

# Ötiroid Hashimoto Tiroiditli Pubertal Kız Hastalarda Kardiyovasküler Risk Belirteçleri Olarak Asimetrik Dimetilarjinin, Simetrik Dimetil Arjinin, N-monometil-L-arjinin, Arjinin ve Sitrülin Düzeyleri

Asymmetric Dimethylarginine, Symmetric Dimethyl Arginine, N-Monomethyl-L-Arginine, Arginine and Citrulline as Early Markers of Cardiovascular Disease in Pubertal Girls with Euthyroid Hashimoto Thyroiditis

**Bahri Elmas<sup>1</sup>, Gizem Böke Koçer<sup>2</sup>, Ceylan Bal<sup>3</sup>, Cemil Nural<sup>3</sup>, Gülsen Yılmaz<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı, Sakarya

<sup>2</sup> Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Kocaeli

<sup>3</sup> Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara

<sup>4</sup> Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Biyokimya

Yazışma Adresi / Correspondence:

**Bahri Elmas**

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Kliniği, Şirinevler Mah., Adnan Menderes Cad. Sağlık Sok No:195, 54100 Adapazarı/Sakarya

T: +90 533 550 53 51

E-mail : bahrielmas@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 06.11.2023

Kabul Tarihi / Accepted: 12.12.2023

Çevrimiçi / Online: 30.12.2023

Orcid ve Mail Adresleri

**Bahri Elmas** <https://orcid.org/0000-0001-9034-6109>

**Gizem Böke Koçer** <https://orcid.org/0000-0002-2536-4244>

**Ceylan Bal** <https://orcid.org/0000-0002-1678-1281>

**Cemil Nural** <https://orcid.org/0000-0002-7867-7615>

**Gülsen Yılmaz** <https://orcid.org/0000-0002-9630-3852>

Cite this article/Atf:

Elmas, B, Böke Koçer G, Bal, C, Nural, C, Yılmaz, G. Ötiroid Hashimoto Tiroiditli Pubertal Kız Hastalarda Kardiyovasküler Risk Belirteçleri Olarak asimetrik dimetilarjinin, simetrik dimetil arjinin, N-monometil-L-arjinin, Arjinin ve Sitrülin Düzeyleri, Sakarya Med J 2023;13(4): 530-536 DOI: 10.31832/smj.1386547

## Öz

Amaç	Tiroid fonksiyon bozukluğunun Hashimoto tiroiditi (HT) hastalarında kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini artırdığı bilinmektedir. Ancak henüz tiroid fonksiyon bozukluğu gelişmemiş ötiroid HT hastalarında KVH riski ile ilgili veriler yetersizdir. Biz çalışmamızda asimetrik dimetilarjinin (ADMA), simetrik dimetil arjinin (SDMA), N-monometil-L-arjinin (L-NMMA), arginine and citrulline düzeylerinin bu riskin erken belirteçleri olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırmayı amaçladık.
Yöntem ve Gereçler	Çalışmamızda tiroid antikor pozitifliği ve ultrasonografik bulgularla HT tanısı alan ancak tiroid fonksiyon bozukluğu olmayan 63 pubertal kız ile 68 sağlıklı pubertal kız dahil edildi. Gruplar arasında kan basıncı değerleri, tiroid fonksiyon testi verileri, tiroid antikor düzeyleri, metabolik ve inflammatuar parametreler ile ADMA, SDMA, L-NMMA, arjinin ve sitrülin düzeyleri karşılaştırıldı ve ADMA, SDMA, L-NMMA, arjinin ve sitrülin düzeylerinin diğer KVH belirteçleriyle ilişkileri belirlendi.
Bulgular	Hasta grubunda TSH, anti-TPO, anti-Tg ve ADMA değerleri yüksek saptanırken; sitrülin, arjinin ve arjinin/ADMA değerleri düşük olarak saptandı. Hasta grubunda ADMA ile SDMA, L-NMMA, sT3, total kolesterol, LDL, trigliserit, bel çevresi/kalça çevresi ve VKI SSS arasında pozitif korelasyon gözlenirken, arjinin/ADMA ile negatif korelasyon saptandı.
Sonuç	Çalışmamızda ötiroid Hashimoto tiroiditli pubertal kızlarda sağlıklı kontrollere göre ADMA düzeylerinde artış saptandı. Antropometrik ölçümler, metabolik parametreler, SDMA ve L-NMMA ile olan ilişkileri nedeni ile ADMA, ötiroid HT'li kızlarda KVH risk belirteci olarak kullanılabilir.
Anahtar Kelimeler	ADMA, Arjinin, Hashimoto Tiroiditi, L-NMMA, SDMA, Sitrülin

