

**HİPOTİROİDİ VE HİPERTİROİDİ HASTALARINDA
HOMOSİSTEİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Remzi BUDUNOĞLU

Yüksek Lisans Tezi

Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Ekrem ATALAN

2016

Her hakkı saklıdır

T.C.
BİNGÖL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**HİPOTİROİDİ VE HİPERTİROİDİ HASTALARINDA
HOMOSİSTEİN DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Remzi BUDUNOĞLU

Enstitü Anabilim Dalı : BİYOLOJİ

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Ekrem ATALAN

MART 2016

T.C.
BİNGÖL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HİPOTİROİDİ VE HİPERTİROİDİ HASTALARINDA
HOMOSİSTEİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Remzi BUDUNOĞLU
Enstitü Anabilim Dalı : BİYOLOJİ

Bu tez 22/02/2016 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ekrem ATALAN
Jüri Başkanı

Yrd. Doç. Dr. Sedat BOZARI
Üye

Yrd. Doç. Dr. Can Ali AĞCA
Üye

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Doç. Dr. İbrahim Yaşar ERDOĞAN
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitimime bilgi ve tecrübeleri ile büyük katkıda bulunan, tezimin hazırlanmasında yardım ve desteklerini esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Ekrem ATALAN'a, Yüksek lisans eğitimimin başlangıç ve proje aşamalarında danışman hocam olarak görev yapan fakat daha sonra YÖK Denetleme Kuruluna atanan değerli hocam Prof. Dr. Gıyasettin BAYDAŞ'a ve BAP-150-219-2014 No'lu projeme maddi kaynak desteği sağlayan Bingöl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine (BÜBAP) teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca, her yardım istediğimde yardımlarını benden esirgemeyen Bingöl Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Can Ali AĞCA'ya ve Bingöl Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi'nde beraber çalıştığım Uz. Dr. İlyas DURAN'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Son olarak benim için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan bu tezin hazırlanması sırasında gösterdikleri sabır, fedakârlık ve desteklerinden dolayı özellikle eşime ve çocuklarıma şükranlarımı sunuyorum.

Remzi BUDUNOĞLU

Bingöl 2016

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ.....	2
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Tiroid Bezinin Yapısı ve Hormonları.....	4
2.2. Tiroit Hormonlarının Etkileri.....	8
2.3. Tiroid Bezi Hastalıkları.....	9
2.3.1. Hipotiroidizm ve Nedenleri.....	9
2.3.2. Hipertiroidizm ve Nedenleri.....	9
2.4. Homosistein.....	9
2.4.1. Hiperhomosisteinemi.....	12
2.4.2. Hiperhomosisteinemi Nedenleri.....	13
2.4.3. Hiperhomosisteinin Vucuttaki Etkileri.....	15
2.4.4. Homosistein ve Vasküler Hastalıklar.....	16
2.4.4.1. Aterosklerozun Homosistein Teorisi.....	17
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	18
3.1. Çalışma Grubu ve Özellikleri.....	18
3.2. Test Örneklerinin Toplanması.....	18
3.3. Kullanılan Cihazlar.....	19
3.4. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Reaktifler.....	19
3.5. Laboratuvar Analizleri.....	19

3.5.1.	Troid fonksiyon Testlerinin (TSH, FT3, FT4) ölçülmesi	19
3.5.2.	Vitamin B12 ve Folik Asit Testlerinin Ölçülmesi	20
3.5.3.	Homosistein Ölçümlerinin Yapılması.....	20
3.6.	İstatistiksel Analizler	21
4.	BULGULAR.....	22
4.1.	Serum TSH Düzeyleri.....	22
4.2.	Serum FT3 Düzeyleri	23
4.3.	Serum FT4 Düzeyleri	24
4.4.	Serum Homosistein Düzeyleri.....	25
4.5.	Serum Vitamin B12 Düzeyleri	26
4.6.	Serum Folik Asit Düzeyleri	27
4.7.	Korelasyon Analiz Sonuçları.....	28
5.	TARTIŞMA	35
6.	SONUÇLAR VE ÖNERİLER	38
	KAYNAKLAR.....	39
	Ek-1: Kutu Grafiğinin Okunuşu.....	46
	ÖZGEÇMİŞ.....	47

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

ATP	: Adenozin trifosfat
BHMT	: Betain homosistein metil transferaz
DIT	: Diiyodotirozin
FT3	: Serbest triiyodotironin
FT4	: Serbest tiroksin
GR	: Glutasyon redüktaz
Hcy	: Homosistein
HcyT	: Homosistein-tiolakton
LDL	: Low dansity lipoprotein
MAT	: Metiyonin adenozil transferaz
MIT	: Monoiyodotirozin
MS	: Metiyonin sentaz
MTHFR	: Metiltetrafolat redüktaz
Na-K	: Sodyum potasyum pompası
NO	: Nitrik oksit
PLP	: Piridoksal 5- fosfata
SAH	: S-Adenozil homosistein
SAM	: S-Adenozil methiyonin
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tetraiyodotironin-tiroksin
TFT	: Tiroid fonksiyon testleri
TG	: Tiroglobulin
TRH	: Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH	: Tiroid stimüle hormon

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Tiroid Bezinin Anatomisi	4
Şekil 2.2. Monoiodotirozin (MIT) ve Diiyodotirozin (DIT) oluşumu.....	5
Şekil 2.3. TSH'ın TRH'ya normal cevabı	6
Şekil 2.4. Tiroid Hormonlarının Yapısı	7
Şekil 2.5. Homosistein metabolizması	10
Şekil 2.6. Homosisteinin Olumsuz Vasküler Etkileri	16
Şekil 4.1. Çalışmamızdaki bireylerden elde edilen serum numunelerinin TSH düzeyleri...	22
Şekil 4.2. Çalışmamızdaki bireylerden elde edilen serum numunelerinin FT3 düzeyleri...	23
Şekil 4.3. Çalışmamızdaki bireylerden elde edilen serum numunelerinin FT4 düzeyleri....	24
Şekil 4.4. Çalışmamızda yer alan bireylerin serum numunelerinin Homosistein düzeyleri..	25
Şekil 4.5. Çalışmamızdaki bireylerin serum numunelerinin Vitamin B12 düzeyleri.....	26
Şekil 4.6. Çalışmamızdaki bireylerin serum numunelerinin Folik asit düzeyleri.....	27
Şekil 4.7. Homosistein Korelasyon Grafiği, Homosistein-TSH (A), Homosistein-Serbest T3 (B), Homosistein-Vitamin B12 (C).....	29
Şekil 4.8. A:Hipotiroidi ve Hipertiroidi hastaları ile Kontrol grubu bireylerin Homosistein düzeyleri grafiği B: Hipotiroidi ve Hipertiroidi hastaları ile Kontrol grubu bireylerin Yaş düzeyleri grafiği.....	30
Şekil 4.9. A: Homosisteinin Hipotiroidi ve Hipertiroidi hastalarını sağlıklı bireylerden ayırmada ROC Grafiği B: Yaş faktörünün Hipotiroidi ve Hipertiroidi hastalarını sağlıklı bireylerden ayırmada ROC Grafiği.....	31
Şekil 4.10. Homosistein'in Hipotiroidi (A) ve Hipertiroidi (B) Hastalarını Ayırmada ROC Analizi.....	33

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Plazma Total Homosistein Düzeyleri	12
Tablo 2.2. Plazma homosistein düzeylerini etkileyen faktörler	12
Tablo 4.1. Serum TSH düzeylerinin yaş gruplarına göre ortanca değerler.....	22
Tablo 4.2. Serum FT3 düzeylerinin yaş gruplarına göre ortanca değerleri.....	23
Tablo 4.3. Serum FT4 düzeylerinin yaş gruplarına göre ortanca değerleri.....	24
Tablo 4.4. Serum Homosistein düzeylerinin yaş gruplarına göre ortanca değerleri...	25
Tablo 4.5. Serum Vitamin B12 düzeylerinin yaş gruplarına göre ortanca değerleri...	26
Tablo 4.6. Serum Folik asit düzeylerinin yaş gruplarına göre ortanca değerleri.....	27
Tablo 4.7. Korelasyon Analizi Sonuçları.....	28
Tablo 4.8. Kontrol ve Hastalar Arasındaki Farkın Analiz Sonuçları.....	30
Tablo 4.9. Homosistein'in Hastaları Kontrollerden Ayırmada ROC Analizi.....	31
Tablo 4.10. Yaş'ın Hastaları Kontrollerden Ayırmada ROC Analizi.....	32
Tablo 4.11. Gruplar Arasındaki Farkın Analiz Sonuçları	32
Tablo 4.12. Homosistein'in Hipotiroidilileri Kontrollerden Ayırmada ROC Analizi...	34
Tablo 4.13. Homosistein'in Hipertiroidilileri Kontrollerden Ayırmada ROC Analizi...	34

HİPOTİROİDİ VE HİPERTİROİDİ HASTALARINDA HOMOSİSTEİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

ÖZET

Tiroid hormonları insanlarda büyüme ve iskelet gelişimi için önemli bir role sahiptirler. Homosistein; esansiyel bir amino asit olan metiyoninin metabolizması esnasında oluşan bir aminoasittir. Hipertiroidi tiroid hormonlarının aşırı salgılanmasına bağlı olarak ortaya çıkan ve bazal metabolik hızının artmasına sebep olan klinik bir durumdur. Hipotiroidi ise tiroid hormonlarının azalması veya etkisini gösterememesi sonucunda meydana gelen metabolizmada yavaşlama ile seyreden klinik bir durumdur.

Bu çalışmada, hipertiroidi ve hipotiroidi hastalarında homosistein düzeylerinin belirlenmesi ve bu sonuçların kontrol grubuyla karşılaştırılarak istatistiksel açıdan anlamlı bir farkın olup olmadığını tespit etmektir. Bu amaçla Bingöl Devlet Hastanesi Endokrinoloji polikliniğine başvuran 50 hipotiroidi, 50 Hipertiroidi hastası ile herhangi bir metabolik rahatsızlığı bulunmayan ve sağlıklı bireylerden oluşan 50 birey kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Bu 150 numunenin TSH, Serbest T3, Serbest T4, Vitamin B12, Folik asit ve Homosistein düzeylerine bakılmıştır. Yapılan istatistiksel çalışmalarda, tüm numunelerde yaşa bağlı olarak homosistein düzeyinde artış tespit edilirken, hipotiroidi hastalarında hipertiroidi hastalarına oranla yüksek homosistein düzeyleri tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hipertiroidi, hipotiroidi, homosistein

COMPARISON OF HOMOCYSTEINE LEVELS IN PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM AND HYPERTHYROIDISM

ABSTRACT

Thyroid hormones have an important role for the growth and skeletal development in humans. Homocysteine; It is amino acid formed during the metabolism of methionine, an essential amino acid. The emerging and basal metabolic rate due to excessive secretion of thyroid hormone Hyperthyroidism is a clinical condition that causes the increase. Hypothyroidism is a clinical condition that results show the reduction or slowing of the effects of thyroid hormones in metabolism occurring.

This study was to determine the homocysteine level in hyperthyroid and hypothyroid patients and is a significant statistical difference compared with the control group to determine these results can not be. For this purpose, Bingöl State Hospital admitted to the endocrinology department of 50 patients with hypothyroidism, 50 patients with hyperthyroidism and without any metabolic disorders consisting of 50 healthy individuals are designated as the control group. These 150 samples of TSH, Free T3, Free T4 , vitamin B12 , folic acid and homocysteine levels were analyzed. In statistical work, all samples were detected in the age-related increase in homocysteine levels, high homocysteine levels in hypothyroid patients compared to patients with hyperthyroidism have been identified.

Key Words: Hyperthyroidism, hypothyroidism , homocysteine

1. GİRİŞ

Tiroid bezi boynun ön tarafında tiroid yuvası denilen yerde, trekeanın ön ve yan duvarına gevşek bağ dokusu aracılığı ile oldukça sıkı bir şekilde bağlı, ağırlığı 20-25 gr. arasında olan bir iç salgı bezidir. Tiroid bezi mikroskopik olarak incelendiğinde, santral lümeninde iyodine tiroglobulin agregatı içeren (kolloid) sferik foliküllerden oluştuğu görülmektedir (Tokgözoğlu vd. 1999). Bu foliküllerin etrafı tek sıra halinde dizilmiş epitel hücreleri ile çevrilmiş olduğu görülmektedir. Tiroid bezinin halinde iken folikülü çevreleyen epitel hücreleri yassı şekilde ve folikül boşluğu ise geniştir. Tiroid bezi aktif olarak hormon üretirken foliküller küçülür ve epitelyum hücreleri kübik bir biçim alırlar (Cooper, 2003). Tiroid bezi kan damarlarınca çok zengindir. Birim zaman içinde ve bir gram doku ağırlığı için bezden akan kan miktarı, vücuttaki diğer bütün dokulardan fazladır (4-6 ml/g/dakika). Tiroid bezi dokuların normal aktivitelerini yerine getirmek için gerekli olan metabolizma hızını ayarlar. Vücuttaki doku hücrelerinin metabolizma sırasındaki oksijen kullanımını artırır, karbonhidrat ve lipid metabolizmasının ayarlanmasına yardım eder (Cooper 2003).

Hipertiroidizm tiroid hormonlarının aşırı sekresyonuna bağlı olarak ortaya çıkan, serum T3 (triiodotronin) ve serum T4 (tetraiyodotronin) hormonlarının yükselmesi ile karakterize yaygın olarak görülen endokrin bir bozukluktur. En sık sebebi otoimmün bir rahatsızlık olan Graves hastalığıdır. Graves hastalığı patolojik olarak incelendiğinde, oksidatif stresin hastalığın ortaya çıkmasında rol oynadığı düşünülmektedir. Moleküllerin oksidatif hasarı sonucunda ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri nörodejeneratif bozukluklar, diabetes mellitus, kalp damar hastalıkları ve farklı kanser tiplerini içeren birçok hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır (Dikmen 2004).

Hipertiroidizmde görülen kardiak debi artışının, kan basıncının yükselmesi ve periferel vasküler rezistanstaki azalma ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Eikelboom et al. 1999). Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, farklı tiroid hastalıkları esnasında vasküler

yanıttaki değişimler gösterilmiştir (Fazio et al. 2004).Tiroid hormonları vücuttaki tüm organları etkilediği için hipertiroidizm yorgunluk, sinirlilik, konsantrasyon bozukluğu, kilo kaybı, aritmi, tremor, insomnia, sıcak intoleransı gibi çeşitli semptomlarla birlikte görülür (Gardner and Shoback 2007).

Hipotiroidizm ise, tiroid hormonlarının yetersiz sekresyonuna bağlı ortaya çıkan, klinik olarak çoğu zaman gözden kaçabilen, laboratuvar testleriyle kolayca tanı konulabilen ve sık görülen bir hormon yetmezlik sendromudur (Ross et al 1976). Hipotiroidizm başlangıç zamanına göre konjenital ve kazanılmış olarak, endokrin disfonksiyonunun sebebine göre primer ve sekonder olarak, hastalığın şiddetine göre klinik ve subklinik olarak sınıflandırılır. Kazanılmış hipotiroidizmin en sık sebebi Hashimoto hastalığı olarak adlandırılan otoimmün tiroiditlerdir. Antimikrozomal ve antitiroid peroksidaz antikorları %95 oranında pozitifdir (Ross et al. 1976). Hipotiroidizmde tiroid hormonlarının dokularda oksijen tüketiminin ayarlanması gibi etkilerinde eksiklik ve buna bağlı bazı organlarda spesifik etkiler görülür. Tiroid hormonları hedef dokularda iyon transportu üzerine etkilidir ve tiroid hormon bozuklukları, biyokimyasal ve mekanik değişikliklere neden olur. Sık görülen semptomlar soğuk intoleransı, kilo alma, konstipasyon ve bradikardidir. Ayrıca hipotermi, perikardial ve plevral efüzyon, ileus, intestinal obstruksiyon ve depresyon, psikoz, ataksi gibi nörolojik belirtiler gibi atipik semptom da görülebilir. Ortalama tanı yaşı 60 olup kadınlarda 4 kat daha sık görülür (Ross, et al 1976). Tiroid hormonlarının özellikle kalp ve vasküler sistem üzerinde bir çok etkisi gösterilmiştir (Eikelboom et al. 1999). Tiroid hastalığı olan kişilerde, sıklıkla kardiovasküler hemodinamimizimdeki değişimleri destekleyen klinik bulgular görülmüştür (Ueland and Refsum 1998).

