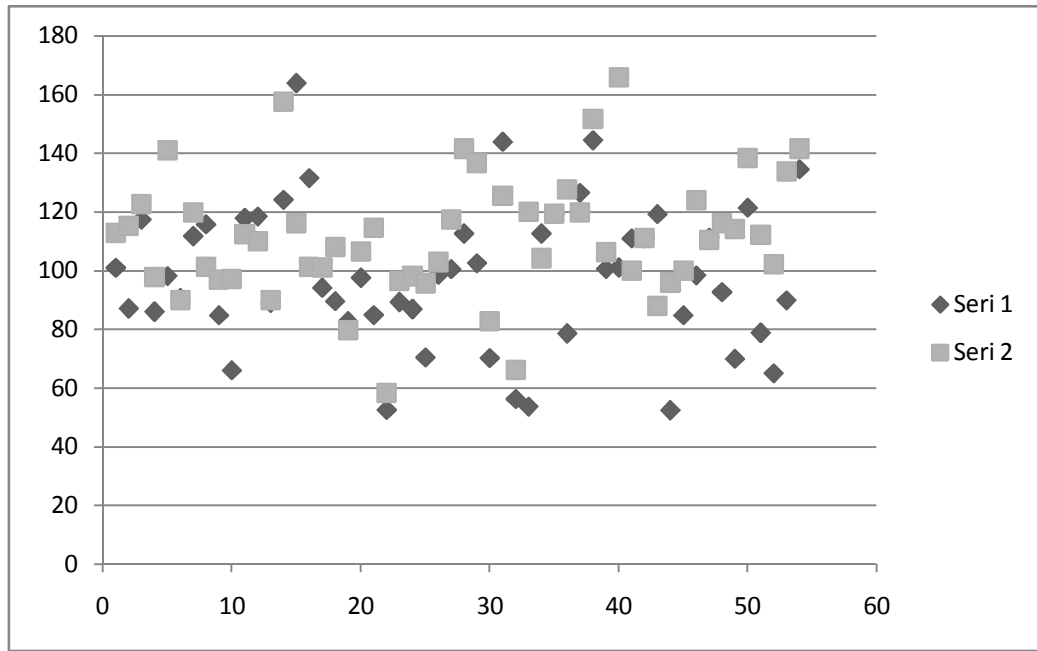
Böbrek fonksiyonları açısından değerlendirildiğinde ise BUN değerleri açısından hipotiroidi ve ötiroidi grupları arasında anlamlı fark bulunmazken ( $p=0,151$ ), serum kreatinin seviyesi hipertiroidi grubunda, hipotiroid grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ( $p<0,001$ ). Çalışmamızda hipotiroidi hastalarının serum kreatinin seviyelerinde L-tiroksin tedavisi sonrası ötiroid hale geldiklerinde % 16 gibi anlamlı bir azalma görüldü.

**Tablo 7. Hipotiroidi ve ötiroid grubun böbrek fonksiyon testleri sonuçları**

	Hipotiroid grup (N=54)	Ötiroid grup (N=54)	P değeri
BUN (mg/dl)	13,22 ± 4,17	12,55 ± 3,60	AD
Kreatinin (mg/dl)	0,78 ± 0,23	0,68 ± 0,13	<0,001
GFH (MDRD) (ml/dk)	98,42 ± 24,32	111,48 ± 20,79	<0,001

AD: Anlamli Değil ( $P>0,05$ )

MDRD formülü kullanılarak hesaplanan GFH değeri ise hipertiroidi grubunda hipotiroidi grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0,001$ ) (Tablo 7). Hipotiroidi hastaları ötiroid hale getirildiklerinde GFH değeri % 13'lük bir artış saptandı. Hipotiroid ve ötiroid grupların GFH değerlerinin karşılaştırılması şekil 5'te grafiksel olarak verilmiştir.



Şekil.5. Hipotiroid ve ötiroid grupların GFH değerlerinin karşılaştırılması

Çalışmaya alınan hastalar vitamin B12 ve folik asit düzeyleri değerlendirildi. Hipotiroidi ve ötiroid grup arasında vitamin B 12 düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanamazken ( $p=0,092$ ), folik asit düzeyi açısından her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p=0,017$ ) kabul edildi. Hastalar homeosistein düzeyleri

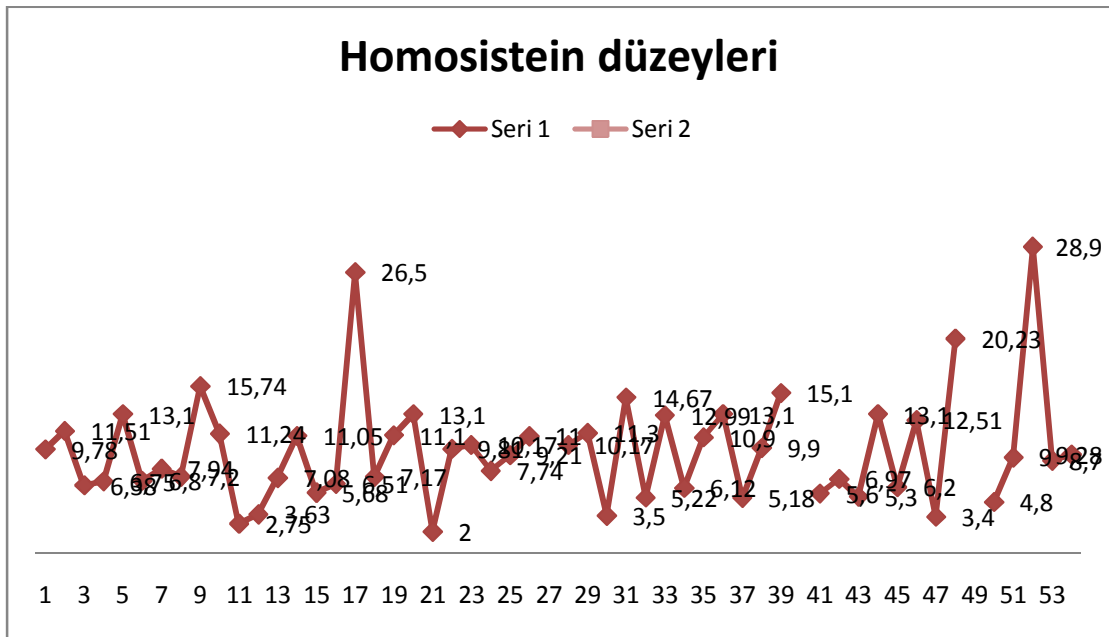


açısından karşılaştırıldığında hipotiroidi grubunda homosistein düzeyi, ötiroidi grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p=0.038$ ) (Tablo 8). Çalışmamızda da hipotiroidi hastalarında L-tiroksin tedavisi sonrası ötiroid durum sağlandığında plazma homosistein düzeyinde ortalama 1,51  $\mu\text{mol/l}$  azalma sağlandı ve bu fark anlamlıydı ( $p<0,05$ ).

**Tablo 8. Hipotiroidi ve ötiroid grubun folat, vitamin B12 ve homosistein düzeylerinin karşılaştırılması**

	Hipotiroidi grup (N=54)	Ötiroidi grup (N=54)	P değeri
Vitamin B12 (pikog/mL)	317,46 $\pm$ 167,29	380,66 $\pm$ 294,66	AD
Folik asit (pikog/mL)	7,61 $\pm$ 2,76	8,53 $\pm$ 3,19	0,017
Homosistein ( $\mu\text{mol/L}$ )	9,67 $\pm$ 5,24	8,16 $\pm$ 3,38	0,038

AD: Anlamlı Değil ( $P>0,05$ )



Şekil.6. Hipotiroid ve ötiroid grup homosistein düzeylerinin karşılaştırılması

Pearson korelasyon analizinde GFH ile yaş, serum TSH ve ST4 seviyeleri arasında negatif bir korelasyon saptanırken, GFH ile vücut ağırlığı, BKİ, serum homosistein, vitamin B12 ve folat düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 9).

**Tablo 9. GFH değerinin diğer parametrelerle pearson korelasyon analizi**

Değişkenler	N	GFH (MDRD)	
		Korelasyon (r),	p değeri
Yaş (cm)	54	<b>-0,446</b>	<b>&lt;0,001</b>
Vücut ağırlığı (kg)	54	0,137	0,323
Vücut kitle indeksi	54	0,052	0,706
TSH (µIU/L)	54	<b>-0,539</b>	<b>&lt;0,001</b>
sT4 (ng/dL)	54	<b>-0,382</b>	<b>0,004</b>
BUN (mg/dl)	54	<b>-0,769</b>	<b>&lt;0,001</b>
Kreatinin (mg/dl)	54	<b>-0,805</b>	<b>&lt;0,001</b>
Homosistein (µmol/L)	54	-0,255	0,070
Vitamin B12(pikog/mL)	52	0,005	0,974
Folik asit (pikog/mL)	50	0,092	0,525

p<0,05 : Anlamlı

Pearson korelasyon analizinde homosistein ile diğer parametrelerde karşılaştırıldı. Antropometrik ölçümlerden yaş, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi ile homosistein düzeyi arasında korelasyon saptanmadı. Homosistein ile TSH ve kreatinin arasında pozitif korelasyon saptanırken, sT4 düzeyi ile negatif korelasyon saptandı. Bu korelasyonlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Buna karşın serum BUN düzeyi ile homosistein arasında korelasyon yoktu. Ayrıca vitamin B12, folat düzeyi ve GFH ile homosistein arasında negatif yönde çok zayıf bir ilişki vardı ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi (Tablo 10).

**Tablo 10. Homosistein düzeyinin diğer parametrelerle pearson korelasyon analizi**

Değişkenler	N	Homosistein	
		Korelasyon (r),	p değeri
Yaş (cm)	54	-0,017	0,904
Vücut ağırlığı (kg)	54	-0,122	0,392
Vücut kitle indeksi	54	0,203	0,153
TSH (µIU/L)	54	<b>0,442</b>	<b>&lt;0,001</b>
sT4 (ng/dL)	54	<b>-0,294</b>	<b>0,036</b>
BUN (mg/dl)	54	0,161	0,258
Kreatinin (mg/dl)	54	<b>0,346</b>	<b>0,013</b>
GFH (MDRD) (ml/dk)	54	-0,255	0,070
Vitamin B12(pikog/mL)	52	-0,264	0,064
Folik asit (pikog/mL)	50	-0,232	0,113

p<0,05: Anlamlı

Yeni tanı almış hipotiroidi hastaları başvuru sırasındaki serum TSH seviyelerine göre üç alt grupta kategorize edildi. Bu üç alt grup ortalama homosistein düzeyleri açısından karşılaştırıldı.

Başvuru sırasında serum TSH seviyesi 5 - 20 µIU/L arasında olan hastalar grup 1, TSH seviyesi 21 - 50 µIU/L arasında olan hastalar grup 2 ve TSH seviyesi 51 - 100 µIU/L arasında olan hastalar grup 3 olarak değerlendirildi.

Grup 1’de ortalama homosistein düzeyi  $7,62 \pm 3,07$  µmol/L, grup 2’de ortalama homosistein düzeyi  $10,11 \pm 6,36$  µmol/L, grup 3’te ise ortalama homosistein düzeyi  $13,35 \pm 5,81$  µmol/L olarak hesaplandı (tablo 11). Grup 2 ile grup 1 ve 3 arasında ortalama homosistein düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanmazken (sırasıyla p=0,334 ve

p=0,245); grup 1 ve grup 3 arasında ortalama homosistein düzeyleri açısından fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,004).

**Tablo 11. Grup 1,2 ve 3'ün ortalama homosistein ve GFH değerleri**

	<b>Grup 1 (N=26)</b>	<b>Grup 2 (N=12)</b>	<b>Grup 3 (N=13)</b>
Homosistein ( $\mu\text{mol/L}$ )	7,62 $\pm$ 3,07	10,11 $\pm$ 6,36	13,35 $\pm$ 5,81
GFH (ml/dk)	106,93 $\pm$ 20,97	102,38 $\pm$ 25,15	78,01 $\pm$ 18,5

Ayrıca bu üç grup GFH açısından da birbirleriyle karşılaştırıldı. Grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken (p=0,403), grup 3 ile grup 1 ve 2 arasında ortalama GFH açısından istatistiksel olarak anlamlı (sırasıyla, p=0,032 ve p=0,034) farklar gözlemlendi.

Hipotiroidi hastaları yaşlarına göre 3 gruba ayrıldı. Yaşı 40 ve altında olan hastalar grup A, 41-50 yaş arası olan hastalar grup B ve 51 yaş ve üzeri hastalar grup C olarak gruplara ayrıldı. Grup A'nın ortalama homosistein düzeyi 9,01  $\pm$  4,05  $\mu\text{mol/L}$ , grup B hastalarda ortalama homosistein düzeyi 11,58  $\pm$  7,18  $\mu\text{mol/L}$ , grup C hastalarda ortalama homosistein düzeyi 8,62  $\pm$  3,84  $\mu\text{mol/L}$  olarak hesaplandı. Gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

## 5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Hipotiroidizm diğerk organlarda olduğu gibi renal fonksiyonlar üzerinde de önemli değişikliklere neden olmaktadır (6). Tiroid disfonksiyonu böbrekler üzerinde renal kan akımı, GFH, tübüllerin sekretuar ve absorbtif kapasitesi, elektrolit pompaları ve böbrek yapısındaki değişimler üzerine etkilidir (10). Tiroid disfonksiyonunun böbrek üzerindeki bu etkileri ratlar üzerinde deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak insanlarda klinik durumun çoğunlukla gözden kaçması ve renal fonksiyon parametrelerinin sıklıkla normal aralıklarda seyretmesi tiroid fonksiyonlarının renal etkilerinin daha güç anlaşılmasına neden olmuştur (7).

Hipotiroidizm hemodinamide değişiklik ve ateroskleroz gelişimi açısından klinik olarak önemli etkilere sahiptir. Bu klinik etkiler, kalp hızı, kardiyak output ve dolaşan kan volümü azalması ve sistemik vasküler rezistans ve diyastolik kan basıncında artmadır (9). Hipotiroidizmde görülen bu hemodinamik değişiklikler muhtemelen renal kan akımı ve GFH'daki azalmanın temelini oluşturur (10). Artmış arteriel vazodilatasyon L-tiroksin tedavisini takiben gözlemlenen GFH'daki artmayı açıklamaktadır (11). Ayrıca hipotiroidizmde görülen dislipidemi ve hiperhomosisteinemi de ateroskleroz gelişimine katkıda bulunmaktadır (9). Tiroid hormonlarının böbrek fonksiyonları üzerindeki etkileri daha önceki birçok çalışmada ele alınmıştır (7, 98, 150, 151).