Homosistein ise metiyonin aminoasidinin metabolizması sırasında meydana gelen ve sülfür içeren bir aminoasittir. İnsanlarda homosistein seviyesini etkileyen başlıca etmenler; metabolizmadaki genetik bozukluklar (enzim defektleri gibi), kronik hastalıklar, vitamin eksiklikleri, beslenme bozuklukları, kişisel özellikler (yaş, cinsiyet vb.) ve bazı ilaçlar sayılabilmektedir (McCully 1996).

Epidemiyolojik olarak yapılan bazı çalışmalarda,insanlardaki yüksek total homosistein konsantrasyonunun kalp damar hastalıkları için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Kandaki seviyesi artmış homosistein düzeyi, arteriyel ve venöz

trombozis, strok (felç), miyokardiyal infarkt ve kronik böbrek yetmezliği gibi birçok hastalıklar için önemli risk faktörü olduğu bildirilmiştir (McCully 1996). Yüksek homosistein düzeyi ülkemizde toplumsal sağlığı için önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir. Çünkü, toplum sağlığı incelendiğinde nispeten total kolesterol seviyesi düşük bulunurken, buna karşılık koroner arter hastalıklarının sıklığı ise daha yüksek bir düzeyde olduğu görülmektedir. Homosistein gibi lipid dışı risk faktörleri bunda rol oynayabilir. Netice itibarıyla yapılan bazı bilimsel çalışmalarda homosisteinin toplumumuz için önemli bir kardiyovasküler risk faktörü olabileceği gösterilmiştir (Montalescot 1996).

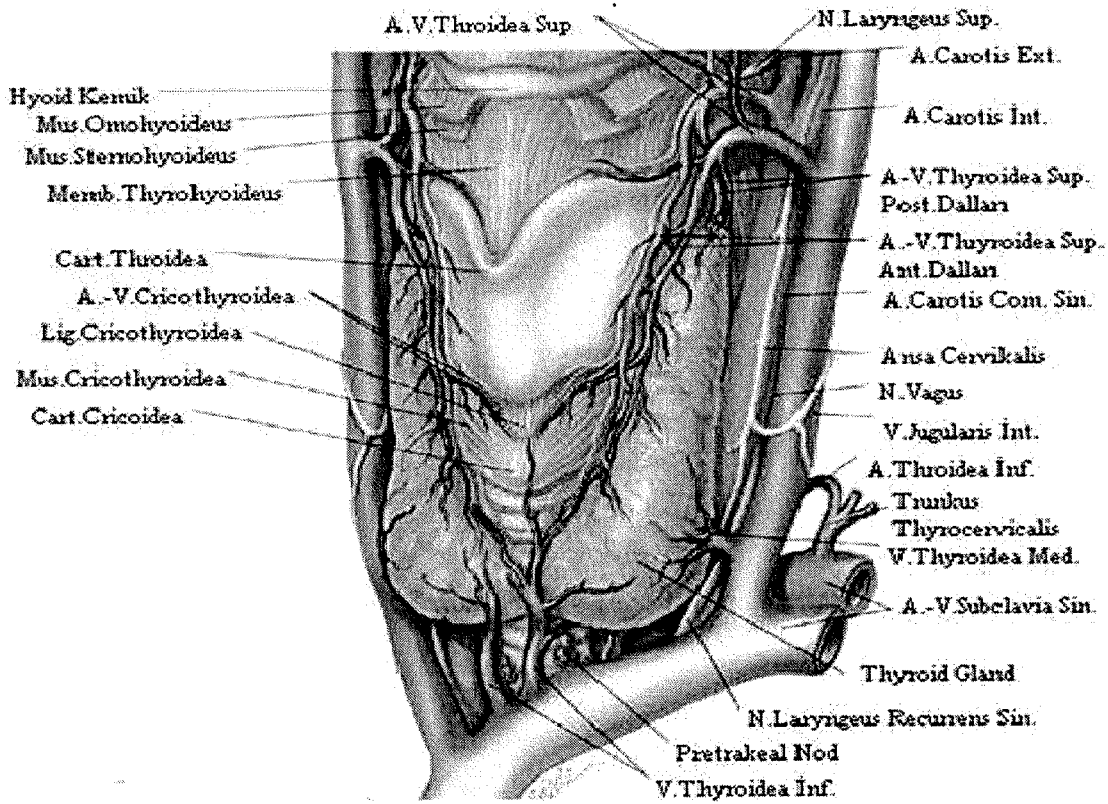
Yüksek serum homosistein düzeyi tespit edilmiş bireyler incelendiğinde, bunu altında yatan sebeplerinden bağımsız olarak vasküler yapıya ve fonksiyonuna çeşitli mekanizmalarla zarar verdiği tespit edilmiştir. Bu mekanizmalardan bazıları endotelial disfonksiyon, trombositlerin aktivasyonu ve buna bağlı olarak trombus formasyonu, sitotoksik reaktif oksijen radikalleri oluşumu, lipid peroksidasyonu, LDL (Low Density Lipoprotein) kolesterolün oksidasyonu ve vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonudur (Noyan 2000). Çalışmalar plazma homosistein seviyesindeki %51 civarındaki bir artışın dahi koroner, periferik ve serebral arter hastalığında artışa neden olduğunu göstermiştir (Aksoy vd 2000).

Bu çalışmada amaç, Hipotiroidi ve Hipertiroidi hastalarında homosistein düzeyinin belirlenmesi ve sağlıklı bireylerle (kontrol grubu) karşılaştırılarak Tiroid Fonksiyon Testleri (TFT) ile homosistein düzeyi arasındaki ilişkiyi istatistiksel açıdan farklılığını araştırmaktır. Bu amaçla, Bingöl Devlet Hastanesi Endokrinoloji polikliniğine başvuran hastalar arasından Hipotiroidi ve Hipertiroidi teşhisi konmuş hastalar ile kontrol grubundan oluşan üç çalışma grubu belirlenmiştir. Bu üç çalışma grubunun her birinden 50'şer adet numune alınarak numunelerin homosistein düzeylerine bakılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezinin Yapısı ve Hormonları

Tiroid bezi, bir insanın boyun kısmında yer alan, trakeanın ön tarafında, açık kahverengi renğinde, sert yapılı ve ortalama 15-20 gram ağırlığında endokrin bir dokudur. Tiroid bezi (Şekil 2.1.) doğumda 1-2 gram iken, erişkinde 15-20 grama kadar ulaştığı bildirilmiştir (Ede 2006)

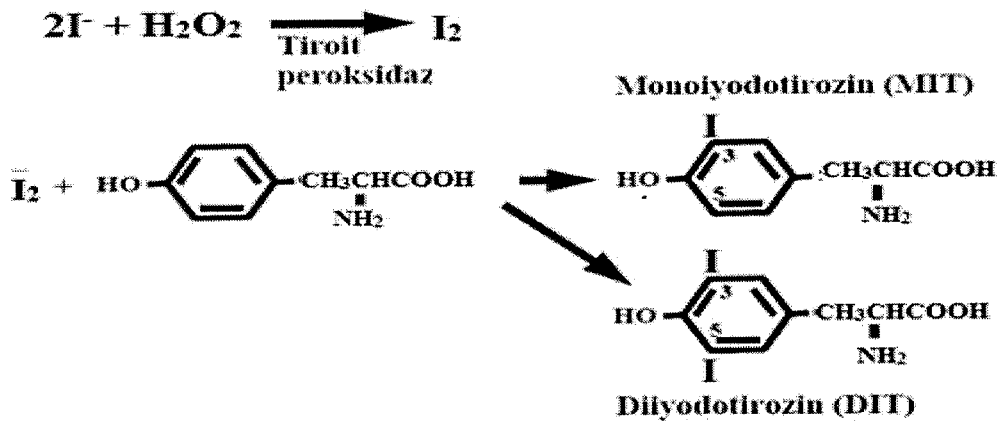


Şekil 2.1. Tiroid Bezinin Anatomisi (Ede 2006)

Tiroid bezinin yapısını oluşturan folikül hücreleri tiroglobin proteinini sentezlerler. Tiroglobin, folikül hücresinin yüzeyinde bulunan ve mikrovillus adı verilen yapılar aracılığı ile folikül boşluğuna verilmektedir. Tiroid bezinin foliküler hücrelerinden

tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) hormonları salgılanır (Dere 1990). Bu hormonlar büyüme ve gelişme sırasında kritik rol oynarlar ve termojenik ve metabolik homeostazın sağlanmasında çok önemli görevler alırlar. T3 ve T4 hormonlarının sentez ve salgılanması anterior hipofizden salgılanan Tiroid Stimüle Hormonunun (TSH) kontrolü altındadır (Hacker et al. 1997).

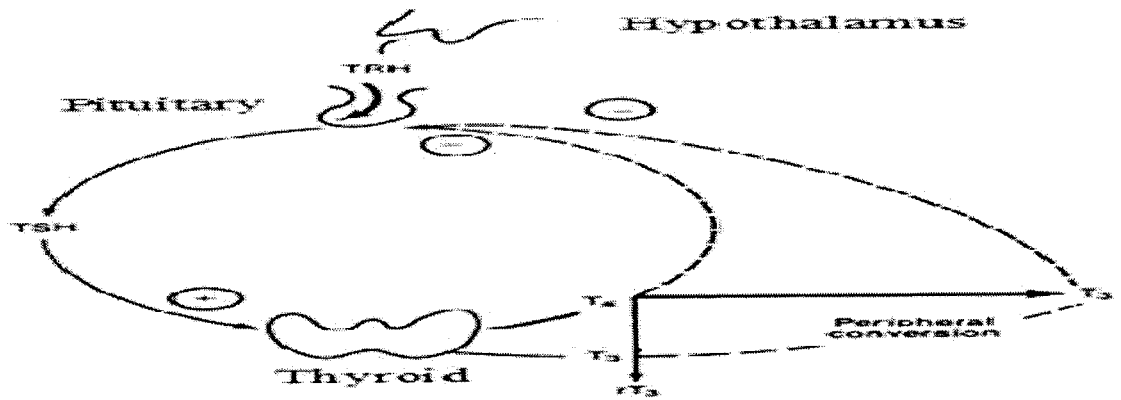
Tiroid hormonlarının sentez ve salgılanması için yeterli miktarda diyetle vucuda iyot alınması gereklidir. Vucudumuzun günlük iyot ihtiyacının yaklaşık olarak %90'ı gıdalardan, %10'u ise içme suyundan karşılanmaktadır. Tiroid hormonlarının sentezi diyetle alınan iyot miktarına bağlıdır. Tiroid hormonlarının sentezi tiroid bezinin yapısında bulunan folikül hücrelerinde meydana gelmektedir. Folikül hücrelerinde tirozin aminoasidine bir molekül iyot bağlanması ile monoyodotirozin (MIT), iki iyot molekülünün tirozine bağlanması ile diiyodotirozin (DIT) oluşmaktadır (Şekil 2.2). İki DIT birleştiğinde T4 hormonu, bir MIT ile bir DIT birleştiğinde ise T3 hormonu meydana gelmektedir (Ede, 2006)



Şekil 2.2. Monoyodotirozin (MIT) ve Diiodotirozin (DIT) oluşumu (Ede 2006)

Tiroid bezinin hormon sentezleyip kana salgılaması için öncelikle ön hipofizden salgılanan TSH (Tiroid Stimüle Hormon) ve hipotalamustan salgılanan TRH (Tirotropin Salgılatıcı Hormon) hormonlarının denetimi altındadır. Hipotalamustan salgılanan ve bir tripeptid olan tirotropin salgılatıcı hormonun (TRH), hipofizi uyararak hipofizden tiroid stimüle hormonun (TSH) sentezlenmesini uyarır. TSH hormonu ise, tiroid bezini uyararak tiroid hormonlarının sentezi ve salgılanmasını sağlamaktadır (Guyton and Hall 2001).

TSH hormonunun sentez ve salgılanması, kan plazmasında serbest halde bulunan T3 ve T4 hormonları ile düzenlenmektedir. TSH'nin, hipotalamustan salgılanan TRH üzerine direkt inhibitor etkisi yoktur. Ancak TRH düzeyi ile kan dolaşımındaki T3 düzeyleri arasında, ters bir orantı vardır. TRH'nin salgılanması dolaşımdaki T3 hormonu tarafından baskılanabilmektedir. Diğer yandan T3'ün, TSH hormonunun yapımı üzerine de inhibitor etkisi bulunmaktadır. Öyleyse dolaşımdaki TSH miktarını; TRH'nin stimulan ve T3'ün inhibitor etkisi belirlemektedir (Ede 2006).



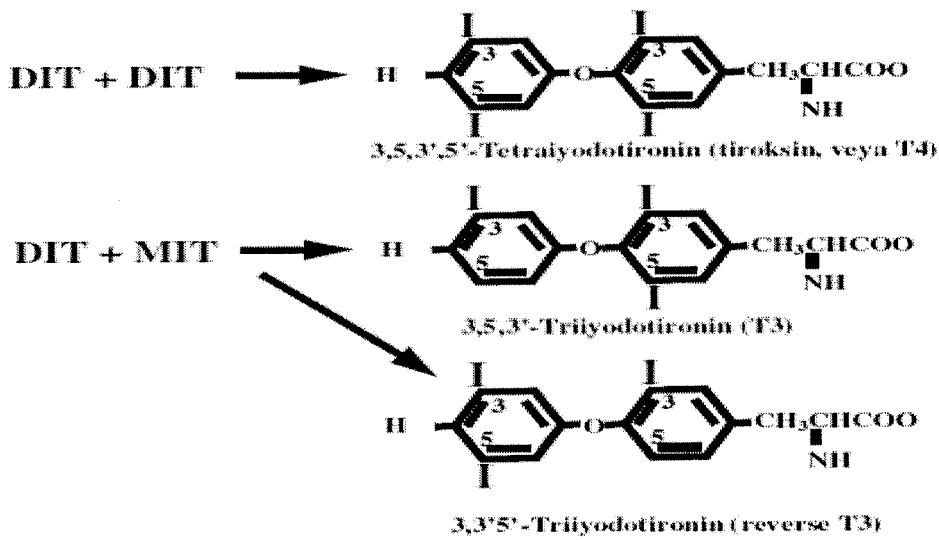
Şekil 2.3. TSH'ın TRH'ya normal cevabı (Cummings 2005)

Tiroid bezinin fonksiyonlarını ve morfolojik yapısını etkileyen bir hormon olan TSH, tiroidin hücre membranındaki TSH reseptörüne bağlanarak, bir yandan tiroid hücrelerinin gelişmesini kontrol ederken, diğer yandan da tiroid hücrelerinde;

- Tiroid peroksidaz enzimin ve tiroglobulinin sentezini,
- Tiroglobulin proteinin proteolizisini,
- İyot iyonunun tutulumunu ve organifikasyonunu,
- İyodotirozinlerin sentezlenmesini,
- T3 ve T4 hormonlarının sentez ve salgılanmasını kontrol ettiği bildirilmiştir (Kaynaroğlu 1996).

Tiroid bezi tirozinin iyodin türevleri olan T3 ve T4 olmak üzere iki hormon sentezlemektedir. Tiroid hormonlarının sentezi, dışarıdan alınan iyot miktarına ve alınan iyodun konsantrasyonuna ve daha sonra bu alınan iyodun doku spesifik proteini olan tiroglobulin (Tg) ile birleştirilmesinde kullanılan mekanizmalarla ilgilidir (Staub et al. 1992).

T4 hormonu tiroid bezinin en fazla sentezlediği hormondur. Tiroid bezinin salgıladığı hormonun yaklaşık olarak %80'i T4 hormonudur. T4 hormonunun aktivitesi çok şüpheli bulunmakta ve birçok araştırmacıya göre T3'ün öncü maddesi olduğu bildirilmektedir. Plazmadaki T3 ve T4'ün büyük bir kısmı kan dolaşımında proteinlere bağlı olarak bulunurken, daha küçük bir kısım ise serbest halde bulunmaktadır (Özata 2003). Tamamı tiroid bezinde sentezlenen bir hormon olan T4, iki DIT (diiodotirozin) molekülünün birleşmesi sonucu meydana gelmektedir. Tiroid hormonlarının yapısı Şekil 2.4'te gösterilmiştir (Ede 2006).