Hipotiroidizm erkeklere göre kadınlarda daha sık karşımıza çıkmaktadır. Otoimmün hipotiroidizm kadınlarda 4/1000 sıklıkta görülürken erkeklerde 1/1000 sıklıkta görülmektedir (43, 44). Bizim çalışmamızda da literatürlerle uyumlu olarak, hipotiroidi hastalarının % 87'si kadın, % 13'ü erkek idi.

Çalışmamızda hipotiroidi ve ötiroid grupları böbrek fonksiyonları açısından karşılaştırdığımızda; hipotiroidi hastalarının serum kreatinin seviyelerinde L-tiroksin tedavisi sonrası ötiroid hale geldiklerinde %16 gibi anlamlı bir azalma görüldü. Primer hipotiroidizm reversibl serum kreatinin seviyelerinde yükselme ile ilişkilidir. Bu yükselme bazı çalışmalarda % 55'den daha fazla olduğu bildirilmiştir (107). Kreismen ve Hennessey yaptıkları bir çalışmada ise tiroid karsinomalı 24 hipotiroid hastasında L-tiroksin tedavisi sonrası serum kreatinin seviyelerinde anlamlı bir düşme olduğunu bildirmişlerdir (21). Ayrıca, Verhals ve ark. (152) yaptığı çalışmada, ötiroid kontrol grup ile karşılaştırıldığında

subklinik hipertiroidizmi hastalarda serum kreatinin düzeylerinin düşük, subklinik hipotiroidizmi hastalarda ise serum kreatinin seviyelerini yüksek bulmuşlardır.

Yapılan bazı çalışmalarda GFH'nın hipotiroidili hastalarda % 40 'a varan oranda azalabildiği vurgulanmaktadır. Bu azalmış GFH değeri normal renal fonksiyonlu kişilerde tiroid hormon tedavisi sonrası normal değerlere gelmektedir (7). Hatta kronik böbrek yetersizliği olan hipotiroid hastalar da replasman tedavisi ile tiroid hormon konsantrasyonu normale geldiğinde GFH'da anlamlı düzelmeler olduğu gösterilmiştir (95). Çalışmamızda MDRD formülü kullanılarak hesaplanan GFH düzeyleri ötiroid grupta hipotiroid gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Hipotiroidi hastaları ötiroid hale getirildiklerinde GFH değerlerinde ortalama % 13'lük bir artış saptandı. Woodward ve ark. (83) hipotiroid hastalarda ortalama GFH'nın ötiroid hastalara göre % 18 azalmış, hipertiroid hastalarda ise ortalama GFH'nın ötiroid gruba göre % 39 artmış olduğunu bulmuşlardır. Hipotiroidizmde azalmış GFH değerinin mekanizması düşük tiroid hormon düzeylerinin neden olduğu kardiyak hız, stroke volüm ve kontraktilitede azalma ve dolayısıyla azalmış kardiyak output olarak açıklanmıştır (7, 84, 107). Ayrıca, kas kitlesi ve kreatininin aktif tübül sekresyonu ile ilişkisi nedeniyle kreatinin klirensinin olduğundan daha abartılı olduğu düşünülmüştür (86).

Çalışmamızda hastalar hipotiroidinin ağırlık derecesine göre alt gruplara ayrıldıklarında, hipotiroidi derecesi daha ağır olan grup 3'te ortalama GFH değerinin, diğer iki gruba göre daha düşük olduğu saptandı. Bu durum hipotiroidi derecesine bağımlı olarak böbrek fonksiyonlarında daha fazla etkilenme olduğunu göstermektedir.

Yine vaka sayısı daha geniş, retrospektif bir analizde Lippi ve ark. (12) biyokimyasal olarak hipertiroidizm ve hipotiroidizm olan hastaları ötiroid hastalar ile karşılaştırmışlardır. Hipertiroidili hastalarda ötiroid hastalara göre GFH oranı daha yüksek iken, hipotiroidizm saptanan hastalarda GFH oranı daha düşük olarak saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada GFH düşük hastalarda daha fazla biyokimyasal olarak hipotiroidizm saptandığı için renal ve tiroid fonksiyonları arasındaki ilişkinin varlığı doğrulanmıştır. Çalışmaya alınan bütün hastalarda gözlenen TSH ve GFH arasındaki bu ilişki, bozulmuş renal fonksiyon ve tiroid hastalıklarında potansiyel örtüşen semptomatolojiyi doğrular niteliktedir.

Hipotiroidizm aterosklerotik kardiovasküler hastalık ve kardiovasküler morbiditede artış için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (14). Hipotiroidizmde artmış geleneksel kardiovasküler risk faktörleri yanında geleneksel olmayan risk faktörleri üzerinde de çalışmalar yapılmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda homosistein, CRP ve lipoprotein A gibi yeni risk faktörlerinin rolü üzerinde durulmaktadır (15, 16).

Tiroid fonksiyonları homosistein metabolizması üzerinde bazı önemli etkilere sahiptir. Hipotiroidizmin aterosklerotik kalp hastalığı riskini artıran bir faktör olduğu kabul edilmiştir (18). Ancak hipotiroidizmde hiperhomosisteineminin mekanizması net değildir. Deneysel çalışmalar tiroid hormonlarının folat metabolizması üzerinden homosistein düzeyini etkilediğini göstermiştir (23). Çalışmamızda da hipotiroidi hastalarında L-tiroksin tedavisi sonrası ötiroid durum sağlandığında plazma homosistein düzeyinde ortalama 1,51  $\mu\text{mol/l}$  azalma sağlandı ve bu fark anlamlıydı ( $p<0,05$ ). L-tiroksin tedavisi ile tiroid hormonlarının normal seviyelere gelmesi homosistein düzeylerinde anlamlı bir azalma ile ilişkiliydi. Bu bulgular daha önce yapılan çalışmalar ile benzerdi. Bununla birlikte Orzechowska-Pawilojc ve ark. (40) yaptığı çalışmada hipotiroidili kadınları kontrol grup ile karşılaştırdıklarında plazma homosistein düzeyi ortalama 1,92  $\mu\text{mol/l}$  daha yüksek bulunmuştur. L-tiroksin tedavisi sonrası homosistein düzeylerinde anlamlı bir azalma saptanmıştır. Diekman ve ark. (32) yaptığı çalışmada hipotiroid hastalarda L-tiroksin tedavisi sonrası homosistein düzeylerinde ortalama 4,6  $\mu\text{mol/l}$  azalma olduğu tespit edilmiştir. Orzechowska-Pawilojc ve ark. (40) yaptığı çalışmada bu oranın daha düşük bulunmasının sebebi ılımlı hipotiroid hastaların çoğunlukta olmasına bağlanmıştır (hastaların %60'ında başlangıç TSH değeri 5-10 mU/l).

Böbrekler homosisteinin metabolizmasında rol alan major bir organdır (26). Hipotiroidizmde hiperhomosisteineminin patogenezi GFH'da azalma ile ilişkili olabilir (19). Diğer taraftan hayvanlar ve insanlarda yapılan çalışmalarda hipotiroidizmin düşük, hipertiroidizmin yüksek GFH ile ilişkili olduğu vurgulanmış ve bu durumun plazma homosistein konsantrasyonu ile yakından ilişkili olduğu belirtilmiştir (20-22).

Çalışmamızda hipotiroid hastalarda, ötiroid durum ile karşılaştırıldığında serum kreatinin ve homosistein düzeyleri daha yüksek, GFH değerleri ise daha düşük idi. L-tiroksin tedavisi sonrası ötiroidi sağlanan hastalarda serum kreatinin ve homosistein düzeylerinde anlamlı düşüşler, GFH değerlerinde ise anlamlı artışlar olduğu görüldü. Benzer şekilde birkaç çalışmada hipotiroidizmde serum homosistein düzeyinin yükseldiği,

T4 replasman tedavisi sonrası ise hiperhomosisteineminin düzeldiği gösterilmiştir (153, 154). Bununla birlikte üç vaka kontrollü çalışmada (129, 131, 132) subklinik hipotiroidi ve ötiroid kontrol gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı rapor edilmiştir. Ayrıca Christ-Crain ve ark. (15) yaptığı çalışmada subklinik hipotiroidizmli hastalarda L-tiroksin tedavisi sonrası homosistein seviyelerinde anlamlı değişiklikler saptanmamıştır.

Çalışmamızda plazma homosistein konsantrasyonu ve serum kreatinin arasında lineer bir ilişki varken plazma homosistein ve GFH arasında tersine zayıf bir ilişki vardı. Özmen ve ark. (155) yaptığı çalışmada da, plazma homosistein konsantrasyonu serum kreatinin ile korele bulunmuş fakat plazma homosistein ve kreatinin klirensi arasında ilişki bulamamışlardır. Benzer bir şekilde, Diekman ve ark. (32) yaptığı çalışmada hipotiroid hastalarda homosistein ve kreatinin değişikliği arasında lineer bir ilişki, homosistein ve kreatinin klirensi arasında ise negatif yönde bir ilişki saptamışlardır. Ancak homosistein düzeyindeki değişikliğin kreatinin klirensinden ( $r=-0,54$ ) ziyade serum kreatinin seviyesi ( $r=0,61$ ) ile daha iyi korele olduğunu vurgulamışlardır (32). Hipotiroidizmde homosistein ve serum kreatinin ilişkisi hipodinamik sirkulasyon ile açıklanabilmektedir (156).

Yine çalışmamızda yaş ile ilişkili olarak hastalar 3 grup şeklinde değerlendirildiğinde gruplar arasında homosistein düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Buna karşın Norlund ve arkadaşları (135), yaşla ilişkili olarak renal fonksiyonda azalma nedeniyle ilerleyen yaş ile birlikte plazma homosistein konsantrasyonunda artış olabileceğini belirtmişler.

Çalışmamızda ötiroid durum ile hipotiroid durum karşılaştırıldığında serum folat düzeyleri ötiroid durumda daha yüksek bulundu. Ancak folat ile homosistein düzeyleri arasındaki ilişki anlamlı bulunmadı. Ayrıca vitamin B 12 düzeyi açısından ötiroid grupla hipotiroid grup karşılaştırıldığında ötiroid grupta anlamlı olmayan artışlar gözlemlendi. Daha öncede bahsedildiği gibi çalışmamızda homosistein düzeyinin folat ve vitamin B12 düzeyinden ziyade renal fonksiyonlar ile daha anlamlı korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Nedrebo ve ark. (153) yaptığı çalışmada, plazma homosistein, serum folat, total kolesterol, HDL ve kreatinin seviyelerinin hipotiroid hastalarda hipertiroidili hastalardan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Her iki grupta tedavi devam ederken serum kolesterol ve kreatinin ile plazma homosistein düzeyi arasında güçlü bir ilişki göstermişler fakat serum kobalamin ve folat ile homosistein düzeyi arasında ilişki bulamamışlardır. Bu çalışmalarda,



böbrek fonksiyonlarındaki değişikliklerin plazma homosistein düzeylerinde değişikliklerle daha yakından ilişkili olabileceği görülmüştür.

Bu verilere karşı görüşte çalışmalar da mevcuttur. Barbe ve ark. (154), hipertiroid durum ile hipotiroid durumu karşılaştırdıklarında hipotiroid durumda serum folat düzeyi daha düşük, folat ve homosistein arasında ise negatif bir korelasyon saptamışlardır. Özmen ve ark. (155) yaptığı çalışmada da hipotiroid hastalarda vitamin B 12 düzeyi kontrol grubu ile benzer iken folat seviyeleri anlamlı bir şekilde daha düşük bulunmuştur. Ek olarak, homosistein düzeyinin folat seviyesi ile ters yönde ve güçlü bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, hipotiroidizmde homosistein konsantrasyonundaki artışın muhtemelen değişmiş folat düzeyi veya folat metabolizmasında görevli enzimlerin aktivitesinde modifikasyon sonucu olduğunu göstermektedir (24,155).

Çalışmamızda hipotiroid grupta L-tiroksin tedavisi sonrası vitamin B12 seviyesinde anlamlı olmayan artışlar görüldü. Bu sonuç bazı çalışmalarda bahsedilen vitamin B12 düzeyinin ötiroid hastalarda daha düşük olacağı sonucunu desteklememektedir. Orzechowska-Pawilojc ve ark. (40) yaptığı çalışmada hipotiroid hastalarda homosistein ve vitamin B12 düzeyleri arasında ilişki bulmuşlar, ancak homosistein ve folat düzeyleri arasında ilişki saptamamışlardır. Bununla birlikte, hipotirodi grupta L-T4 tedavisi sonrası homosistein seviyelerinde anlamlı bir azalma saptanırken kobalamin seviyeleri daha da azalmıştır (40). Benzer sonuçlar Lien ve ark. (130) yaptığı çalışmada da tespit edilmiştir. Düşük kobalamin seviyeleri intestinal absorpsiyonda bozulma, hepatik depoların boşalması veya artmış metabolizma hızı ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (159).

Sonuç olarak, çalışmamızda hipotiroidi durumunda renal fonksiyonların bozulduğunu, L-tiroksin tedavisi ile bu göstergelerin düzeldiğini, ayrıca hipotiroidizmde görülen yüksek plazma homosistein düzeylerinin tiroid hormonu replasmanı ile düştüğünü ve tersine düşük olan folat düzeylerinin ise yükseldiğini gösterdik. Ayrıca plazma homosistein düzeyindeki yükselmenin folat ve vitamin B12 düzeylerindeki değişiklikten ziyade daha çok serum kreatinin konsantrasyonu ile korele olduğunu, böylelikle hipotiroidizm hastalarında hiperhomosisteinin vitamin düzeylerinden ziyade renal fonksiyonlar ile daha yakından ilişkili olduğunu destekledik.