Şekil 2.4.Tiroid Hormonlarının Yapısı (Ede 2006)

Hücre içerisine girip biyoaktivite gösteren hormonun serbest fraksiyonlarıdır. Tiroid stimulan hormone (TSH) ile karşılıklı birbirlerini düzenleme görevi de yine bu serbest hormonlar tarafından gerçekleştirilmektedir (Özata 2003).

Tiroid bezinin salgıladığı hormonlardan en aktif olan hormonu T3'tür. Kan plazmasındaki T3 hormonunun yaklaşık olarak %20'si tiroid bezinden salgılanırken; % 80'i periferik dokularda tip I 5' iyodünaz enzimi aracılığı ile T4'den oluşur. Yapılan bilimsel çalışmalarda, tiroidden salınan T3'ün büyük kısmının, tiroid yerleşimli tip I 5' deiyodünaz enzimi aracılığı ile T4'den yapıldığı, çok az bir kısmının ise MIT ve DIT bileşiminden kaynaklandığı gösterilmiştir (Ata 1999).

2.2. Tiroid Hormonlarının Etkileri

Genel olarak tiroid hormonları vücudumuzda;

- Bazal metabolizma hızını,
- Karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasını,
- Isı oluşumunu,
- Glikoliz hızını,
- Mitokondrilerde protein sentezini, mitokondri sayısı ve aktivitesini artırır(Guyton and Hall 2001).

Tiroid hormonlarının fazlalığında ATP şeklinde depo edilemeyen enerji ısı olarak açığa çıkar. Na-K pompasının aktivasyonu tiroid hormonlarının verilmesiyle artırılabilir ve bunun sonucunda oksijen ve ATP harcanmasında belirgin artış olmaktadır(Guyton and Hall 2001).Tiroid hormonları glukozun metabolizmada kullanılmak üzere hücrelere girişini artırırken, hücrede glikoliz olayını hızlandırmakta, glukoneogenezi artırarak kandaki glukoz miktarını düzenleyici etki yapmaktadır (Guyton and Hall 2001).

Tiroid hormonları yağ dokusunda lipolizi artırır, böylece serumda serbest yağ asitlerinin artmasına neden olur. Yağların sentezlenmesini, karaciğerde depolanmasını ve aynı zamanda yağların kolesterole dönüştürülüp vücuttan uzaklaştırılması tiroid hormonları aracılığı ile yapılmaktadır(Guyton and Hall 2001; Adam vd 2002).

Tiroid hormonları, genellikle beyindeki işlemleri hızlandırır ve buradaki merkezler aracılığıyla yapılan çeşitli reflekslerin reaksiyon süresini kısaltır. Merkezi sinir sisteminin gelişimi için tiroid hormonları çok önem arz etmektedir. Tiroksin hormonunun etkisiyle, nöron farklılaşması, akson büyümesi, sinaptogenez ve miyelinizasyon gelişir. Tiroid hormonlarının etkisiyle besinler bağırsaklardan daha hızlı emilir, sindirim salgıları ve bağırsak hareketleri artar (Yılmaz 1999).

2.3. Tiroid Bezi Hastalıkları

2.3.1. Hipotiroidizm ve Nedenleri

Tiroid bezinin yeterli düzeyde hormon üretememesi durumuna hipotiroidizm denilmektedir. Bu hastalarda kilo artışı, uykuyameyil, fiziksel aktivitelerde azalma ve soğuğa karşı intolerans görülmektedir. Hipotiroid hayvanlarda da bazal metabolizma ve hepatik oksijen tüketiminin azaldığı bildirilmiştir (Liverini et al. 1992).

Hipotiroidizm nedenleri arasında halen en sık rastlanılan neden iyot eksikliğidir. İyotun yeterli olduğu bölgelerde, otoimmün hastalıklar(Hashimoto tiroiditi) ve iatrojenik nedenler en sık nedenler arasındadır (Özata 2003).

Hipotiroidizm nedenleri başlıca üç grupta ele alınabilir;

1-Tiroid patolojisine bağlı Primer Hipotiroidi (Tiroid bezinde doku kaybı veya kalıcı atrofi)

2-Sekonder Hipotiroidi (Hipofiz kaynaklı, TSH yetersizliğine bağlı)

3-Tersiyer Hipotiroidi(Hipotalamus kaynaklı, TRH yetersizliğine bağlı) gibi sınıflandırılabilir (Staub et al. 1992).

2.3.2. Hipertiroidizm ve Nedenleri

Hipertiroidizm, tiroid bezinden aşırı tiroit hormonu salgılanmasıyla oluşmaktadır. Ayrıca, toksik diffüz guatr (Graves hastalığı), toksik nodüler guatr, toksik multinodüler guatr,ve TSH salgılayan hipofiz adenomu hipertiroidizme yol açan nedenler arasındadır. Bu hastalarda tiroid bezinde büyüme, tiroid bezinin fazla hormon salgılamasına bağlı nabız artışı, terleme, sinirlilik, titreme gibi bulguların yanısıra; gözlerde dışarı doğru çıkma (eksoftalmus) ve bacaklarda ödemle birlikte kilo kaybı, kolesterol seviyelerinde azalma gibi belirtiler hipertiroidizimli hastalarda görülebilmektedir (Zimmermann et al. 2004).

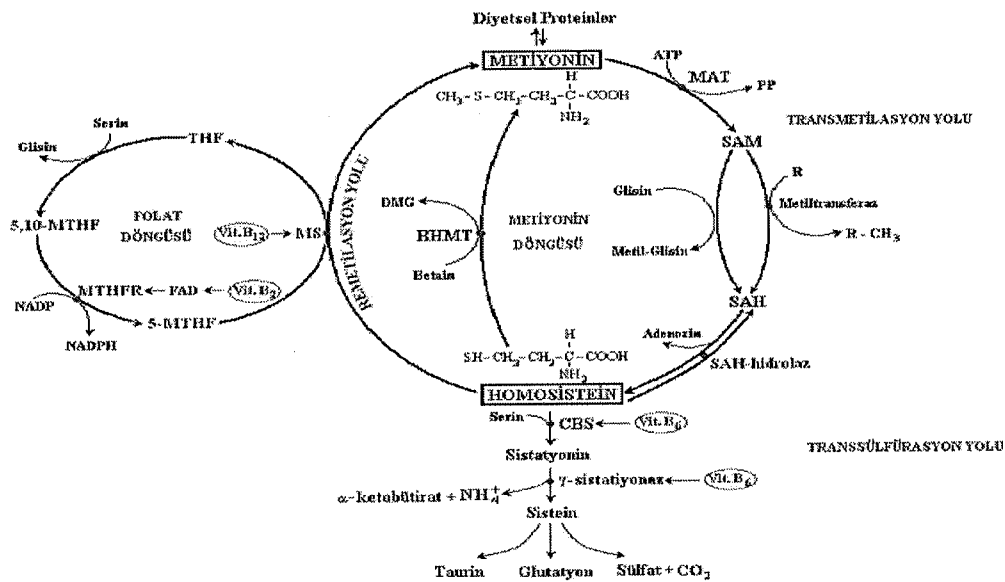
2.4. Homosistein

Homosistein (Hcy) yapısında kükürt elementi bulunan bir amino asit olup, aynı zamanda içeriğinde serbest bir sülfhidril grubu da içermektedir. Homosistein, esansiyel bir amino asit olan metiyonin aminoasidinin dimetilasyonu sonucu oluşmaktadır (James and John

2000). Metiyonin vucutta sentezlenemeyip, ya diyetle alınır, ya endojen proteinlerin metabolik olarak yıkılması sonucunda ya da homosisteinin metabolizmasının remetilasyon basamağında meydana gelmektedir. Homosistein metabolizmasında yer alan B6 ve B12 vitaminleri kofaktör olarak görev alırlar. Homosistein B12 vitaminini kofaktör olarak kullandığında remetilasyon yolu ile tekrar metiyonine, vitamin B6'yı kofaktör olarak kullanıldığında ise transsülfürasyon yoluyla sisteine metabolize olmaktadır (Dikmen, 2004). Homosistein metiyonin ve sistein amino asitleri ile yakından ilişkilidir. Esansiyel bir amino asit olan metiyoninin dimetilasyonu sonucu homosistein oluşmaktadır (Naruszewicz et al. 1994).

Metiyoninin bir kısmı ATP enerjisi ile aktive olarak metiyonin-adenozil transferaz enzimi katalizörlüğünde S-Adenozil metiyonin'e (SAM) dönüşmektedir. SAM genel olarak homosistein metabolizmasında görev alıp, en önemli görevi bir metil vericisi olmasıdır. S-Adenozil homosistein (SAH) bu dimetilasyon reaksiyonları sonrasında meydana gelmektedir. Bu transmetilasyon reaksiyonunda SAM bir metil grubu kaybeder, bu reaksiyonda görev alan enzim metiyonin-adenozin transferazdır ve SAH meydana gelmektedir. SAH daha sonra irreversibl olarak S-Adenozil-homosistein hidrolaz enzimi ile adenozil kısmının hidrolizi sonucunda adenozin ve homosistein meydana gelmektedir (Temel ve Özerol 2002). Homosistein metabolizması Şekil 2.5'da gösterilmiştir.

Homosistein metabolizması



Şekil 2.5. Homosistein metabolizması (Temel ve Özerol, 2002)

Homosisteinden, metiyoninin yeniden sentezi (remetilasyon) iki farklı yolla meydana gelir. 1. yolda; remetilasyon basamağında görev alan betain homosistein metil transferaz (BHMT) enzimi, bir metil vericisi olan betainin metil grubunu, homosistein molekülüne aktararak homosisteinden metiyonini oluştururken kendisi ise dimetilglisine dönüşmektedir.

2. yolda ise folat döngüsünde görev alan 5-metiltetrahidrofolat enzimi, bir metil grubu vericisidir. 5-10 metilentetrahidrofolat, metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi aracılığıyla, 5-metiltetrahidrofolata dönüşür. 5-metiltetrahidrofolatın bir metil grubu ise kobalamin (vitamin B12) bağımlı enzim olan metiyonin sentetaz (MS) aracılığı ile homosisteine aktarılarak metiyonin oluşturulurken diğer taraftan da tetrahidrofolat meydana gelir (Dikmen 2004).

Transsülfürasyon basamağında homosistein'in (4 karbonlu) serin aminoasidi ile geri dönüşümsüz olarak reaksiyona girerek sistatyonini (3 karbonlu) oluşturmaktadır. Bu reaksiyon piridoksal 5-fosfata (PLP) ihtiyaç duyan sistatyonin beta sentetaz (CBS) enzimi tarafından katalize edilmektedir. Sistatyonin sentezinin homosistein metabolizmasındaki önemi tek yönlü ilerleyen reaksiyonla homosisteinin tekrar metiyonine dönüşmemesi sonucunda ortamdaki homosistein konsantrasyonunun azalması sağlanmaktadır.

Homosisteinin transsülfürasyon yolu aynı zamanda homosisteinin hücreler arasındaki transport geçişi için vitamin B6'nın kofaktör olarak yer aldığı bir basamaktır. Bu şekilde hücre içinde sülfür aminoasitlerinin birikimi önlenmiş olur ve hücreler için potansiyel sitotoksik etki gösteren sisteininin zararlı etkilerinden korunmuş olur. Transsülfürasyon yolu öncelikle karaciğer, böbrek ve pankreasta meydana gelmektedir (Temel ve Özerol 2002; Dikmen 2004,).

Metiyonin metabolizması, metiyonin adenzil transferaz (MAT) enzimi aracılığı ile kükürt atomuna ATP'den bir adenzil grubunun transferi sonucu S-adenzil-L-metiyonin (SAM) oluşması ile başlar. SAM metil grubunu kolaylıkla bir alıcıya vererek S-adenzil-L-homosisteine (SAH) dönüşmektedir. SAH ise reversible bir enzim olan SAH hidrolaz enzimi ile adenzin ve homosisteine metabolize edilir. Bu reaksiyonlar transmetilasyon olarak adlandırılırlar (Finkelstein 1990).

2.4.1. Hiperhomosisteinemi

Homosisteinin plazma seviyesinin ölçümü ilk kez 1962 yılında homosistinürlü hastalar araştırılırken bir tanı testi olarak kullanılmaya başlanmıştır. Konjenital homosistinüri olarak adlandırılan bu hastalarda plazma homosistein seviyesi 100 $\mu\text{mol/L}$ civarında olduğu tespit edilmiştir. Sağlıklı erişkinlerde 5-15 $\mu\text{mol/L}$ olarak ölçülmüşse de, bunu normal olarak değerlendirirken dikkatli olunmalıdır; çünkü 10 $\mu\text{mol/L}$ düzeyinden sonra homosistein ile ilişkili sağlık riskleri artmaktadır. Uygun beslenme ve tedavi ile homosisteinin 10 $\mu\text{mol/L}$ düzeyinde tutulması mümkün hale gelmektedir (Jacobsen 1996). Plazma total homosistein düzeyleri Tablo 2.1’de gösterilmektedir.

Tablo 2.1. Plazma Total Homosistein Düzeyleri (Jacobsen, 1996)

Plazma homosistein düzeyi	Miktar ($\mu\text{mol/L}$)
Normal aralık	5-15
Hiperhomosisteinemi	Hafif form: 15-25 Orta form: 25-50 Ağır form: 50-500

Plazma homosistein düzeylerinin 15 $\mu\text{mol/L}$ üzerinde olması hiperhomosisteinemi olarak kabul edilmektedir (Gruba et al. 1996). Homosistein düzeyleri 15 mmol/L ’nin üzerindeki değerler kardiyovasküler hastalık oluşumun riskini hızlandırdığı bildirilmiştir (Gruba et al. 1996). Plazma homosistein düzeylerini etkileyen faktörler Tablo 2.2’de gösterilmektedir.

Tablo 2.2. Plazma homosistein düzeylerini etkileyen faktörler (Jacobsen, 1996)

Etkileyici Faktörler	Alt Faktörler
Demografik faktörler	Yaş Cinsiyet Etnik köken
Genetik faktörler	CBS eksikliği yada defekti MTHFR eksikliği yada defekti MS eksikliği yada defekti
Edinsel faktörler	B vitamin eksikliği (Folat, Vit. B12 ve Vit.B6)

Sağlık durumu	Renal fonksiyon bozukluğu Son dönem böbrek hastalığı Hipertansiyon, hiperlipidemi Çeşitli kanserler Kalp ve diğer organ transplantasyonları Kronik karaciğer hastalıkları Hipotiroidizm İlaçlar
Yaşam biçimine bağlı faktörler	Beslenme alışkanlıkları Sigara içimi Alkol (MS aktivitesini bozar) Kahve (günde 5 fincandan fazla) Egzersiz azlığı

Homosisteinemili hastalardaki beyin infraktlarında büyük intrakranial damarlarda ateromatöz onklüzyonlar gözlenmektedir. Bu damarlarda tipik aterosklerotik değişiklikleri, fibröz plaklar, medial fibröz ve internal elastik laminada kesintiler gözlemlendiği bildirilmiştir (McCully. 1969).

Ayrıca kanda homosistein düzeyinin artması, pıhtılaşma mekanizmasında görev alan tromboksan B2 sentezini ve tromboksan A2 aktivitesini arttırmakta buda damarların endotel yapısını bozarak spazm(kas kasılması) ve iskemi(damar tıkanıklığı) oluşturmaktadır (Di Minno et al. 1993).

Homosistein ayrıca LDL kolesterolün oksidasyonuna neden olarak LDL'nin kan plazmasından temizlemesini sağlayan reseptörlere bağlanmasını engellemekte, okside LDL'nin serum düzeyini artırarak ve damar endotelinde köpük hücrelerin oluşmasını sağlayarak ateroskleroza zemin hazırlamaktadır. Homosisteinin yukarıda bildirilen tüm etkileri sonucunda damar endoteli hasara uğramakta, yapısında bozulmalar oluşmakta, trombolik eğilim artmakta ve lipitler okside olmaktadır. Bu mekanizmalar sonucunda plazma kolayca koagüle olmakta, bu da kronik kalp hastalığı başta olmak üzere periferik arter hastalıklarına neden olmaktadır (Stampfer et al. 1993).