## 6. KAYNAKLAR

1. Baghavan NV. Medical biochemistry. USA: Acedemic Press. 2002; 769-779.
2. Ersöz B, Tiroid hormonları. In Onat T, eds. İnsan Biyokimyası. Ankara: Palme Yayıncılık. 2002; 464-467.
3. Smith C, Marks A, Lieberman M. Marks' Basic medical biochemistry. USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 719-721.
4. Robert K, Darly K, Peter A, Victor W. Harper's Biochemistry. USA: Appletob&Lange. 2000; 561-567.
5. Fauci AS, Braunwald E, İsselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL. Disorder of The Anterior Pituitary and hypothalamus. In Harrison's Principles of Internal Medicine Com. H.Book, Editors, 14 th Edition McGraw-Hill International Editions. 1998;12 (160): 921.
6. Tielens ET, Pillay M, Storm C, Berghout A. Changes in cardiac function at rest before and after treatment in primary hypo-thyroidism. American Journal of Cardiology. 2000; 85: 376–380.
7. den Hollander JG, Wulkan RW, Mantel MJ, Berghout A. Correlation between severity of thyroid dysfunction and renal function. Clin. Endocrinol. 2005; 62: 423–427.
8. Elgadi A, Verbovski P, Marcus C & Berg UB. Long-term effects of primary hypothyroidism on renal function in children. Journal of Pediatrics. 2008; 152: 860–864.
9. Jublanc C, Bruckert E. Hypothyroidism and cardiovascular disease: role of new risk factors and coagulation parameters. Semin Vasc Med. 2004; 4: 145-151.
10. Villabona C, Sahun M, Roca M, Mora J, Gomez N, Gomez JM. Blood volumes and renal function in overt and subclinical primary hypothyroidism. Am J Med Sci. 1999; 318: 277-280.

11. Nagasaki T, Inaba M, Henmi Y, Kumeda Y, Ueda M. Decrease in carotid intima-media thickness in hypothyroid patients after normalization of thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003; 59: 607-612.
12. Lippi G, Montagnana M, Targher G. Relationship between thyroid status and renal function in a general population of unselected outpatients. *Clinical Biochemistry* 2008; 41: 625–627.
13. Iglesias P, Diez JJ. Thyroid dysfunction and kidney disease. *European Journal of Endocrinology*. 2009; 160: 503–515.
14. Hak AE, Pols HAP, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JCM. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: The Rotterdam Study. *Ann Intern Med*. 2000; 132: 270-278.
15. Christ-Crain M, Meier C, Guglielmetti M, Huber PR, Riesen W, Staub JJ, Mueller B. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebocontrolled trial. *Atherosclerosis*. 2003; 166: 379–386.
16. Tzotzas T, Krassas GE, Konstantinidis T, Bougoulia M. Changes in lipoprotein (a) levels in overt and subclinical hypothyroidism before and during treatment. *Thyroid*. 2000; 10: 803-808.
17. Morris MS, Bostom AG, Jacques PF, Selhub J, Rosenberg IH. Hyperhomocysteinemia and hypercholesterolemia associated with hypothyroidism in the third US National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis*. 2001; 155: 195-200.
18. Green R, Chong YY, Jacobson DW, Robinson K, Gupta M. Serum homocysteine is high in hypothyroidism: A possible link with coronary artery disease. *Irish J Med Sciences*. 1995; 164: 27-28.
19. Wollesen F, Brattström L, Refsum H, Ueland PM, Berglund L, Berne C. Plasma tHcy and cysteine in relation to glomerular filtration rate in diabetes mellitus. *Kidney Int*. 1999; 55: 1028-1035.

20. Nair Parameswaran CP, Gomathy V, Noronha JM. Folate-mediated incorporation of ring-2 carbon of histidine into nucleic acids: influence of thyroid hormone. *Metabolism*. 1994; 43: 1575-78.
21. Kreisman SH, Hennessey JV. Consistent reversible elevations of serum creatinine levels in severe hypothyroidism. *Archives of Internal Medicine*. 1999; 159: 79–82.
22. Capasso G, De Tommaso G, Pica A, Anastasio P, Capasso J, Kinne R, De Santo DG. Effects of thyroid hormones on heart and kidney functions. *Miner Electrolyte Metab*. 1999; 25: 56-64.
23. Lindenbaum J, Klipstein FA. Folic acid clearance and serum folate levels in patients with thyroid disease. *J Clin Pathol*. 1964; 17: 666-670.
24. Nedrebo BG, Ericsson UB, Nygard O, Refsum H, Ueland PM, Aakvaag A, Aandrud S. Plasma total homocysteine levels in hyperthyroid and hypothyroid patients. *Metabolism*. 1998; 47: 89-93.
25. Nedrebo BG, Ericsson UB, Nygard O. Plasma level of atherogenic amino-acid homocystein in hyper-and hypothyroid patients. *Metabolism*. 1998; 48: 89-93.
26. House JD, Brosnan ME, Brosnan JT. Characterization of homocysteine metabolism in the rat kidney. *Biochem J*. 1997; 328: 287-292.
27. Refsum H, Helland S, Ueland PM. Radioenzymic determination of homocysteine in plasma and urine. *Clin Chem*. 1985; 31: 6244-6248.
28. Mayer O JR, Simon J, Filipovsky J, Plaskova M, Pikner R. Hypothyroidism in coronary heart disease and its relation to selected risk factors. *Vasc Health Risk Manag*. 2006; 2(4): 499-506.
29. Graham JM, Daly LE, Refsum HM. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA*. 1997; 277: 1775-1781.
30. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC. A prospective study of serum total homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA*. 1992; 268: 877-881.

31. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med.* 1997; 337: 230-236.
32. Diekman MJ, Van der put NM, Blom HJ, Tijssen JG, Wiersinga WM. Determinants of changes in plasma homocysteine in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Clinical Endocrinology.* 2001; 54 (2): 197-204.
33. Ward M. Homocysteine, folate and cardiovascular disease. *Int J Vitam Nutr Res.* 2001; 71(3): 173-178.
34. Nauck M, Bisse E, Nauck M, Wieland H. Pre-analytical conditions affecting the determination of the plasma homocysteine concentration. *Elin Chem Lab Med.* 2001; 39 (8): 675-680.
35. Prasan K. Homocysteine, a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Int. J. Angiol.* 1999; 8(1): 76-86.
36. Clarke R, Collins R, Lewington S. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a metaanalysis. The Homocysteine Studies Collaboration. *JAMA.* 2002; 288: 2015-2022.
37. De Bree A, Verschuren VMM, Kromhout D, Kluijtmans LAJ, Blom HJ. Homocysteine determinants and the evidence to what extent homocysteine determines the risk of coronary heart disease. *Pharmacol Rev.* 2002; 54: 599-618.
38. Nallamotheu BK, Fendrick AM, Rubenfire M, Saint S, Bandekar RR, Omenn GS. Potential clinical and economic effects on homocysteine lowering. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 3406-3412.
39. Medina MA, Urdiales JL, Amores-Sanchez MI. Roles of homocysteine in cell metabolism. *Eur J Biochem.* 2001; 268: 3871-3882.
40. Orzechowska-Pawilojc A, Sworzak K, Lewczuk A, Babinska A. Homocysteine, folate and cobalamin levels in hypothyroid women before and after treatment. *Endocrine Journal.* 2007; 54(3): 471-476.
41. Gürcan Ü. Tiroid embriyolojisi ve gelişim anomalileri. *Tiroid hastalıkları ed. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, Ankara 2000; 1-10.*