2.4.2. Hiperhomosisteinemi Nedenleri

Homosisteinüriye en sık sebep olan genetik durum, prematüre kardiyovasküler hastalıklara karakterize sistatyonin beta sentaz (CBS) enzim eksikliğidir. Hiperhomosisteinin diğer genetik sebepleri arasında; metiyonin sentataz (MS) ve

metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimlerinin yetersizliği ve bozuklukları olarak bildirilmiştir (Todesco et al. 1999).

Homosisteinin vucuttan atılımı böbrekler aracılığıyla gerçekleştiği için, özellikle son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda plazma homosistein düzeyinin yükseldiği bildirilmiştir (Dennis and Robinson, 1996, Bostom and Lathrop, 1997). Kalp transplantasyonu (kalp nakli) olmuş hastalarda kısmen böbrek yetmezliği ile ilişkili olarak plazma homosistein düzeylerinde artış olduğu bildirilmiştir. Lösemi, lenfoma, over, meme ve pankreas kanserleri gibi çeşitli malign hastalıklarda plazma homosistein seviyesinin yükseldiği, down sendromu ve hipertiroidizmde ise homosistein düzeyinin azaldığı bildirilmiştir. Hipotiroidizm, diyabet, romatoid artrit, psöriazis(sedef hastalığı), Alzheimer, inme (felç), koroner arter hastalığı, derin ven trombozu, hipertansiyon, gastrointestinal cerrahiler, kronik atrofik gastrit, malabsorbsiyon sendromları ve hipogonadizm gibi birçok durumda da hiperhomosisteinemi görüldüğü bildirilmektedir (Jacobsen 1998).

Homosistein metabolizmasında görevli olan vitamin B6, vitamin B12 ve folik asitin besinsel olarak eksiklikleri veya malabsorbsiyonları hiperhomosisteinemi riskini artırmaktadır (Pancharuniti et al. 1994).

Folik asit eksikliğinin nedenleri arasında;

- Besinlerle alımında yetersizlikler,
- Vitaminin kullanımından kaynaklı kusurları,
- Malabsorbsiyon(emilim bozuklukları),
- Kanser hastalıklarına bağlı yetersizlikler,
- Gebelikle birlikte artan ihtiyaç durumları,
- Bazı ilaçların olumsuz etkileri ve
- Hemodiyaliz sırasındaki folat kayıpları ile
- Folik asit oluşumu için gerekli enzim veya kofaktör eksiklikleri gibi birçok faktör sayılabilmektedir (Miller and Kelly 1996).

Vitamin B12'nin diyetle alınımında eksiklik durumları;

- Bağırsaklarda emilimi için gerekli olan intrinsik faktörün eksikliği,
- Kanda taşınmasını sağlayan transkobalaminin yokluğu,

- İnce barsaktaki emilimi etkileyen patolojik durumlar ve
- Bazı ilaçların kullanımına bağlı oluşan emilim bozukluklarıdır.

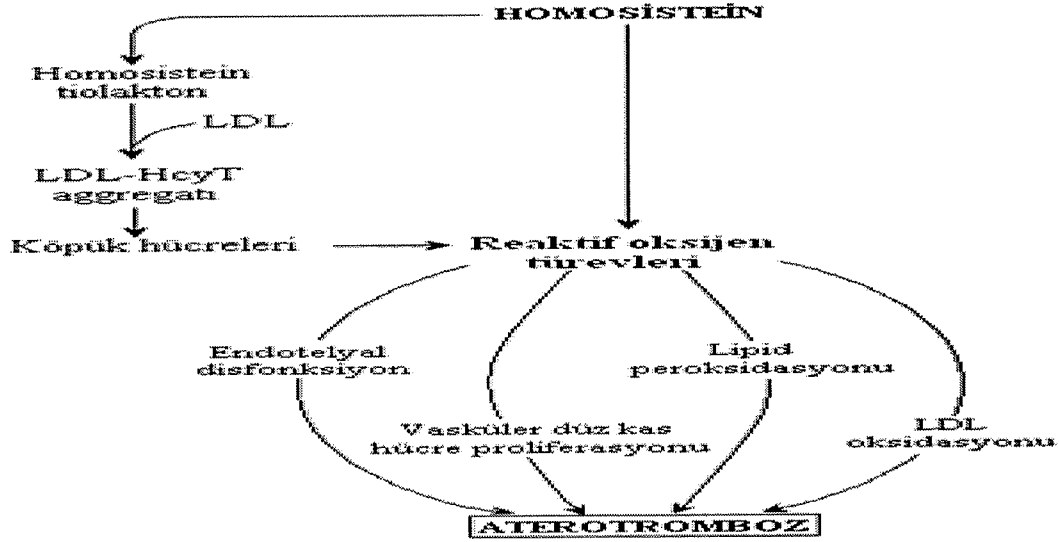
Metiyonin aminoasidi bakımından zengin hayvansal proteinlerin fazla tüketimi homosistein düzeylerinde artışa yol açarken; bitkisel ağırlıklı beslenme alışkanlıkları ve vitamin takviyeleri ise homosistein düzeyini düşürdüğü bildirilmiştir (Perry 1999). Aşırı sigara, alkol ve kahve tüketimi de homosistein düzeyinin yükselmesine neden olmaktadır. Sedanter yaşam biçiminin homosistein düzeyini artırdığı, fiziksel aktivite ise homosistein düzeyini azalttığı bildirilmiştir (Refsom et al. 1998).

2.4.3. Hiperhomosisteinin Vücuttaki Etkileri

Hiperhomosisteinemi ile ilişkili atherojenik olaylar endotel dokunun bozulması ve bunun sonucunda endotelde oluşan doku hasarı ile başlayıp, daha sonra trombosit hücrelerinin hasarlı bölgeye aktivasyonu, pıhtılaşma faktörlerinin modifikasyonu ve trombüs oluşumu ile sonuçlanmaktadır (Welch and Loscalzo 1998).

Aterojenik olayların başlangıç basamağı reaktif oksijen türevlerinin oluşumu ile başlamaktadır. Bu oksijen türevleri endotel doku hücrelerinin bütünlüğünü bozmakta, endotel dokuda hasara yol açarak bundan etkilenen damarların ateroskleroz gelişimine yatkın hale gelmelerine sebep olmaktadır(Lentz et al. 2003).

Homosistein ile indüklenen vasküler hasara ait diğer bir mekanizma ise Nitrik oksit (NO) ile ilişkilidir.Damar endotel dokuya bağımlı bir vazodilatatör olan NO, antitrombotik ve antiproliferatif bir molekül olup, kardiyak kontraktileti de düzenlediği bildirilmiştir. Hiperhomosisteinemi ise, Hcy'nin otooksidasyonu sonucu oluşan reaktif oksijen türevleri NO'yu inaktive ederek vazodilatasyonun bozulmasına, trombosit agregasyonu ile vazokonstriksiyonun ise artmasına neden olmaktadır. Homosisteinin NO sentezini bozarak da NO miktarını azalttığı bildirilmiştir(Lentz et al. 2003). Şekil 2.6'da homosisteinin olumsuz vasküler etkileri gösterilmiştir.



Şekil 2.6. Homosisteinin Olumsuz Vasküler Etkileri (Lentz et al. 2003)

Homosistein endotel doku tarafından üretilen nitrik oksit miktarını olumsuz şekilde etkilemektedir. Normal endotel hücreleri nitrik oksit (NO) üreterek homosisteini detoksifiye ettikleri yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Burada NO oksijen varlığında S-nitrozo-homosistein oluşturmak üzere homosistein ile reaksiyona girmektedir. Homosisteinin sülfidril gruplarının nitrizasyonu, sülfidril-bağımlı hidrojen peroksit oluşumunu inhibe ettiği belirtilmiştir (Franklin et al. 1998).

S-nitrozo-homosistein aynı zamanda güçlü bir trombosit inhibitörü ve vazodilatördür. Homosistein, ayrıca NO sentezini bozarak NO miktarını azaltmaktadır (Franklin et al. 1998). Homosistein, lipid peroksidasyonunu indükler. Lipid peroksidasyonu ise, endotelden NO sentazın salgılanmasını azaltmaktadır. Homosistein ayrıca hücrelerin biyokimyasal fonksiyonlarını etkileyerek vasküler matrikse zarar vermektedir. Homosisteinin oksidasyonu sonucunda oluşan homosistein tiyolaktunun makrofajlar tarafından alınan agregatları oluşturmak üzere düşük dansiteli lipoproteinle birleştiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Naruszewicz et al. 1994; Franklin et al 1998).

2.4.4. Homosistein ve Vasküler Hastalıklar

Yapılan birçok epidemiyolojik çalışmada homosistein düzeylerinin koroner arter, serebrovasküler ve periferik vasküler hastalıklar, derin ven trombozu, miyokard infarktüsü ve inme için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (Den Heijer and Keijzer 2001). Clark ve ark. (Clarke et al 1991) yaptıkları bir çalışmada miyokard infarktüsü

geçiren hastaların %40'ında, serebrovasküler hastalığı olanların %42'sinde, periferik vasküler hastalığı olanların %28'inde ve koroner vasküler hastalığı olan bireylerin %30'unda yüksek plazma homosistein düzeyleri tespit ettikleri bildirilmiştir.

Ateroskleroz tanısı alan kişilerin bir kısmında, bu tanıyı destekleyecek risk faktörleri saptanamadığından dikkatler alternatif risk faktörlerine odaklanmaktadır. Kronik ateroskleroz hastalığı olan bireylerde tespit edilen alternatif risk faktörlerinden biri de hiperhomosisteinemi (McCully 1969).

Hiperhomosisteineminin aterosklerozdaki rolünün, endotel disfonksiyon ve endotel dokuda oluşan hücre hasardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Çok sayıda invitro ve denek hayvan çalışmasında homosisteinin endotel dokuya direk toksik etkisinin olduğu bildirilmiştir (Blann 1992). Benzer etkiler insanlarda da tespit edilmiş, sağlıklı orta yaşlı insanlardaki serum homosistein düzeyinin yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, kan basıncı, serum kolesterol düzeyinden bağımsız olarak endotel disfonksiyonun güçlü bir göstergesi olduğu tespit edilmiştir. Homosistein endotel dokunun aktivitesini bozarak mevcut aterosklerozun şiddetini ve hızını arttırdığı bildirilmiştir (Woo et al 1997).

2.4.4.1. Aterosklerozun Homosistein Teorisi

İlk kez 1969 yılında McCully tarafından "aterosklerozun homosistein teorisi" ileri sürülmüştür (McCully 1969). Vücutta homosisteinden meydana gelen oldukça reaktif bir molekül olan homosistein-tiolaktonun (HcyT), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ile birleşmesi sonucu LDL-HcyT bileşiği meydana gelmektedir. Bu bileşik karaciğerden kana salındıktan sonra arter duvarındaki makrofajlar tarafından alınarak köpük hücrelerin oluşmasına, bunun sonucunda ise damarlarda aterosklerotik plağın başlangıç süreci meydana gelmektedir. Bu köpük hücrelerinden, gelişen plağa yağ ve kolesterol salınırken aynı zamanda HcyT da salınarak hücrelerin oksijen kullanımını da etkilenir. Sonuç olarak hücrelerde reaktif oksijen radikalleri birikir ve arter hücrelerinde hasara neden olur. Trombosit agregasyonu, pıhtılaşma kaskadının aktivasyonu, vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonu ile fibröz doku, mukoid matriks ve dejeneratif elastik doku oluşumu sonucunda aterosklerotik plak meydana gelir (McCully 1969).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu ve Özellikleri

Bu çalışmada, Hipotiroidi ve Hipertiroidi hastalarında Homosistein düzeylerinin karşılaştırılması amaçlanmaktadır. Bu amaçla, Bingöl Devlet Hastanesi Endokrinoloji polikliniğine başvuran, 50 hipertiroidili ve 50 hipotiroidili hasta çalışma için belirlenmiştir. Ayrıca herhangi bir metabolik rahatsızlığı bulunmayıp tiroid hastalıkları yönünden sağlıklı olan 50 birey kontrol grubu olarak belirlenmiştir.

Hastaların klinik bulgularının yanısıra, serum Tiroid Stimüle Hormon (TSH), serbest T3 (FT3) ve serbest T4 (FT4) düzeylerinin belirlenmesi ile teşhis konulmuştur. Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Tıbbi etik kurulu tarafından 06/05/2014 tarihinde onanmıştır.

Bu çalışmada, yaşları 18-70 arasında olan 20 erkek ve 80 kadın olmak üzere toplam 100 tiroid hastası incelenmiştir. Ayrıca kontrol grubu olarak da sağlıklı, herhangi bir metabolik rahatsızlığı olmayan, Tiroid Fonksiyon Testleri (TFT), B12 vitamini ve Folat testleri normal düzeylerde olan yaşları 18-70 arasında olan 21 erkek ve 29 kadından oluşan toplam 50 birey çalışmaya alınmıştır. Çalışma grupları, 50 hipotiroidili, 50 hipertiroidili ve 50 kontrol grubu olmak üzere 3 çalışma grubu belirlenmiştir.

3.2. Test Örneklerinin Toplanması

Bu çalışma hipotiroidi, hipertiroidi ve kontrol grubuna ait bireylerden 12 saatlik açlık sonrası kan numuneleri alınmıştır. Kanlar çökünceye kadar bekletilerek daha sonra 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrası serumlar ayırt edilerek Tiroid Fonksiyon Testleri (TSH, FT3 ve FT4), B12 vitamini ve Folat düzeylerine bakıldıktan sonra kalan serumlar homosistein ölçümü için ependorf tüplere alınarak derin dondurucuda (-40°C'de) muhafaza edilmiştir. Ayrıca homosistein ölçümleri yapılan hipotiroidili, hipertiroidili ve kontrol grubu hastalarında, Tiroid fonksiyon testleri dışında homosistein düzeyini etkileyen Vitamin B12 ve Folik asit değerleri normal değerler

arasında olan numuneler homosistein ölçümü için tercih edilmiştir. Tüm numuneler toplanıp hazırlandıktan sonra homosistein ölçümleri yapılmıştır.

3.3. Kullanılan Cihazlar

- Santrifüj (Ependorf Centrifüje 5702R, Germany)
- Otomatik Pipet (Microlit, Switzerland)
- Hormon analizörü (Beckman Coulter Unicel DXI800,U.S.A)
- Derin dondurucu (GFL,Germany)

3.4. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Reaktifler

- Homosistein Kiti (Siemens BN Prospec, Germany)
- Vitamin B12 Kiti (Access B12, U.S.A)
- Folat Kiti (Access Folat, U.S.A)
- TSH (Tiroid Stimüle Hormon) Kiti (Access TSH, U.S.A)
- FT3 (Serbest T3)Hormon Kiti (Access FT3, U.S.A)
- FT4 (Serbest T4) Hormon Kiti (Access FT4, U.S.A)

3.5. Laboratuvar Analizleri

Bu çalışma hipotiroidi, hipertiroidi ve kontrol grubuna ait bireylerden alınan serum numunelerinden Tiroid Fonksiyon Testleri (TSH, FT3 ve FT4), B12 vitamini ve Folat testlerinin ölçümleri yapıldıktan sonra kalan serumlarla homosistein ölçümleri yapılacaktır.

3.5.1. Troit Fonksiyon Testlerinin (TSH, FT3, FT4) Ölçülmesi

Çalışma için gerekli olan tüm numuneler hazırlandıktan sonra Hipertiroidi, Hipotiroidi ve kontrol grubuna ait tüm numuneler Bingöl Devlet Hastanesi hormon laboratuvarında bulunan Beckman Coulter DXI 800 otoanalizör cihazında TSH (Troid stimüle hormon), T3 ve T4 hormonlarının düzeyleri tespit edilmiştir. Bu testlerin sonuçlarına göre numuneler Hipertiroidi, Hipotiroidi ve kontrol grubu şeklinde üç gruba ayırt edilmiştir.

Hipertiroidili hastalara ait numunelerde; Troid fonksiyon testleri normal değerlerin üzerinde olan, Hipotiroidili hastalara ait numunelerde ise; Troid fonksiyon testleri normal değerlerin altında olan numuneler homosistein ölçümleri için tercih edilmiştir. Ayrıca kontrol grubundaki numunelerin Troid fonksiyon testlerinin normal değerler arasında olması gerekir. Hipertiroidili, Hipotiroidili ve kontrol grubundaki tüm numunelerin Vitamin B12 ve Folik asit düzeylerine bakılmıştır. Serum FT3, FT4, TSH, vitamin B12 ve folat düzeyleri Bingöl Devlet Hastanesi hormon laboratuvarında bulunan Beckman Coulter DXI 800 otoanalizör cihazında, FT3, FT4, TSH, vitamin B12 ve Folik asit ticari kitleri kullanılarak ölçümler yapılmıştır. Referans değerleri; FT3 için 2,50-3,90 pg/ml; FT4 için 0,61-1,12 ng/dl; TSH için 0,34-5,60 µU/ml

3.5.2. Vitamin B12 ve Folik Asit Testlerinin Ölçülmesi

Hipertiroidi, Hipotiroidi ve kontrol grubuna ait tüm numuneler Troid fonksiyon testlerine bakıldıktan sonra aynı serumlarla Bingöl Devlet Hastanesi hormon laboratuvarında bulunan Beckman Coulter otoanalizör cihazında, Vitamin B12 ve Folik asit ticari kitler kullanılarak ölçümler yapılmıştır. Homosistein ölçümleri için Hipertiroidi, Hipotiroidi ve kontrol grubuna ait numunelerden Vitamin B12 ve Folik asit düzeyleri normal değerler arasında olanlar çalışma için tercih edilmiştir. Çünkü, vitamin B12 ve folik asit homosistein seviyesini direkt etkileyen ve eksikliklerinde homosistein düzeyinin yükseldiği testlerdir. Referans değerleri; Vitamin B12 için, 126-505 pg/ml; Folat için 3.1-19,9ng/ml'dir.

3.5.3. Homosistein Ölçümlerinin Yapılması

Üç ayrı çalışma grubuna ait serum örneklerinin Troid fonksiyon testleri, Vitamin B12 ve Folat ölçümleri yapıldıktan sonra Bingöl Devlet Hastanesi ve ilimizde bulunan diğer hastanelerdeki otoanalizör cihazlarında homosistein ölçümlerini yapma imkanı bulunmadığından Bingöl Üniversitesi BÜBAP (Bilimsel Araştırmalar ve Proje Koordinasyon) Birimi ile İstanbul Centro laboratuvarları arasında yapılan hizmet alımı protokolu çerçevesinde homosistein ölçümleri İstanbul Centro laboratuvarlarına yaptırılmıştır. Homosistein ölçüm sonuçları Centro laboratuvarları tarafında resmi onaylı

bir şekilde teslim edilmiştir. Elde edilen sonuçlar hipotiroidi, hipertiroidi ve kontrol grubu olmak üzere 3 ayrı gruba ayırt edilerek değerlendirilmiştir.

Homosistein Referans değerleri; 4,45-12,42umol/L

3.6. İstatistiksel Analizler

Sürekli değişkenler Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk Testleri ile normallik dağılımı açısından incelendi. Normal dağılıma uymadıkları tespit edilen değişkenlerin korelasyon analizinde Spearman'ın sıralı korelasyon analizi; ikili ve çoklu gruplar arası anlamlılık analizinde ise Bonferroni düzeltmeli (anlamlılık düzeyi olarak alınan α düzeyinin grup sayısına bölümü) Mann-Whitney U testi kullanıldı.

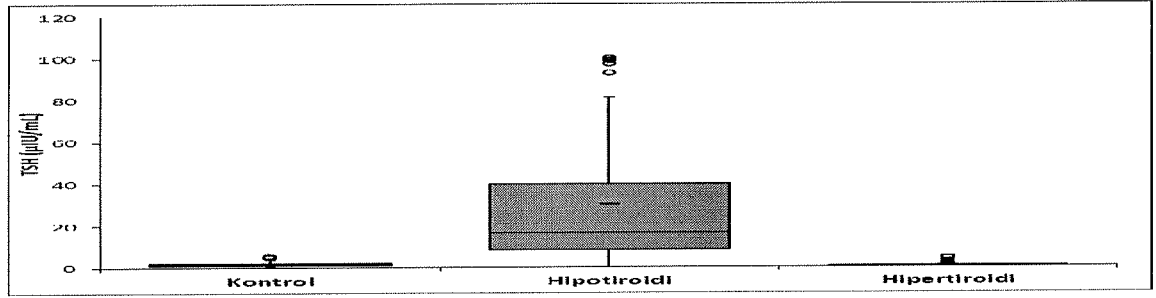
Değişkenlerin klinik yararlılığını değerlendirmede işletim karakteristiği eğrisi (Receiver Operating Characteric - ROC) analizi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler için anlamlılık düzeyi $P < 0,05$ olarak kabul edildi. Olgulara ait tüm verilerin analizleri, Microsoft Excel (Sürüm: 14,0,7128,5) ve SPSS v,17,0,0 İstatistik Paket Yazılımı (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) kullanılarak gerçekleştirildi.

Kutu-çubuk (box-plot) şekillerinde herbir grup için ayrı ayrı ifade edilmiş olan kutucukların üst ve alt sınırları ile kutucuğu kesen yatay hat sırasıyla 75. ve 25. yüzdellik ile ortancayı (yani 50. yüzdeliği) ifade etmektedir. Kutucukların üst ve altında yer alan çubukların (barların) uç kısımları, kutucuğa her iki yönde 1,5 kutucuk boyu uzaklıkta ya da daha yakın olan en uzak değeri ifade etmektedir. İçi boş halkalar, kutucuğa üstten ve alttan 1,5 kutucuk boyu uzaklıktan daha uzak ve 3 kutucuk boyu uzaklık ve daha azı uzaklıkta kalan uç değerleri ifade etmektedir. İçi boş kareler, kutucuğa üstten ve alttan 3 kutucuk boyu uzaklıktan daha uzakta kalan aşırı uç değerleri ifade etmektedir. Kesik çizgiler, herbir grubun ortalama değerini yansıtmaktadır. İçi boş kareler kutucuğa üstten ve alttan 3 kutucuk boyu uzaklıktan daha uzakta kalan aşırı uç değerleri ifade etmektedir.

4. BULGULAR

4.1. Serum TSH Düzeyleri

Serumdaki TSH düzeyleri, Şekil 4.1’de ve Tablo 4.1’de gösterilmiştir. Hipotiroidili hastalarda TSH düzeyleri kontrol grubu ve Hipertiroidi hastaları ile karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmektedir. Bu farklılık Hipotiroidi hastalarında yüksek TSH düzeyi şeklinde tespit edilmiştir ($P < 0,001$).



Şekil 4.1. Çalışmamızdaki bireylerden elde edilen serum numunelerinin TSH düzeyleri.

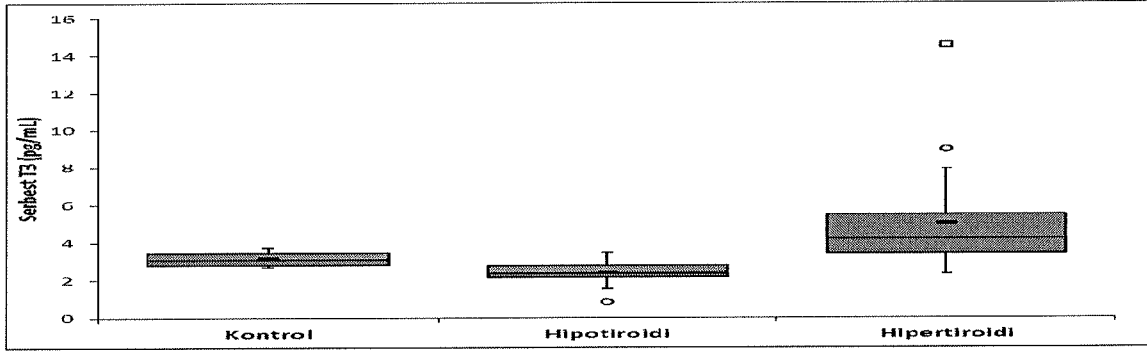
Tablo 4.1. Serum TSH düzeylerinin yaş gruplarına göre ortanca değerleri

Yaş	18-70 Yaş	18-36 Yaş	37-54 Yaş	55-70 Yaş
Gruplar				
Hipotiroidi	16,62	14,8	17,74	13,45
Hipertiroidi	0,07	0,11	0,07	0,05
Kontrol	1,32	1,55	1,28	1,08

Serum TSH düzeyleri belirlenen Hipotiroidi ve Hipertiroidi hastaları ile kontrol grubuna ait yaş dağılımı sonuçları Tablo 4.1’de gösterilmiştir. Hipotiroidi grubunun TSH düzeyi kontrol grubu ve Hipertiroidi grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir. Bununla birlikte Hipotiroidi hastalarının yaş gruplarının TSH düzeylerine bakıldığında, 37-54 yaş aralığındaki grupta en yüksek TSH düzeyi tespit edilmiştir.

4.2. Serum FT3 Düzeyleri

Çalışmamızdaki numunelerin serum FT3 düzeyleri belirlenmiş olup, Şekil 4.2’de ve Tablo 4.2’de gösterilmiştir. Hipotiroidi, Hipertiroidi ve kontrol grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Hipertiroidili hastalarda FT3 düzeyleri kontrol ve Hipotiroidi gruplarıyla karşılaştırıldığında, Hipertiroidi hastalarında istatistiksel açıdan anlamlı yüksek FT3 düzeyi tespit edilmiştir ($P<0,001$).



Şekil 4.2. Çalışmamızdaki bireylerden elde edilen serum numunelerinin FT3düzeyleri.

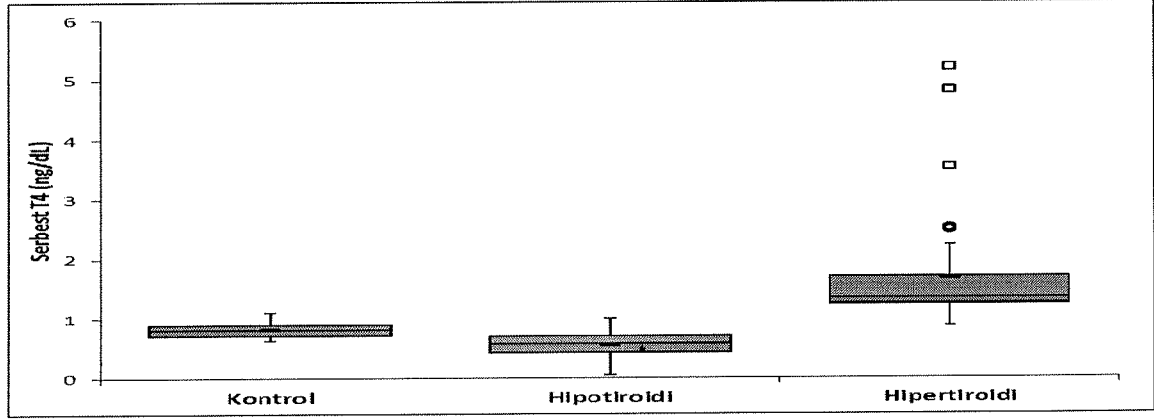
Tablo 4.2. Serum FT3 düzeylerinin yaş gruplarına göre ortanca değerleri

Gruplar	Yaş			
	18-70 Yaş	18-36 Yaş	37-54 Yaş	55-70 Yaş
Hipotiroidi	2,36	2,47	2,45	2,26
Hipertiroidi	4,2	5,45	3,83	3,97
Kontrol	3,08	3,34	2,81	3,46

Serum FT3 düzeyleri belirlenen Hipotiroidi ve Hipertiroidi hastaları ile kontrol grubuna ait yaş dağılımı sonuçları Tablo 4.2’de gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre, Hipertiroidi grubunun FT3 düzeyi kontrol grubu ve Hipotiroidi grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir. Yani Hipertiroidi hastalarında yüksek FT3 düzeyi belirlenmiştir. Bununla birlikte Hipertiroidi hastalarının yaş gruplarının FT3 düzeylerine bakıldığında, 18-36 yaş aralığındaki grupta en yüksek FT3 düzeyi tespit edilmiştir.

4.3. Serum FT4 Düzeyleri

Çalışmamızdaki numunelerin serum FT4 düzeyleri, Şekil 4.3'de ve Tablo 4.3'de gösterilmiştir. Hipertiroidili hastalarda FT4 düzeyleri kontrol grubu ve Hipotiroidi hastalarıyla karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı ve yüksek FT4 düzeyi saptanmıştır. ($P < 0,001$).



Şekil 4.3. Çalışmamızdaki bireylerden elde edilen serum numunelerinin FT4 düzeyleri.

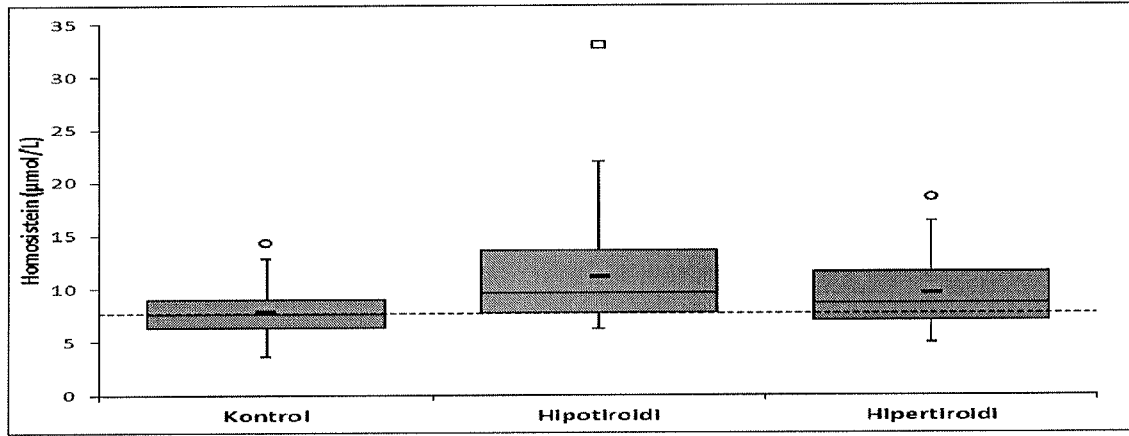
Tablo 4.3. Serum FT4 düzeylerinin yaş gruplarına göre ortanca değerleri

Gruplar	Yaş			
	18-70 Yaş	18-36 Yaş	37-54 Yaş	55-70 Yaş
Hipotiroidi	0,58	0,68	0,53	0,59
Hipertiroidi	1,34	1,4	1,28	1,45
Kontrol	0,81	0,82	0,79	0,81

Serum FT4 düzeyleri belirlenen Hipotiroidi ve Hipertiroidi hastaları ile kontrol grubuna ait yaş dağılımı sonuçları Tablo 4.3'de gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre, Hipertiroidi grubunun FT4 düzeyi kontrol grubu ve Hipotiroidi hastaları ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık ve yüksek FT4 düzeyi tespit edilmiştir. Bununla birlikte Hipertiroidi hastalarının yaş gruplarının FT4 düzeylerine bakıldığında, 18-36 yaş aralığındaki grupta en yüksek FT4 düzeyi tespit edilmiştir.

4.4. Serum Homosistein Düzeyleri

Serumdaki Homosistein düzeyleri, Şekil 4.4'te ve Tablo 4.4'te gösterilmiştir. Hipotiroidili hastalarda Homosistein düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı ve yüksek Homosistein düzeyi tespit edilmiştir ($P<0,001$). Hipertiroidi hastaları ile kontrol grubu istatistiksel açıdan karşılaştırıldığında ise anlamlı bir farklılık tespit edilmesine rağmen hipotiroidi grubuna kıyasla daha düşük seviyede olduğu tespit edilmiştir ($P=0,016$). Ayrıca hipotiroidi ve hipertiroidi hastalarının sonuçları birbirleriyle karşılaştırıldığında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($P=0,092$).