42. Braverman LE, Utiger RD, Santisteban P. Development and anatomy of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. In Werner and Ingbar's The Thyroid. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia. 2005; 8-25.
43. Erol Ç. İç Hastalıkları. 1. Baskı-2008 MN Medikal & Nobel Tıp Kitap Sarayı, Cilt 2, 2008; 3703-3719.
44. F.A. Braunwald E, Kasper DL, Jameson JL. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri, Tiroid bezi hastalıkları. 15. ed. Nobel Tıp Kitabevleri & McGraw-Hill Companies. 2004; 2061-2069.
45. Alagöl F, Sencer E. Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları, Tiroid hastalıkları. ed. Nobel Tıp Kitabevleri. 2001; 121: 95-103.
46. Koloğlu EG. Endokrinoloji Temel ve Klinik. 2 ed. MN Medikal & Nobel. Ankara 2005; 240: 158-168.
47. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Gerry MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. Endocrine Review. 2002; 23(1): 38-89
48. Dillmann W, Goldman A. Cecil textbook of medicine, Tiroid. 22. ed. Güneş kitabevi. 2006; 1391-1394, 1402-1406.
49. Brant GA. The molecular basis of thyroid hormone action. New England Journal of Medicine. 1994; 331: 847-853.
50. Yiğit G. Yiğit R. Tiroid Fizyolojisi: Tiroid hastalıkları ed. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, AB Ofset Basım Yayın Matbaacılık ve Ambalaj Sanayi, Ankara 2000; 28-65.
51. Balint K. Endocrine Physiology The Thyroid Gland, The McGraw-Hill Companies Phidelphia. 2000; 307-360.
52. Larsen PR, Davies TF, Schlumberger MJ, Hay ID. Thyroid Physiology and Diagnostic Evaluation of Patients with Thyroid Disorders, Williams Tex of Endocrinology Tenth ed. by Larsen Kronenberg Melmed, Polonsky Saunders Company, Phidelphia, 2003; 331-374.

53. Nussey S, Whitehead S. *Endocrinology An Integrated Approach* Bios Scientific Publishers Ltd. Oxford, 2001; 71-77.
54. Stockigt JR. Free Thyroid Hormone Measurement. *Endocrinol. Metab. Clinics North America*. 2001; 30-2: 245.
55. Ross DS. Serum thyroid stimulating hormone measurement for assessment of thyroid function and disease. *Endocrinol. Metab. Clinics of North America* 2001; 30-2: 245.
56. Laurence MD, Carole AS. *Laboratory Medicine Practice Guidelines Laboratory Support for the Diagnosis of Thyroid Disease. Pre- Analytic Factors*. The National Academy of Clinical Biochemistry. Durik Advertising Inc. 2003; 6, 46, 58, 84.
57. Saravanan P, Dayab CM. Thyroid Autoantibodies. *Endocrinol. Metab. Clinics of North America*. 2001; 30-2: 315.
58. Torrens JJ, Bruch H. Serum thyroglobulin measurement. *Endocrinol. Metab. Clinics North America* 2001; 30-2: 429.
59. Hegedüs L. Thyroid ultrasound *Endocrinol. Metab. Clinics North America*. 2001; 30-2: 339.
60. Belfiore A, La Rosa GL. Fine-needle Aspiration Biopsy of The Thyroid. *Endocrinol. Metab. Clinics North America*. 2001; 30-2: 361.
61. Meier DA, Kaplan MM. Radiiodine uptake and Thyroid scintiscanning. *Endocrinol. Metab. Clinics North America* 2001; 30-2: 291.
62. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 489-499.
63. Greenspan FS. The thyroid gland. In *Basic and Clinical Endocrinology*, Greenspan FS, Gardner DG (eds) Lange Medical Books / McGraw-Hill, 2004; 215-294.
64. Dillmann WH. The thyroid. In *Cecil Textbook of Medicine*, Ausiella G (ed), Saunders. 2004; 1391-1411.

65. Larsen PR, Davies TF. Hypothyroidism and thyroiditis. In Williams Textbook of Endocrinology, Larsen PR et al (eds) Saunders, 2003; 423-455.
66. Erdoğan G, Erdoğan MF, Emral R, Baştemir M, Sav H, Haznedaroğlu D, Üstündağ M, Köse R, Kamel N, Genç Y. Iodine status and goiter prevalence in Turkey before Mandatory iodization. J Endocrinol Invest. 2002; 25: 224-228.
67. Erdoğan E, Güleç S, Tutar E, Başkal N, Erdoğan G. A stepwise approach to the treatment of amiodarone induced thyrotoxicosis, Thyroid. 2003; 13(2): 205-209.
68. Streeten DH, Anderson GH, Jr Howland T, Chiang R, Smulyan H. Effects of thyroid function on blood pressure. Recognition of hypothyroid hypertension. Hypertension. 1988; 111: 78-83.
69. Fletcher AK, Weetman AP. Hypertension and hypothyroidism. J Hum Hypertens. 1998; 122: 79-82.
70. Saito I, Saruta T. Hypertension in thyroid disorders. Endocrinol Metab Clin North Am. 1994; 232: 379-86.
71. Jameson JL, Weetman AP. Disorders of the thyroid gland. In Harrison's Principles of Internal Medicine, Braunwald E et al (eds) McGraw Hill, 2001; 2060-2084.
72. Bouillon R, De Moor P. Influence of thyroid function on the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D3. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1980; 51: 793.
73. Fish LH, Schwartz HL, Cavanaugh J, Steffes MW, Bantle JP, Oppenheimer JP. Replacement dose, metabolism and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. New England Journal of Medicine. 1987; 316: 764-770.
74. Kaptein EM, Feinstein EI, Massry SG. Thyroid hormone metabolism in renal diseases. Contributions to Nephrology. 1982; 33: 122-135.
75. Mussap M, Plebani M. Biochemistry and clinical role of human cystatin C. Crit Rev Clin Lab Sci. 2004; 41: 467-550.
76. Bradley SE. Renal function. In: S.C. Werner SH, Ingbar (eds). The thyroid. 3. edn. Harper Row. New York 1971; 591-595: 757-762.



77. Van Hoek I, Daminet S. Interactions between thyroid and kidney function in pathological conditions of these organ systems. *General and Comparative Endocrinology*. 2009; 160: 205–221.
78. Braunlich H. Postnatal development of kidney function in rats receiving thyroid hormones. *Exp. Clin. Endocrinol*. 1984; 83: 243–250.
79. Canavan JP, Holt J, Easton J, Smith K, Goldspink DF. Thyroid-induced changes in the growth of the liver, kidney, and diaphragm of neonatal rats. *J. Cell. Physiol*. 1994; 161: 49–54.
80. Lim VS. Thyroid function in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 80–84.
81. Nakhoul F, Thompson CB, McDonough AA. Developmental change in Na, K-ATPase alpha1 and beta1 expression in normal and hypothyroid rat renal cortex. *Am. J. Nephrol*. 2000; 20: 225–231.
82. Wijkhuisen A, Djouadi F, Vilar J, Merlet-Benichou C, Bastin J. Thyroid hormones regulate development of energy metabolism enzymes in rat proximal convoluted tubule. *Am. J. Physiol*. 1995; 268: 634–642.
83. Woodward A, McCann S, Al-Jubouri M. The relationship between estimated glomerular filtration rate and thyroid function. *Ann Clin Biochem* 2008; 45: 515–517.
84. Toft AD, Boon NA. Thyroid disease and the heart. *Heart* 2000; 84: 455–460.
85. Lafayette RA, Costa ME, King AJ. Increased serum creatinine in the absence of renal failure in profound hypothyroidism. *Am. J. Med*. 1994; 96: 298–299.
86. McDonough AA, Brown TA, Horowitz B, Chiu R, Schlotterbeck J, Bowen J, Schmitt CA. Thyroid hormone coordinately regulates Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase a- and b-subunit mRNA levels in kidney. *American Journal of Physiology*. 1988; 254: 323–329.
87. Nakahama H, Sakaguchi K, Horita Y, Sasaki O, Nakamura S, Inenaga T, Takishita S. Treatment of severe hypothyroidism reduced serum creatinine levels in two chronic renal failure patients. *Nephron*. 2001; 88: 264–267.

88. Singer MA. Of mice and men and elephants: metabolic rate sets glomerular filtration rate. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 37: 164–178.
89. Vargas F, Moreno JM, Rodriguez-Gomez I, Wangenstein R, Osuna A. Vascular and renal function in experimental thyroid disorders. *Eur. J. Endocrinol.* 2006; 154: 197–212.
90. Yeğin E, Yiğitoğlu R, Arı Z, Çelik I, Akçay F, Süzek H. Serum angiotensin converting enzyme and plasma atrial natriuretic peptide levels in hyperthyroid and hypothyroid rabbits. *Jpn. Heart J.* 1997; 38: 273–279.
91. Koukoulis G, Polymeris A, Tzavara I, Pappas D, Thalassinos N. Normalization of thyroid hormone levels in patients with either hyper- or hypothyroidism results in a profound change of atrial natriuretic peptide (ANP) levels. *Hormones (Athens)* 2002; 1: 104–112.
92. Katz AI, Emmanouel DS, Lindheimer MD. Thyroid hormone and the kidney. *Nephron.* 1975; 15: 223–249.
93. Liu XM, Bai Y, Guo ZS. Study on urinary function and metabolism of water and electrolytes in primary hypothyroidism. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 1990; 29: 299–302.
94. Emmanouel DS, Lindheimer MD, Katz AI. Mechanism of impaired water excretion in the hypothyroid rat. *Journal of Clinical Investigation.* 1974; 54: 926–934.
95. vanWelsem ME, Lobatto S. Treatment of severe hypothyroidism in a patient with progressive renal failure leads to significant improvement of renal function. *Clinical Nephrology.* 2007; 67: 391–393.
96. Schmid C, Brandle M, Zwimpfer C, Zapf J, Wiesli P. Effect of thyroxine replacement on creatinine, insulin-like growth factor 1, acid-labile subunit, and vascular endothelial growth factor. *Clin. Chem.* 2004; 50: 228–231.
97. Azuma KA, Balkovetz DF, Magyar CE, Lescale-Matys L, Zhang Y, Chambrey R. Renal Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger isoforms and their regulation by thyroid hormone. *Am J Physiol.* 1996; 270: 585–592.
98. Suher M, Koç E, Ata N, Ensari C. Relation of thyroid dysfunction, thyroid autoantibodies, and renal function. *Renal Fail.* 2005; 27: 739–742.

99. Karanikas G, Schutz M, Szabo M, Becherer A, Wiesner K, Dudczak R, Kletter K. Isotopic renal function studies in severe hypothyroidism and after thyroid hormone replacement therapy. *Am. J. Nephrol.* 2004; 24: 41–45.
100. Barlet C, Ben AM, Doucet A. Sites of thyroid hormone action on Na–KATPase along the rabbit nephron. *Pflugers Arch.* 1985; 405: 52–57.
101. Capasso G, Lin JT, De Santo NG, Kinne R. Short term effect of low doses of tri-iodothyronine on proximal tubular membrane Na–K-ATPase and potassium permeability in thyroidectomized rats. *Pflugers Arch.* 1985; 403: 90–96.
102. Ota T, Kimura T, Sakurada T, Shoji M, Inoue M, Sato K, Ohta M, Yamamoto T, Funyu T, Yoshida K. Effects of an acute water load on plasma ANP and AVP and renal water handling in hypothyroidism: comparison of before and after L-thyroxine treatment. *Endocr. J.* 1994; 41: 99–105.
103. Marcos MM, Purchio Brucoli HC, Malnic G, Gil LA. Role of thyroid hormones in renal tubule acidification. *Mol. Cell. Biochem.* 1996; 154: 17–21.
104. Katyare SS, Modi HR, Patel SP, Patel MA. Thyroid hormone induced alterations in membrane structure-function relationships: studies on kinetic properties of rat kidney microsomal Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase and lipid/phospholipid profiles. *Journal of Membrane Biology.* 2007; 219: 71–81.
105. Stephan F, Reville P, de LF, Koll-Back MH. Impairment of renal compensatory hypertrophy by hypothyroidism in the rat. *Life Sci.* 1982; 30: 623–631.
106. Kumar J, Gordillo R, Kaskel FJ, Druschel CM, Woroniecki RP. Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in children with congenital hypothyroidism. *Journal of Pediatrics* 2009; 154: 263–266.
107. Montenegro J, Gonzalez O, Saracho R, Aguirre R, Gonzalez O, Martinez I. Changes in renal function in primary hypothyroidism. *American Journal of Kidney Diseases.* 1996; 27: 195–198.
108. Katz AI, Lindheimer MD. Renal sodium- and potassium activated adenosine triphosphatase and sodium reabsorption in the hypothyroid rat. *Journal of Clinical Investigation.* 1973; 52: 796–804.

109. McCaffrey C, Quamme GA. Effects of thyroid status on renal calcium and magnesium handling. *Canadian Journal of Comparative Medicine*. 1984; 48: 51–57.
110. Segarra AB, Ramírez M, Banegas I, Hermoso F, Vargas F, Vives F, Alba F, de Gasparo M & Prieto I. Influence of thyroid disorders on kidney angiotensinase activity. *Hormone and Metabolic Research*. 2006; 38: 48–52.
111. Dawson PA, Markovich D. Regulation of the mouse *Nas1* promoter by vitamin D and thyroid hormone. *Pflugers Archiv: European Journal of Physiology*. 2002; 444: 353–359.
112. Metz R. Cockcroft-Gault equation and estimation of creatinine clearance. *Am J Med*. 2003; volume 112, issue 8, page 684.
113. Townend J, O’Sullivan J, Wilde JT. Hyperhomocysteinaemia and vascular disease. *Blood Reviews*. 1998; 12: 23-34.
114. Finkelstein JD. The metabolism of homocysteine: pathways and regulation. *Eur J Pediatr*. 1998; 157: 40-44.
115. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated Atherosclerosis An Extraarticular feature of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatism*. 2002; 46: 862-873.
116. Nevruz O. Plazma total homosistein düzeyi ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişkinin incelenmesi. *Gülhane Askeri Tıp Akademisi. İç Hast. Bilim Dalı. Uzmanlık Tezi*. Ankara, 1998.
117. Stabler SP, Marcell PD, Podell ER, Allen RH, Savage DG, Lindenbaum J. Elevation of total homocysteine in the serum of patients with cobalamin or folate deficiency detected by capillary gas chromatography-mass spectrometry. *J Clin Invest*. 1998; 81(2): 466-474.
118. Dierkes J, Kroesen M, Pietrzak K. Folic acid and vitamin B6 supplementation and plasma homocysteine concentrations in healthy young women. *Int J Vitam Nutr Res*. 1998; 68: 98-103.
119. Mathez CH, Truebl L, Darioli R, Waeber G. Homocysteine and cardiovascular risk: is dosage useful. *Schweiz Rundsch Med Prax*. 2004; 93(50): 2093-2097.