Şekil 4.4. Çalışmamızda yer alan bireylerin serum numunelerinin Homosistein düzeyleri.

Tablo 4.4. Serum Homosistein düzeylerinin yaş gruplarına göre ortanca değerleri

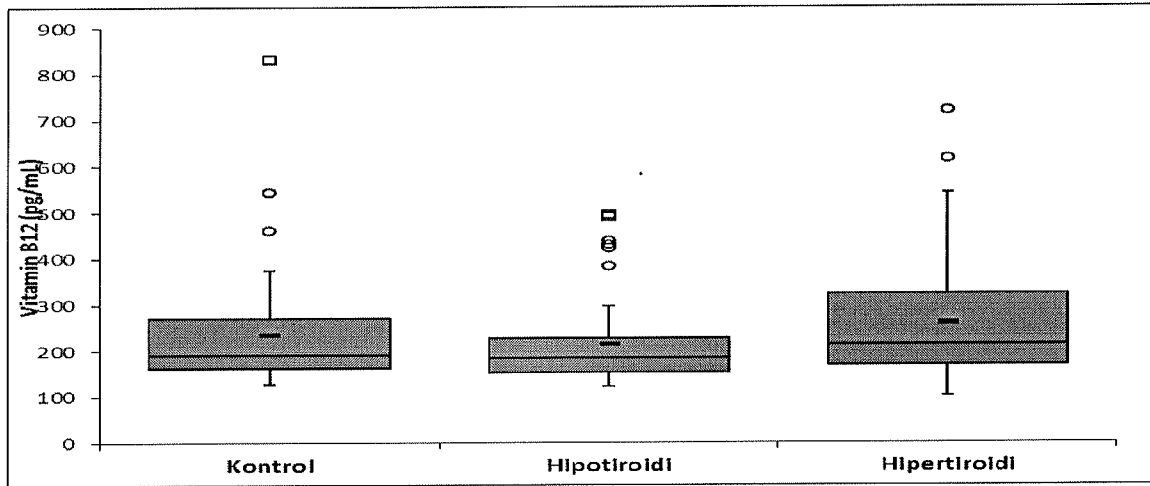
Gruplar	Yaş			
	18-70 Yaş	18-36 Yaş	37-54 Yaş	55-70 Yaş
Hipotiroidi	9,68	7,78	10,8	9,8
Hipertiroidi	8,63	7,03	7,52	11,45
Kontrol	7,63	7,61	7,31	8,72

Serum Homosistein düzeyleri belirlenen Hipotiroidi ve Hipertiroidi hastaları ile kontrol grubuna ait yaş dağılımı sonuçları Tablo 4.4'de gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre, Hipertiroidi grubunun Homosistein düzeyi Hipotiroidi hastaları ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilememişken kontrol grubu ile

karşılaştırıldığında ise düşük düzeyde bir farklılık tespit edilmiştir ($P=0,016$). Fakat Hipotiroidi hastaları Hipertiroidi ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($P<0,001$). Bu farklılık hipotiroidi hastalarında yüksek Homosistein düzeyi şeklinde tespit edilmiştir. Bununla birlikte Hipotiroidi hastalarının yaş gruplarının Homosistein düzeylerine bakıldığında, 37-54 yaş aralığındaki grupta en yüksek Homosistein düzeyi tespit edilmiştir.

4.5. Serum Vitamin B12 Düzeyleri

Serumdaki Vitamin B12 düzeyleri, Şekil 4.5’de ve Tablo 4.5’de gösterilmiştir. Hipotiroidili, kontrol ve Hipertiroidili grupları birbirleriyle karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemektedir ($P<0,001$).



Şekil 4.5. Çalışmamızdaki bireylerin serum numunelerinin Vitamin B12 düzeyleri.

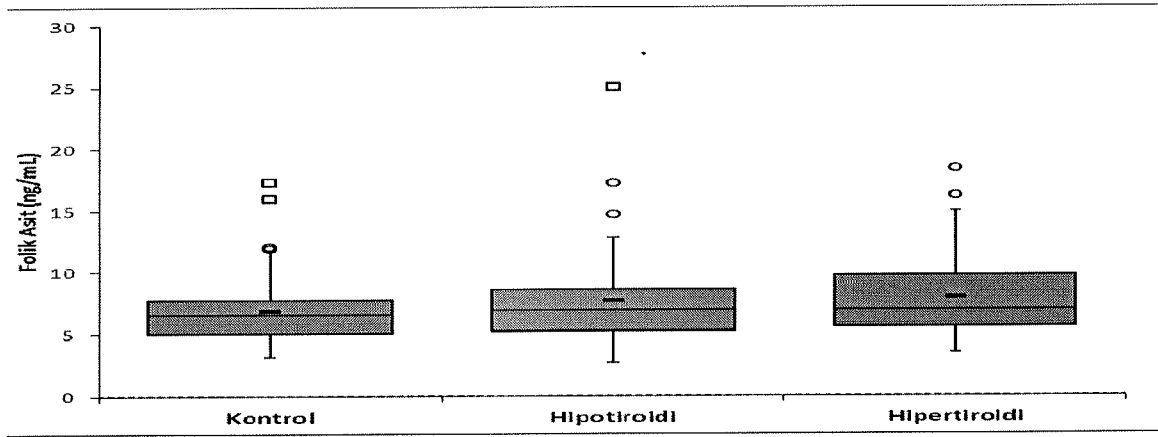
Tablo 4.5. Serum Vitamin B12 düzeylerinin yaş gruplarına göre ortanca değerleri

Yaş	18-70 Yaş	18-36 Yaş	37-54 Yaş	55-70 Yaş
Hipotiroidi	183,5	196	175	178
Hipertiroidi	213	187,5	249	201,5
Kontrol	191	178	223	232

Serum Vitamin B12 düzeyleri belirlenen Hipotiroidi ve Hipertiroidi hastalarının yaş dağılımı sonuçları Tablo 4.5’de gösterilmiştir. Hipotiroidi grubunun Vitamin B12 düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($P<0,001$).

4.6. Serum Folik asit Düzeyleri

Serumdaki Folik asit düzeyleri, Şekil 4.6’de ve Tablo 4.6’de gösterilmiştir. Hipotiroidili, kontrol ve Hipertiroidili grupları birbirleriyle karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemektedir ($P<0,001$).



Şekil 4.6. Çalışmamızdaki bireylerin serum numunelerinin Folik asit düzeyleri.

Tablo 4.6. Serum Folik asit düzeylerinin yaş gruplarına göre ortanca değerleri

Gruplar \ Yaş	Yaş			
	18-70 Yaş	18-36 Yaş	37-54 Yaş	55-70 Yaş
Hipotiroidi	6,88	8,23	6,4	6,3
Hipertiroidi	6,86	7,43	6,79	6,94
Kontrol	6,55	6,61	5,84	6,78

Serum Folik asit düzeyleri belirlenen Hipotiroidi ve Hipertiroidi hastalarının yaş dağılımı sonuçları Tablo 4.1’de gösterilmiştir. Hipotiroidili, kontrol ve Hipertiroidili grupları birbirleriyle karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemektedir ($P<0,001$).

4.7. Korelasyon Analiz Sonuçları

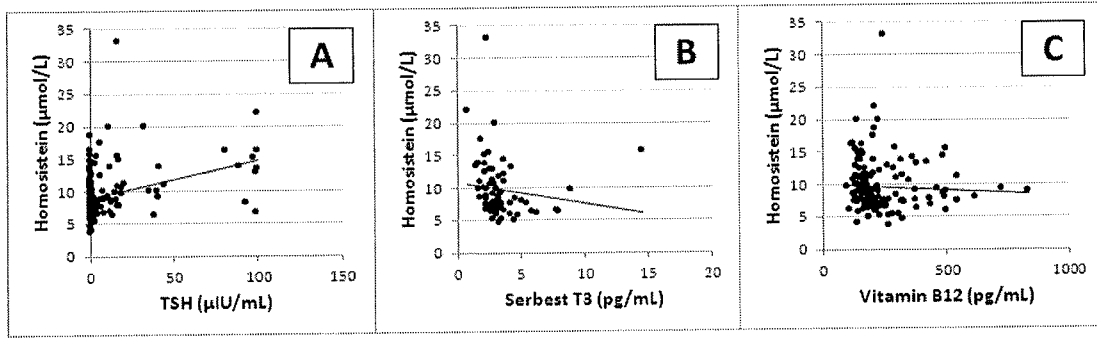
Normal dağılıma uymadıkları tespit edilen değişkenlerin korelasyon analizinde Spearman'ın sıralı korelasyon analizi sonucunda elde edilen sonuçlar, Tablo 4.7'te özet halinde sunulmaktadır. Tablodaki sonuçlara bakıldığında, kalın ve koyu renkli olarak gösterilen satırlardaki değişkenler arasında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir ilişki olduğu görülmektedir ($P < 0,001$). Buna göre; yaş ile homosistein değişkenleri arasında ileri derecede anlamlı ($P < 0,001$) orta düzeyde ($R = 0,385$) bir ilişki olduğu izlenmektedir. TSH ile Serbest T3 ve Serbest T4 testleri arasında ileri derecede anlamlı ($P < 0,001$) Serbest T3 ile güçlü ($R = -0,718$) Serbest T4 ile ise çok güçlü ($R = -0,797$) ters bir ilişki olduğu izlenmektedir. TSH ile Homosistein arasında istatistiksel açıdan anlamlı ($P = 0,018$) zayıf bir korelasyon ($R = 0,194$) olduğu izlenmektedir. Serbest T3 ile Serbest T4 arasında ileri derecede anlamlı ($P < 0,001$) güçlü bir ilişki ($R = 0,748$) olduğu görülmektedir. Ayrıca, Vitamin B12 ile Homosistein arasında istatistiksel açıdan anlamlı ($P = 0,018$) negatif yönde zayıf bir korelasyon ($R = -0,164$) olduğu izlenmektedir. Diğer tüm korelasyon analizi sonuçlarına bakıldığında değişkenler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olmadığı görülmektedir (diğer tümü için $P > 0,05$).

Tablo 4.7. Korelasyon Analizi Sonuçları

Değişken 1	Değişken 2	Korelasyon Katsayısı R	Anlamlılık Düzeyi P
Yaş (yıl)	TSH ($\mu\text{IU/mL}$)	-0,078	0,343
Yaş (yıl)	Serbest T3 (pg/mL)	-0,109	0,352
Yaş (yıl)	Serbest T4 (ng/dL)	0,099	0,228
Yaş (yıl)	Vitamin B12 (pg/mL)	0,039	0,639
Yaş (yıl)	Folik Asit (ng/mL)	0,026	0,748
Yaş (yıl)	Homosistein ($\mu\text{mol/L}$)	0,385	0,000
TSH ($\mu\text{IU/mL}$)	Serbest T3 (pg/mL)	-0,718	0,000
TSH ($\mu\text{IU/mL}$)	Serbest T4 (ng/dL)	-0,797	0,000
TSH ($\mu\text{IU/mL}$)	Vitamin B12 (pg/mL)	-0,144	0,079
TSH ($\mu\text{IU/mL}$)	Folik Asit (ng/mL)	-0,062	0,453
TSH ($\mu\text{IU/mL}$)	Homosistein ($\mu\text{mol/L}$)	0,194	0,018
Serbest T3 (pg/mL)	Serbest T4 (ng/dL)	0,748	0,000
Serbest T3 (pg/mL)	Vitamin B12 (pg/mL)	-0,053	0,653
Serbest T3 (pg/mL)	Folik Asit (ng/mL)	0,101	0,389
Serbest T3 (pg/mL)	Homosistein ($\mu\text{mol/L}$)	-0,408	0,000
Serbest T4 (ng/dL)	Vitamin B12 (pg/mL)	0,080	0,331

Serbest T4 (ng/dL)	Folik Asit (ng/mL)	0,080	0,331
Serbest T4 (ng/dL)	Homosistein ($\mu\text{mol/L}$)	-0,018	0,828
Vitamin B12 (pg/mL)	Folik Asit (ng/mL)	-0,075	0,361
Vitamin B12 (pg/mL)	Homosistein ($\mu\text{mol/L}$)	-0,164	0,045
Folik Asit (ng/mL)	Homosistein ($\mu\text{mol/L}$)	-0,138	0,092

Bu çalışmanın merkezini oluşturan Homosistein için önemli ilişki olduğu TSH (A), Serbest T3 (B) ve Vitamin B12 (C) ile korelasyon grafikleri Şekil 4.5'te sunulmaktadır.



Şekil 4.7. Homosistein Korelasyon Grafiği, Homosistein-TSH (A), Homosistein-Serbest T3 (B), Homosistein-Vitamin B12 (C)

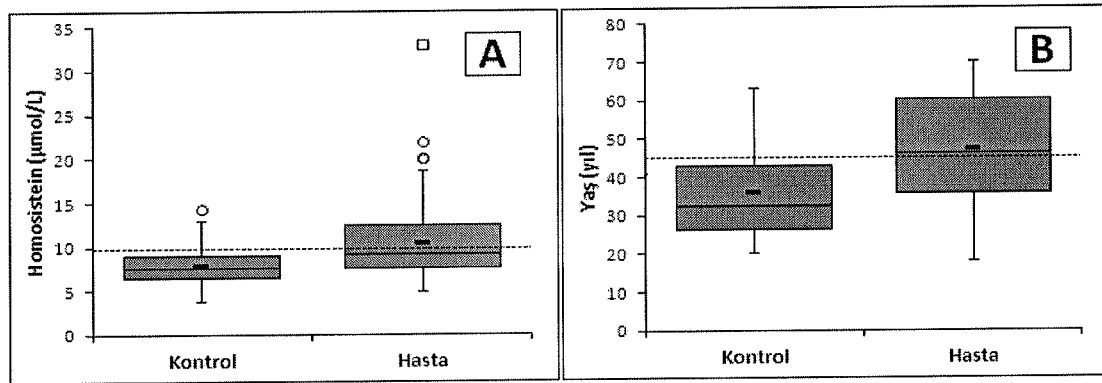
Şekil 4.7'deki korelasyon sonuçlarına göre homosistein ile ilişkisi tespit edilen TSH, Serbest T3 ve Vitamin B12 grafikleri sunulmaktadır. Şekil A'da Homosistein ile TSH arasındaki ilişkiye baktığımızda Homosistein ile TSH arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir. Yani TSH düzeyi arttıkça Homosistein düzeyi de artmaktadır. Şekil B'yi incelediğimizde Homosistein ile Serbest T3 arasında zıt bir ilişki görülmektedir. Şekil C'de ise Homosistein ile Vitamin B12 arasında zayıf ama zıt yönlü bir ilişki görülmektedir.

Kontrol ve hasta grupları arasındaki farkın anlamlılığını analiz etmede kullanılan Mann-Whitney U testi sonuçları Tablo 4.8'da özet halinde sunulmaktadır.