120. Harpel PC, Chang VT, Borth W. Homocysteine and other sulfhydryl compounds enhance the binding of lipoprotein (a) to fibrin: a potential biochemical link between thrombosis, atherogenesis and sulfhydryl compound metabolism. *Proc. Natl Acad Sci USA*. 1992; 89 (21): 10193-10197.
121. Eikelboom JW, Lonn L, Genest J Jr, Hankey G, Yusuf S. Homocysteine and Cardiovascular Disease: A Critical Review of The Epidemiologic Evidence. *Ann Intern Med*. 1999; 131: 363-75.
122. Wolfgang Herrmann. The Importance of Hyperhomocysteinemia as a Risk Factor for Diseases: An Overview. *Clin Chem Lab Med*. 2001; 39: 666-674.
123. Coen Van Guldener MD, Coen DA, Stehouwer MD. Hyperhomocysteinemia, Vascular Pathology and Endothelial Dysfunction. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. Vol. 26, 2000; 3: 281-289.
124. Johan B, Ubbink D. Assay Methods for the Measurement of Total Homocysteine in Plasma. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. Vol. 26, 2000; 3: 233-241.
125. Antonio Coppola MD, Giovanni Davi MD, Valentino De Stefano MD. Homocysteine, Coagulation, Platelet Function and Thrombosis. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. Vol. 26, 2000; 3: 243-254.
126. Coen Van Guldener MD, Killian Robinson MD. Homocysteine and Renal Disease. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. Vol. 26, 2000; 3: 313-324.
127. Godfried HJ, Boers MD. Mild Hyperhomocysteinemia is an Independent Risk Factor of Arterial Vascular Disease. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. Vol. 26, 2000; 3: 291-295.
128. Huub PJ, Willems MD, Martin Den Heijer MD, Gerard MJ, Bos MD. Homocysteine and Venous Thrombosis: Outline of a Vitamin Intervention Trial. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2000; 26: 297-304.
129. Hussein WI, Gren R, Jacobsen DW, Faiman C. Normalization of hyperhomocysteinemia with L-thyroxin in hypothyroidism. *Ann Intern Med*. 1999; 131: 348-351.

130. Lien EA, Nedrebo BG, Varhaug JE, Nygard O, Askvaag A, Ueland PM. Plasma total homocysteine levels during short term iatrogenic hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1049-1053.
131. Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, Lavie L. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2002; 12: 421-425.
132. Deicher R, Vierhapper H. Homocysteine: A risk for cardiovascular disease in subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2002; 12: 733-736.
133. Bostom A, Brosnan JT, Hall B, Nadeau MR, Selhub J. Net uptake of plasma homocysteine by the rat kidney in vivo. *Atherosclerosis*. 1995; 116: 59-62.
134. Arnadottir M, Hultberg B, Nilsson-Ehle P, Thysel H. The effect of reduced glomerular filtration rate on plasma tHcy concentration. *Scand J Clin Lab Invest*. 1996; 56: 41-46.
135. Norlund L, Grubb A, Fex G, Leksell H, Nilsson JE, Schenck H, Hultberg B. The increase of plasma homocysteine with age is partly due to the deterioration of renal function as determined by plasma cystatin C. *Clin Chem Lab Med*. 1998; 36: 175-178.
136. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky A. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA*. 1995; 274: 1049-1057.
137. den Heijer M, Lewington S, Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis – a meta analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost*. 2005; 3: 292-299.
138. Konecky N, Malinow MR, Tunick PA, Freedberg RS, Rosenzweig BP, Katz ES, Hess DL, Upson B. Correlation between plasma homocysteine and aortic atherosclerosis. *Am Heart J*. 1997; 133: 534-540.
139. Clarke R. Folate, vitamin B 12 and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 1998; 55: 1449-1455.
140. Duthie SJ, Whalley LJ, Collins AR, Leaper S, Berger K, Deary IJ. Homocysteine, B vitamin status and cognitive function in the elderly. *Am J Clin Nutr*. 2002; 75: 908-913.

141. Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Thomas CM, Eskes TK. Homocysteine and folate levels as risk factors for recurrent early pregnancy loss. *Obstetrics Gyn.* 2000; 95: 519-524.
142. Schneede J, Refsum H, Ueland PM. Biological and environmental determinants of plasma homocysteine. *Semin Thromb Hemost.* 2000; 26: 263-279.
143. Morris MS, Jacques PF, Selhub J, Rosenberg H. Total homocysteine and estrogen status indicators in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol.* 2000; 152: 140-148.
144. Must A, Jacques PF, Rogers G, Rosenberg I, Selhub I. Serum total homocysteine concentration in children and adolescents, result from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Nutr.* 2003; 133: 2643-2649.
145. Rivlin RS, Gamble R, Chung A. Stimulation of hepatic flavin synthesis by thyroid hormone. *Excerpta Medica.* 1968; 33.
146. Bostom AG, Culleten BF. Hyperhomocysteinemia in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10: 891-900.
147. Harker LA, Ross R, Slichter SI, Scott CR. Homocysteine -induced arteriosclerosis: the role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. *J Clin Invest.* 1976; 58: 731-741.
148. James TN. The spectrum of diseases of small coronary arteries and their physiologic consequences. *J Am Coll Cardiol.* 1990; 15: 763-774.
149. Lindeman RD, Romero LJ, Schade DS, Wayne S, Baumgartner RN, Garry PJ. Impact of subclinical hypothyroidism on serum total homocysteine concentrations, the prevalence of coronary heart disease (CHD), and CHD risk factors in the New Mexico Elder Health Survey. *Thyroid.* 2003; 13: 595–600.
150. den Hollander JG, Wulkan RW, Mantel MJ, Berghout A. Is cystatin C a marker of glomerular filtration rate in thyroid dysfunction? *Clin Chem.* 2003; 49: 1558–1559.
151. Jayagopal V, Keevil BG, Atkin SL, Jennings PE, Kilpatrick ES. Paradoxical changes in cystatin C and serum creatinine in patients with hypo- and hyperthyroidism. *Clin Chem.* 2003; 49: 680–681.

152. Verhelst J, Berwaerts J, Marescau B, Abstract R, Neels H, Mahler C, De Deyn PP. Serum creatine, creatinine, and other guanidine compounds in patients with thyroid dysfunction. *Metabolism*. 1997; 46: 1063–1067.
153. Nedrebo BG, Nygard O, Ueland PM, Lien EA. Plasma tHcy in hyper- and hypothyroid patients before and during 12 months of treatment. *Clin Chem*. 2001; 47: 1738-1741.
154. Barbe F, Klein M, Chango A, Fremont S, Gerard P, Weryha G, Gueant JL, Nicolas JP. Homocysteine, folate, vitamin B12 and transcobalamins in patients undergoing successive hypo- and hyperthyroid states. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 1845-1846.
155. Özmen B, Özmen D, Parıldar Z, Mutaf I, Turgan N, Bayındır O. Impact of renal function or folate status on altered plasma homocysteine levels in hypothyroidism. *Endocrinol J*. 2006; 53: 119-124.
156. Polikar R, Burger AG, Scherrer U, Nicod P. The thyroid and the heart. *Circulation*. 1993; 87: 1435-1441.
157. Randers E, Erlandsen EJ. Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function – a review. *Clin Chem Lab Med*. 1999; 37: 389-395.
158. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, Price CP. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFH than serum creatinine. *Kidney Int*. 1995; 47: 312-318.
159. Stokstad E, Nair C. Effect of hypothyroidism on methylmalonate excretion and hepatic vitamin B12 levels in rats. *J Nutr*. 1988; 118: 1495-1501.
160. Lazar MA. Thyroid hormone receptors: multiple forms, multiple possibilities. *Endocrine Review*. 1993; 14(2): 184-193.