Tablo 4.8. Kontrol ve Hastalar Arasındaki Farkın Analiz Sonuçları

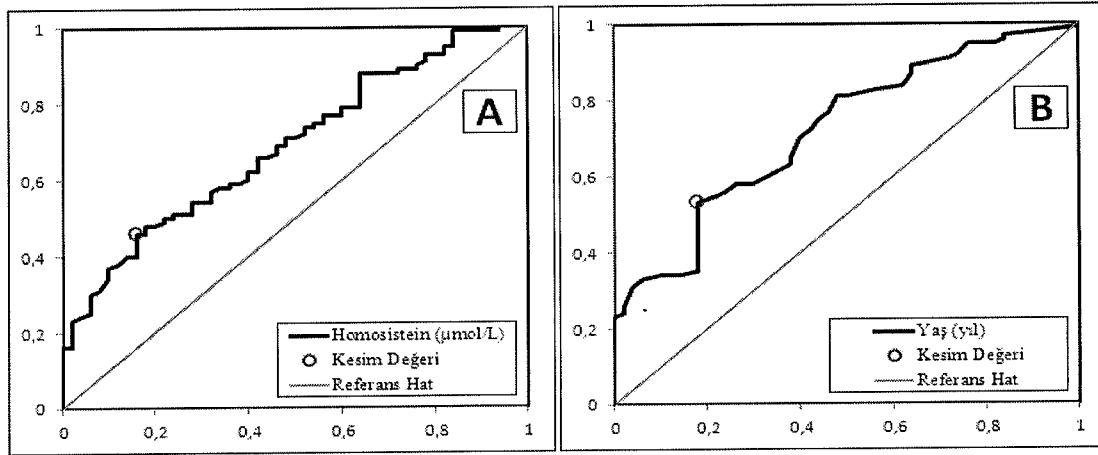
Değişken	Anlamlılık Düzeyi P
Yaş (yıl)	0,000
TSH (μ IU/mL)	0,580
Serbest T3 (pg/mL)	0,372
Serbest T4 (ng/dL)	0,212
Vitamin B12 (pg/mL)	0,735
Folik Asit (ng/mL)	0,116
Homosistein (μ mol/L)	0,000

Tablo 4.8’te kontrol grubu ile hastalar (Hipotiroidi ve Hipertiroidi hastaları) arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlılık düzeyine bakıldığında, değişkenlerden yaş için ileri derecede anlamlı bir farklılık olduğu görülmektedir ($P<0,001$). Yine homosistein düzeyinin kontrol grubu ile hastalar arasındaki farkın anlamlılık düzeyi açısından ileri derecede anlamlı bir farklılık oluşturduğu görülmektedir ($P<0,001$). Diğer değişkenler (TSH, Serbest T3, Serbest T4, Vitamin B12 ve Folik Asit) için istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilememiştir (tümü için $P<0,05$)



Şekil 4.8. A: Hipotiroidi ve Hipertiroidi hastaları ile Kontrol grubu bireylerin Homosistein düzeyleri grafiği
B: Hipotiroidi ve Hipertiroidi hastaları ile Kontrol grubu bireylerin Yaş düzeyleri grafiği

Şekil 4.8’de Homosistein (A) ve Yaş (B) için kontrol ve hastalara (Hipotiroidi ve Hipertiroidi hastaları) ait değerlerin dağılımı gösterilmekte olup değişkenlerin hastaları kontrollerden ayırmadaki klinik yararlılığını analiz ettiğimiz ROC analizi grafikleri Şekil 4.9’da sunulmuştur.



Şekil 4.9.A: Homosisteinin Hipotiroidi ve Hipertiroidi hastalarını sağlıklı bireylerden ayırmada ROC GrafiğiB: Yaş faktörünün Hipotiroidi ve Hipertiroidi hastalarını sağlıklı bireylerden ayırmada ROC Grafiği

Homosistein'in hipotiroidi ve hipertiroidi hastalarını kontrollerden ayırmada ROC analizi sonucunda AUC değeri 0,689 ($p < 0,001$) olarak bulunmuştur. En iyi kestirim değeri (cut-off point), 9,73 olarak (Duyarlılık (%) = %46,00; Özgüllük (%) = %84,00) tespit edilmiştir. Yaş'ın hastaları kontrollerden ayırmada ROC analizi sonucunda AUC değeri 0,721 ($p < 0,001$) olarak bulunmuştur. En iyi kestirim değeri (cut-off point), 45 olarak (Duyarlılık (%) = %53,00; Özgüllük (%) = %82,00) tespit edilmiştir. Homosistein'in ve Yaş'ın hastaları öngörmedeki gücü iyi düzeyde olmasına karşın Yaş faktörünün özgün bir parametre olmaması ve çalışmanın toplum taraması olmaması nedeniyle klinik kullanıma uygun değildir. Bu sonuç tiroid hastalıklarının belirli bir yaş üzerinde daha sık görüldüğünü göstermektedir.

Tablo 4.9. Homosistein'in Hastaları Kontrollerden Ayırmada ROC Analizi

Kesim Değeri	AUC	P Değeri	
> 9,73	0,689	0,000	
		95% Güven Aralığı	
	Değer	Alt Sınır	Üst Sınır
Std. Hata	0,044	0,608	0,762
Duyarlılık (%)	46,00%	36,00	56,30
Özgüllük (%)	84,00%	70,90	92,80

Tablo 4.10. Yaş'ın Hastaları Kontrollerden Ayırmada ROC Analizi

Kesim Değeri	AUC	P Değeri	
> 45	0,721	0,000	
		95% Güven Aralığı	
	Değer	Alt Sınır	Üst Sınır
Std. Hata	0,042	0,642	0,791
Duyarlılık (%)	53,00%	42,80	63,10
Özgüllük (%)	82,00%	68,60	91,40

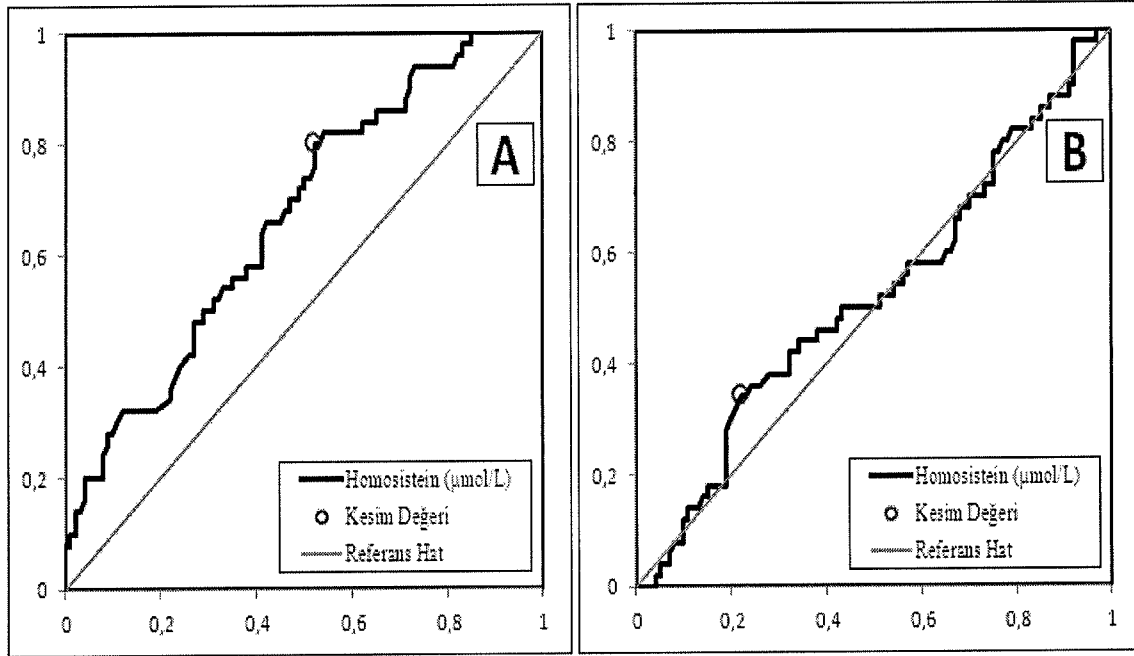
Kontrol, Hipotiroidi ve Hipertiroidi grupları arasındaki farkın anlamlılığını analiz etmede kullanılan Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi sonuçları Tablo 4.11'de özet halinde sunulmaktadır.

Tablo 4.11. Gruplar Arasındaki Farkın Analiz Sonuçları

Değişken	Kontrol Hipotiroidi	Kontrol Hipertiroidi	Hipotiroidi Hipertiroidi
	P Değeri	P Değeri	P Değeri
Yaş (yıl)	0,000	0,000	0,322
TSH (µIU/mL)	0,000	0,000	0,000
Serbest T3 (pg/mL)	0,000	0,000	0,000
Serbest T4 (ng/dL)	0,000	0,000	0,000
Vitamin B12 (pg/mL)	0,205	0,495	0,072
Folik Asit (ng/mL)	0,303	0,091	0,491
Homosistein (µmol/L)	0,000	0,016	0,092

Tablo 4.11'de özetle verilmiş olan gruplar arasındaki farkın analiz sonuçlarına baktığımızda; kontrol grubu ile hipotiroidi hastaları arasında yaş, TSH, Serbest T3, Serbest T4 ve homosistein değişkenleri için istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı farklılık olduğu tespit edilmiştir ($P < 0,001$). Kontrol grubu ile hipertiroidi hastaları arasında yaş, TSH, Serbest T3 ve Serbest T4 değişkenleri arasında istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlılık düzeyi görülürken ($P < 0,001$), yine homosistein değişkeni için de istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir ($P = 0,016$). Diğer tüm değişken ve gruplar arasındaki farkın anlamlılığı karşılaştırmalarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark izlenmemiştir (tümü için $P > 0,05/3$).

Şekil 4.10'de yer alan Homosistein'in Hipotiroidilileri diğerlerinden (kontrol ve hipertiroidililerden) ayırmada ve Homosistein'in Hipertiroidilileri diğerlerinden (kontrol ve hipotiroidililerden) ayırmada ROC analizi sonuçları sunulmaktadır.



Şekil 4.10. Homosistein'in Hipotiroidi (A) ve Hipertiroidi (B) Hastalarını Ayırmada ROC Analizi

Homosistein'in hipotiroidilileri kontrollerden ayırmada ROC analizi sonucunda AUC değeri 0,738 ($p < 0,001$) olarak bulunmuştur (Tablo 4.12). En iyi kestirim değeri (cut-off point), 7,66 olarak (Duyarlılık (%) = %80,00; Özgüllük (%) = %48,00) tespit edilmiştir. Homosistein'in hipertiroidilileri kontrollerden ayırmada ROC analizi sonucunda AUC değeri 0,521 ($p = 0,016$) olarak bulunmuştur (Tablo 4.13). En iyi kestirim değeri (cut-off point), 11,1 olarak (Duyarlılık (%) = %34,00; Özgüllük (%) = %78,00) tespit edilmiştir. Yani Homosistein'in Hipertiroidili hastaları (kontrol ve hipotiroidili hastalardan ayırmadaki) öngörmedeki gücü orta düzeydeyken hipotiroidili hastaları (kontrol ve hipertiroidili hastalardan ayırmadaki) öngörmedeki gücünün daha iyi olduğu görülmektedir.

Tablo 4.12. Homosistein'in Hipotiroidilileri Kontrollerden Ayırmada ROC Analizi

Kesim Değeri	AUC	P Değeri	
> 7,66	0,738	0,000	
95% Güven Aralığı			
	Değer	Alt Sınır	Üst Sınır
Std. Hata	0,050	0,641	0,821
Duyarlılık (%)	80,00%	66,30	90,00
Özgüllük (%)	48,00%	39,30	68,20

Tablo 4.13. Homosistein'in Hipertiroidilileri Kontrollerden Ayırmada ROC Analizi

Kesim Değeri	AUC	P Değeri	
> 11,1	0,521	0,016	
95% Güven Aralığı			
	Değer	Alt Sınır	Üst Sınır
Std. Hata	0,050	0,438	0,603
Duyarlılık (%)	34,00%	21,20	48,80
Özgüllük (%)	78,00%	68,60	85,70

5. TARTIŞMA

İnsan ve hayvanlarda tiroid hastalıkları, kalp damar sistemi ve böbrek fonksiyonunda önemli değişimlere neden olabilen endokrin hastalıklardandır. Genel olarak tiroid hormonları vücudumuzda; bazal metabolizma hızını, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasını, ısı oluşumunu, glikoliz hızını, mitokondrilerde protein sentezini, mitokondri sayısı ve aktivitesini artırır (Guyton and Hall 2001).

Tiroid hormonları kardiovasküler sistem üzerinde direkt veya indirekt birçok etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Tiroid hormonlarının fazlalığında ATP şeklinde depo edilemeyen enerji ısı olarak açığa çıkar. Na-K pompasının aktivasyonu tiroid hormonlarının verilmesiyle arttırılabilir ve sonuçta oksijen ve ATP harcanmasında belirgin artış olmaktadır. Tiroid hormonları kalpte protein sentezini artırır. T3 total kardiyak proteinlerin sentezinde etkili olup vasküler sistemin düzenlenmesinde de etkili olmaktadır (Guyton and Hall 2001).

Hipertiroidizmde membran Na-K pompasının aşırı çalışması bazal metabolik hızında artma, yağ dokusu ve kas kitlesinde azalma ile kendini gösterir. Hipotiroidizmde ise tam tersi olaylar cereyan etmektedir (Guyton and Hall 2001). Hipotiroidizm artmış TSH sekresyonu ile karakterizedir. Daha az sıklıkla pitüiter (Hipofiz) bezinde TSH sekresyonunda azalma sonucu santral hipotiroidizm görülebilmektedir (Guyton and Hall 2001).

Ateroskleroz tanısı alan kişilerin bir kısmında geleneksel risk faktörleri saptanamadığından dikkatler alternatif risk faktörlerine odaklanmaktadır. Koroner arter hastalığı ile ilişkisi tespit edilen alternatif risk faktörlerinden biri de hiperhomosisteinemi (McCully 1969).

Serum homosistein düzeyi çeşitli nedenlerle yükselebilmektedir. Bu nedenlerin başında homosistein metabolizmasında görev alan enzimlerdeki konjenital eksiklikler veya homosistein metabolizmasında kofaktör olarak görev alan folik asit, vitamin B12 ve vitamin B6'nın yetersizliğine bağlı olarak serum homosistein düzeyleri artabilmektedir.

Hiperhomosisteinemi olarak adlandırılan bu durum vücutta birçok zararlı etkilere yol açmaktadır. Bunlardan bazıları arasında homosisteinin serbest radikaller gibi davranıp kan damarlarındaki endotel dokuya zarar verebilmesidir. Bu endotel hasarın sonucunda trombosit aktivasyonu, pıhtılaşma faktörlerinin modifikasyonu, trombüs formasyonu gibi koagülasyonu artırıcı etkiler meydana getirmesi, biyolojik membranlarda oksidasyon yapması, LDL oksidasyonu yaparak ateroskleroza artırıcı etkiler ortaya çıkarması sayılabilmektedir (Blann 1992).

Hiperhomosisteineminin aterosklerozdaki rolünün, endotel disfonksiyon ve endotel dokuda oluşan hasardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Çok sayıda invitro ve denek hayvan çalışmasında homosisteinin endotele direkt toksik etkisinin olduğu bildirilmiştir (Blann 1992). Benzer etkiler insanlarda da tespit edilmiş, sağlıklı orta yaşlı insanlardaki serum homosistein düzeyinin yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, kan basıncı, serum kolesterol düzeyinden bağımsız olarak endotel disfonksiyonun güçlü bir göstergesi olduğu tespit edilmiştir. Homosistein endotel disfonksiyonunu indükleyerek ayrıca mevcut aterosklerozun şiddetini ve hızını da arttırmaktadır (Woo et al. 1997).

Hipertiroidi ve hipotiroidi hastalarında serum homosistein düzeylerinin araştırılmasına yönelik son zamanlarda birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların bir kısmı hipotiroidi ve hipertiroide plazma homosistein düzeylerinin değişmediğini savunurken bir kısım çalışmada ise hipotiroidide plazma homosistein düzeylerinin arttığını belirtmişlerdir (Diekman et al. 2001). Diekman ve arkadaşları hipotiroidi hastalarında hiperhomosisteinemi, hipertiroidili hastalarda ise hipohomosisteinemi olduğunu tespit etmişlerdir (Diekman et al. 2001).

Mevcut çalışmada gruplar arasındaki farkın analiz sonuçları incelendiğinde; kontrol grubu ile hipotiroidi hastaları arasında yaş, TSH, Serbest T3, Serbest T4 ve homosistein değişkenleri için istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı farklılık olduğunu tespit edilmiştir. Kontrol grubu ile hipertiroidi hastaları arasında yaş, TSH, Serbest T3 ve Serbest T4 değişkenleri arasında istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlılık düzeyi

görülürken, yine homosistein değışkeni için de istatistiksel açıdan anlamlı bir artış olduğu belirlenmiştir.

Çalışmada, TSH ile homosistein düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir. Yani TSH düzeyi arttıkça serumdaki homosistein düzeyi de artmaktadır. Hipotiroidi hastalarında TSH düzeyi hipertiroidi hastalarına göre çok daha yüksek bulunmuştur. TSH ile serbest T3 arasında ise güçlü bir korelasyon bulunurken, TSH ile serbest T4 arasında ise negatif yönlü bir ilişki bulunmuştur.

Folik asit, Vitamin B12 ve Vitamin B6 homosistein metabolizmasında kofaktör olarak görev yapan önemli vitaminlerdendir (Lentz et al. 2003). Bu vitaminlerin eksiklikleri, hiperhomosisteineminin etiyolojisinde oldukça etkili olan faktörlerden birini oluşturmaktadır. Homosisteinin metabolizmasının remetilasyon basamağında, vitamin B12 ve folik asit kofaktör olarak görev aldıkları için, bu vitaminlerin eksiklikleri homosistein düzeylerinin yükselmesine yol açmaktadır (Miller and Kelly 1996).

Bu çalışmada, Vitamin B12 ile Homosistein arasında istatistiksel açıdan anlamlı negatif yönde zayıf bir korelasyon olduğu izlenmektedir. Yani vitamin B12 düzeyi azaldıkça homosistein düzeyi artmaktadır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre; homosistein ile yaş arasında anlamlı bir korelasyon bulunmaktadır. Yani tüm çalışma gruplarında yaş arttıkça homosistein düzeyi de artmaktadır. Bununla birlikte vitamin B12 ile homosistein arasında zıt yönlü bir ilişki görülmektedir. Ayrıca, hipotiroidi ve hipertiroidi hastalarında homosistein düzeylerini karşılaştırdığımızda hipotiroidi hastalarında homosistein düzeyinin belirgin bir şekilde arttığını bununla birlikte hipertiroidi hastalarında ise anlamlı bir farklılığın olduğunu fakat hipotiroidi hastalarına göre daha düşük seviyede kaldığını izledik. Yalnız bizim bulduğumuz bu sonuçlardan hipotiroidi hastalarında yüksek homosistein düzeyi ve tüm gruplarda yaş ile birlikte artan homosistein düzeyi literatür ile uyumlu iken, hipertiroidi hastalarındaki yüksek homosisten düzeyi literatürle uyumlu olmadığı bunun nedeni ise, hipertiroidi grubundaki hastalarımızın yaş dağılımı ile kontrol grubundaki bireylerin yaş dağılımındaki uyumsuzluktan kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Bununla birlikte çalışmamızdaki hipotiroidi ve hipertiroidi hastalarının yaş dağılımı ile kontrol grubunun yaş dağılımının birbiriyle uyumlu olmadığını görmekle birlikte yaş dağılımının uyumlu olabileceği yeni çalışmaların yapılmasının faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

Adam B, Göker Z., Ardiçođlu Y.(2002) Hormonlar. Temel ve Klinik Biyokimya. Atlas yayıncılık. Ankara, s. 150-171.

Aksoy M, Öç M, Aksoy ŞN, Koldaş M, Mihmanlı MB, Yazıcıoğlu MV, Gürsürer M, Emre A, Er A, Öz İ, Ersek B.(2000) Bir Türk kohortunda plazma homosistein, folat ve B12 vitamini düzeyinin koroner arter hastalığı risk faktörü olarak önemi. Türk Kardiyol Dern Arş. 28, P 481- 488.

Ata M.E. Tiroid hastalıkları ve nöropsikiyatrik açılımları. S:1-60, Melisa matbaacılık, İstanbul, 1999.

Ata ME. Tiroid hastalıkları ve nöropsikiyatrik açılımları. s.1-60, Melisa matbaacılık, İstanbul, 1999.

Blann AD. Endothelial cell damage and homocystein. Atherosclerosis 1992;94:89-91.
Bostom AG, Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: prevalence, etiology, and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. Kidney Int 1997; 52:10-20.

Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, Graham I. (1991). Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. N Engl J Med, 324: 1149-1155.

Cooper D.S. Hyperthyroidism. Lancet 2003;362: 459- 68

Cummings C.W, Pellitteri P.K, Ing S. Cummings Otolaryngology Head & Neck Surgery. Elsevier Mosby. 4th. ed. 2005; 2661-2686

Den Heijer M, Keijzer MB. (2001). Hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thrombosis. Clin Chem Lab Med. 39: 710-713.

Dennis VW, Robinson K. Homocysteinemia and vascular disease in end-stage renal disease. Kidney Int 1996; 50(Suppl 57):11-17.

Dere F. Glandula thyroidea ve parathyroidea. Anatomi.1990; 10,497-502

Di Minno G, Davi G, Margaglione M. (1993). Abnormally High Thromboxane Biosynthesis in Homozygous Homocystinuria. J Clin Invest. 92: 1400-1406.

Diekman MJ, van der Put NM, Blom HJ. ve ark. Determinants of changes in plasma homocysteine in hyperthyroidism and hypothyroidism. Clin Endocrinol. 2001; 54:197-204

Dikmen M. (2004) Homosistein Metabolizması ve Hastalıklarla ilişkisi Dr. Miriş

Dikmen M. Homosistein Metabolizması ve Hastalıklarla İlişkisi. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2004; 24: 645- 652.

Ede B. Tiroid cerrahisinde tiroid hormonlarının peroperatif eğitimleri(Uzmanlık Tezi). İstanbul, 2006.

Eikelboom JW, Lonn E, Genest J Jr, Hankey G, Yusuf S. (1999) Homocysteine and cardiovascular disease. Ann Intern Med.131, 363-375.

Fazio, S., Palmieri, A., Lombardi, G., Biondi, B. (2004). Effects of Hormone on the Cardiovascular System. The Endocrine Society, 31-50.

Finkelstein JD. Methionine metabolism in mammals. J Nutr Biochem 1990; 1:228-237.

Franklin HE, Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. N Engl J Med 1998; 338:1042-1050.

Gardner, DG., Shoback D. (2007). Greenspan 's Basic and Clinical Endocrinology, (MC Graw-Hill, San Francisco).

Gruba S, Fink L, Fanceso V. Hyperhomocysteinemia. Am. J. Clin. Path. 1996; 106:709-722

Guyton & Hall (2001). Tiroidin Metabolik Hormonları. Tıbbi Fizyoloji. 10.Edisyon. s. 858-868.

Hacker M, Hoyer HX, la Fougere C, Akcakoyunlu E, Christoph S; Förster, Stefan F, Christof W, Martin R , Reinhold T, Hansen JT. Embryology and surgical anatomy of the lower neck and superior mediastinum. Faik SA (ed). Thyroid Disease, endocrinology, surgery, nuclear medicine and radiotherapy. 2nd ed. New York: Lippincott - Raven Publisher; 1997; 8-14, 15-27.

Jacobsen DW. (1996). Determinents of Hyperhomocysteinemia: a matter of nature and nurtune. Am J Clin Nutr. 64: 641-642.

Jacobsen DW. Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease. Clinical Chemistry. 1998; 44:1833-1843.

James D.F, John J.M.(2000) Homocysteine. Int J Biochem Cell Biol 3, 385-389.

Kaynaroğlu ZV. (1996) Tiroid fizyolojisi ve fonksiyon testleri. Sayek I(ed). Temel Cerrahi. 2.baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 1523-1524.

Lentz SR, Rodionov RN, Dayal S. (2003). Hyperhomocysteinemia, endothelial dysfunction and cardiovascular risk: the potential role of ADMA. *Atherosclerosis Supplements*. 4: 61-65.

Liverini G, Lossa S, Barletta A. (1992). Relationship between resting metabolism and hepatic metabolism: effect of hypothyroidism and 24 hours fasting. *Horm Res*, 38: 154-9.

McCully KS. (1969). Vascular Pathology of Homocysteinemia. *Am J Pathol*. 56: 111-128.

McCully KS. (1997). *The homocysteine revolution: Medicine in the new millennium*. Keats Publishing, USA.

McCully KS. Homocysteine and vascular disease. *Nat Med* 1996;2:386-9

Miller AL, Kelly GS. Methionine and homocysteine metabolism and the nutritional prevention of certain birth defects and complications of pregnancy. *Alt Med Rev* 1996;1:220-235.

Montalescot G. (1996) Homocysteine: the new player in the field of coronary risk. *Heart*. 76, 101- 102.

Naruszewicz M, Mirkiewicz E, Olszewski AJ. Thiolation of low density lipoprotein by homocystein thiolactone causes increased aggregation and altered interaction with cultured macrophages. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1994; 4:70-77.

Noyan, A. (2000) . *Yasamda ve Hekimlikte Fizyoloji*. 12. Baskı, Ankara 1007-17.

Özata M. (2003) *Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavisi*. Tiroid hormonları ve tiroid hastalıklarının fizyopatolojisi. *Gata Basımevi*:1-15.

Pancharuniti N, Lewis CA, Sauberlich HE, Perkins LL, Go PCP, Alvarez JO, et al. Plasma homocyst(e)ine, folate, and vitamin B12 concentrations and risk for early onset coronary artery disease. *Am J Clin Nutr* 1994; 59:940-948.

Perry DJ. Hyperhomocysteinaemia. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 1999; 12:451-477.

Refsum H, Ueland PM, Nygard O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Med* 1998;49:31-62.

Rimm EB, Willet WC, Hu FB, Sampson L, Colditz GA, Manson JE, et al. Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. *JAMA* 1998; 279:359-364.

Ross R, Harker LA, Slichter SI, Scott CR. Homocysteine –induced arteriosclerosis: the role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. *J Clin Invest* 1976;58:731-41.

Selhub J, Miller JW. The pathogenesis of homocysteinemia: Interruption of the coordinate regulation by S-adenosylmethionine of the remethylation and transsulfuration of homocysteine. *Am J Clin Nutr* 1992; 55:131-138.

Stampfer MJ, Osbom JA, Jaraki M. (1993). Adverse Vasculer Effects of Homocysteine are Modulated by Endothelium-derived Relaxing Factor and Related Oxides of Nitrogen. *J Clin Invest.* 91: 308-318.

Staub JJ, Althaus BU, Engler H, Ryff AS, Trabucco P, Marquardt K ve digerleri(1992). Spectrum of subclinical and over hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve and metabolic impact on peripheral target tissues. *American Journal of Medicine*, 92, 631-642

Temel İ, Özerol E. (2002) Homosistein metabolizma bozuklukları ve vasküler hastalıklarla ilişkisi. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 9(2), 149-157.

Todesco L, Angst C, Litynski P, et al. MTHFR polymorphism, plasma homocysteine and age. *Eur J Clin Invest* 1999; 29(12):1003-9

Tokgözoğlu SL, Alikışifoğlu M, Atalar E. (1999) Homosistein ve MTHFR genotipininkoroner arter hastalığı risk ve yaygınlığının belirlenmesindeki önemi. *Türk Kardiyol Dern Arş.*27,

Ueland PM, Refsum H. Plasma homocysteine, a risk for vasculer disease: plasma levels in health,disease ,and drug therapy.*J Lab Clin Med* 1989;114:473-501

Welch GN, Loscalzo J. (1998). Homocysteine and atherothrombosis. *N Eng J Med.* 338: 1042-1050.

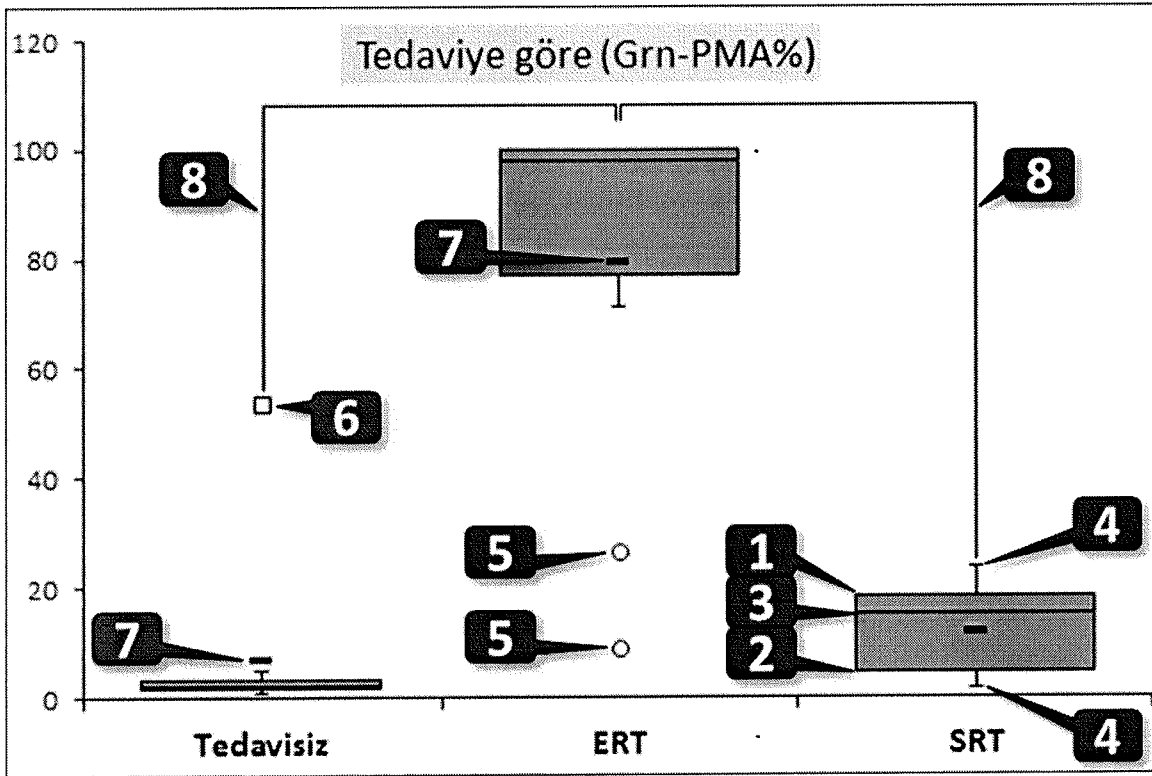
Woo KS, Chook P, Lolin YI, Cheung AS, Chan LT, Sun YY, et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 1997;96:2542-4.

Yılmaz B. Hormonlar ve üreme fizyolojisi 1. Baskı 43–44. Ankara, 1999.

Zimmermann-Belsing T, Juul A, Holst JJ, Rasmussen.(2004). UF. The insulinlike growth axis in patients with autoimmune thyrotoxicosis: Effect of antithyroid drug treatment. *A Growth Hormone-IGF Research* 14; 235–244.

EK 1: Kutu Grafiğinin Okunuşu

Kutu grafiğinde herbir grup için ayrı ayrı ifade edilmiş olan kutucukların üst ve alt sınırları ile kutucuğu kesen yatay hat sırasıyla 75. ve 25. yüzdilik ile ortancayı (yani 50. yüzdeliği) ifade etmektedir (Şekil 12’de sırasıyla 1, 2 ve 3). Yani, kutucuğun boyu, çeyrekler arası aralığı yansıtmaktadır. Kutucukların üst ve altında yer alan çubukların (barların) uç kısımları (Şekil 12’de 4), kutucuğa her iki yönde 1,5 kutucuk boyu uzaklıkta yada daha yakın olan en uzak değeri ifade etmektedir. İçi boş halkalar (Şekil 12’de 5), kutucuğa üstten ve alttan 1,5 kutucuk boyu uzaklıktan daha uzak ve 3 kutucuk boyu uzaklık ve daha azı uzaklıkta kalan uç değerleri ifade etmektedir. İçi boş kareler (Şekil 12’de 6), kutucuğa üstten ve alttan 3 kutucuk boyu uzaklıktan daha uzakta kalan aşırı uç değerleri ifade etmektedir. Kesik çizgiler (Şekil 12’de 7), herbir grubun ortalama değerini yansıtmaktadır. Eğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmakta ise; grupların üzerinde grupları birbirine bağlayan köşeli sürekli bir çizgiyle (Şekil 12’de 8) ifade edilmektedir.



ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında Bingöl'de doğdu. İlkokulu Bingöl Merkeze bağlı Erentepe Köyü İlkokulunda okudu. Ortaokulu Bingöl Ticaret Meslek Lisesinde okudu. Lise öğrenimini Bingöl 60.Yıl Sağlık Meslek Lisesinde tamamladı. 2000 yılında Atatürk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünü kazandı. 2004 yılında Atatürk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünden mezun oldu. 2012 yılında, Bingöl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde Biyoloji Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans programına kayıt yaptırdı. Halen Bingöl Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesinde Biyolog olarak görev yapmakta olup, evli ve üç çocuk babasıdır.