## Abstract

<b>Introduction</b>	Thyroid dysfunction is known to increase the risk of cardiovascular disease (CVD) in patients with Hashimoto's thyroiditis (HT). However, there is insufficient data regarding CVD risk in euthyroid HT patients who have not yet developed thyroid dysfunction. In our study, we investigated whether Asymmetric Dimethylarginine (ADMA), Symmetric Dimethyl Arginine (SDMA), N-Monomethyl-L-Arginine (L-NMMA), arginine and citrulline levels can be used as early indicators of this risk.
<b>Materials and Methods</b>	Our study included 63 pubertal female patients diagnosed with HT based on thyroid antibody positivity and ultrasonographic findings, but without thyroid dysfunction, and 68 healthy controls. Blood pressure levels, thyroid function tests, thyroid antibody levels, inflammatory parameters and ADMA, SDMA, L-NMMA, arginine and citrulline levels were compared between the groups, and the relationships of ADMA, SDMA, L-NMMA, arginine and citrulline levels with other CVD markers were determined.
<b>Results</b>	While TSH, anti-TPO, anti-Tg and ADMA values were found to be high in the patient group; citrulline, arginine and arginine/ADMA values were found to be low. A significant positive correlation was observed between ADMA and SDMA, L-NMMA, fT3, total cholesterol, LDL, triglyceride, waist circumference/hip circumference and BMI SSS values in the patient group. A significant negative correlation was observed between ADMA and arginine/ADMA values.
<b>Conclusion</b>	In our study, an increase in ADMA levels was detected in pubertal girls with euthyroid HT compared to healthy controls. ADMA can be used as a CVD risk marker in girls with euthyroid HT due to its relationships with anthropometric measurements, metabolic parameters, SDMA and L-NMMA.
<b>Keywords</b>	ADMA, Arginine, Citrulline, Hashimoto's Thyroiditis, L-NMMA, SDMA



## GİRİŞ

Tiroid bezinin enflamasyonu olarak tanımlanan tiroidit; çocukluk çağında sıklıkla otoimmüniteye bağlı olarak gelişmektedir.<sup>1,2</sup> Hashimoto tiroiditi (HT); tiroiditler arasında en yaygın görülen tiptir.<sup>2,3</sup> HT, tiroid bezinin kronik enflamasyonu ile karakterizedir.<sup>4</sup> Kronik enflamasyonun kardiyovasküler hastalıklarla (KVH) ilişkisini ortaya koyan birçok çalışma bulunmaktadır.<sup>5-7</sup> Enflamasyon nedeni ile endoteldeki disfonksiyonun aterosklerozun başlangıç basamağı ve artmış KVH riski ile ilişkili olduğu bildirilmektedir.<sup>8</sup> Endoteldeki enflamasyon; nitrik oksit (NO) üretiminde azalma ve neointimal lezyonlara monosit adezyonu ile okside düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) tarafından makrofajların köpük hücrelerine dönüşümüne neden olmaktadır.<sup>9</sup> Bu nedenle, potansiyel belirteçlerin aterosklerozun patogenetik süreçlerinde rol alan maddelerden olması beklenmektedir. Bu amaçla total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), LDL, trigliserit, homosistein ve yüksek duyarlılık C-reaktif protein (hs-CRP) kullanılan parametreler arasındadır.<sup>10,11</sup>

Nitrik oksit; uyarılabilir nitrik oksit sentaz (iNOS), endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) ve nöronal nitrik oksit sentaz (nNOS) gibi nitrik oksit sentaz izoformları ile L-argininden üretilmektedir.<sup>12</sup> NO'nun vasküler enflamasyon ve trombosit agregasyonunu inhibe ettiği, lökosit adezyonunu önlediği ve vasküler tonus düzenlemesinde etkileri olduğu bilinmektedir.<sup>13</sup> L-arginin yapısal analogları olan N-monometil-L-arginin (L-NMMA), simetrik dimetil arjinin (SDMA) ve asimetrik dimetil arjinin (ADMA) gibi metillenmiş arjinin ürünleri de NO sentezini etkilemektedir.<sup>12,14</sup> Dolaşımdaki ADMA ve L-NMMA'nın NOS aktivasyon inhibitörü olduğu gösterilmiştir. NOS'u inhibe etmediği düşünülen SDMA'nın ise nöronal NOS'u inhibe edici potansiyele sahip olduğu gösterilmiştir.<sup>15</sup> Endotelial NOS inhibitörlerinden biri olan ADMA düzeyindeki artışın endotelial disfonksiyon ile ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur.<sup>16-18</sup> Bu çalışmada, ötiroid HT'li pubertal kız hastalarda ADMA, SDMA, L-NMMA, arjinin ve sitrülün düzeyleri belirlenerek kardiyovasküler erken

belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağı araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nde 25/07/2018-20/03/2019 tarihleri arasında prospektif olarak yapılmıştır. Çalışmaya; anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) ve anti-tiroglobulin (anti-TG) antikor pozitifliği olan ve tiroid ultrasonografisinde parankimal heterojenitenin görülmesi ile HT tanısı alan 63 ötiroid pubertal kız hasta ile yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi (kg/m<sup>2</sup>) standart sapma skoru (VKİ SSS) benzer, negatif tiroid antikorları ve normal tiroid fonksiyonuna sahip 68 sağlıklı kontrol dahil edildi. Çalışma için T.C. Sakarya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Etik kurul no:16214662/050.01.04/62). Tüm katılımcılar ve ailelerinden iyi klinik uygulamalar kılavuzu kapsamında bilgilendirilmiş onamları alındı. Hasta ve kontrol grubunda serbest triiodotironin (sT3), serbest tetraiodotironin (sT4), tiroid uyarıcı hormon (TSH), anti-TPO, anti-Tg, glukoz, insülin, insülin direnci (HOMA-IR), total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit, homosistein, hs-CRP, ADMA, SDMA, L-NMMA, arjinin ve sitrülün düzeylerine bakıldı. Boy, kilo, VKİ SSS, bel çevresi/kalça çevresi (BÇ/KÇ), sistolik arter basıncı (SAB) ve diastolik arter basıncı (DAB) ölçümü yapıldı. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. (IBM Corp. Armonk, NY: USA. Released 2012) paket programı kullanılarak yapıldı. Tüm analizlerde p<0,05 anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya 63'ü HT'li hasta ve 68'i sağlıklı kontrol olmak üzere 131 pubertal kız katılımcı alınmıştır. Hasta grubunda yaş 15,48±2,18 yıl iken, kontrol grubunda 14,98±1,72 yıl idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu (p>0,05). Hasta grubunda TSH (p<0,001), anti-TPO (p<0,001), anti-TG (p<0,001) ve ADMA (p<0,001) değerleri kontrol grubuna göre yüksek saptanırken; sitrülün

( $p < 0,001$ ), arjinin ( $p < 0,001$ ) ve arjinin/ADMA ( $p < 0,001$ ) değerleri düşük olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubunda hs-CRP, antropometrik ölçümler, metabolik parametreler ve kan basıncı ölçümleri kontrol grubu ile benzer olarak saptandı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 1)

Hasta grubunda ADMA ile SDMA ( $p = 0,021$ ), L-NMMA ( $p < 0,001$ ), sT3 ( $p = 0,035$ ), total kolesterol ( $p = 0,01$ ), LDL

( $p = 0,004$ ), trigliserit ( $p = 0,045$ ), BÇ/KÇ ( $p = 0,012$ ) ve VKİ SSS ( $p = 0,043$ ) değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlenirken, arjinin/ADMA ( $p < 0,001$ ) değerleri ile anlamlı negatif korelasyon saptandı (Tablo 2).

ADMA düzeyleri üzerine etkili olan faktörlerin trigliserit, L-NMMA ve arjinin/ADMA olduğu saptandı (Tablo 3).

**Tablo 1.** Hashimoto Tiroiditi ve Kontrol Grubunun Karşılaştırılması

	Hashimoto Tiroiditi (n=63)	Kontrol Grubu (n=68)	P
Yaş, yıl	15,48±2,18	14,98±1,72	0,148
VKİ SSS	2,09 (-3,77-3,83)	1,65 (-2,84-3,00)	0,745
BÇ/KÇ	0,78±0,04	0,77±0,05	0,187
SAB, mm/Hg	110,62±11,06	110,91±11,75	0,884
DAB, mm/Hg	74,52±8,51	72,69±8,48	0,220
ST3, pmol/L	4,98±0,74	4,78±0,61	0,099
ST4, pmol/L	12,91±1,46	13,16±1,43	0,334
TSH, µU/mL	2,34±1,19	1,62±0,94	<0,001
Anti-TPO, IU/mL	756,97 (0,02-1353,10)	0,36 (0,00-3,41)	<0,001
Anti-TG, IU/mL	221,30 (5,01-1000,00)	1,67 (0,44-5,24)	<0,001
Glukoz, mg/dL	91,65±6,33	90,60±7,58	0,391
İnsülin, µU/mL	3,70 (2,10-24,50)	4,63 (2,80-24,70)	0,300
HOMA-IR	1,06 (0,43-5,44)	1,02 (0,65-5,61)	0,421
Total Kolesterol, mg/dL	165,54±34,88	162,35±30,56	0,580
HDL, mg/dL	53,24±10,57	55,29±9,43	0,244
LDL, mg/dL	105,05±27,01	101,72±26,23	0,476
Trigliserit, mg/dL	47 (34-188)	38 (36-178)	0,702
Homosistein, µmol/L	4,22 (5,19-41,30)	3,74 (6,52-74,50)	0,884
hs-CRP, ng/mL	0,45(0,15-9,51)	0,25(0,15-32,50)	0,779
ADMA, µmol/L	0,92±0,27	0,66±0,15	<0,001
SDMA, µmol/L	0,85±0,17	0,82±0,15	0,321
L-NMMA, µmol/L	0,22±0,06	0,22±0,05	0,841
Sitrülin, µmol/L	72,34±21,08	136,52±37,83	<0,001
Arjinin, µmol/L	157,01±37,48	320,70±134,83	<0,001
Arjinin/ADMA	177,33±50,44	498,51±199,49	<0,001

Grupların karşılaştırılmasında student t testi ve Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

VKİ SSS: Vücut kitle indeksinin yaş ve cinsiyete göre standart sapma skoru, BÇ/KÇ: Bel/kalça oranı, SAB: Sistolik arter basıncı, DAB: Diastolik arter basıncı, ST3: Serbest Triiodotironin, ST4: Serbest Tetraiodotironin, TSH: Tiroid uyarıcı hormon, Anti-TPO: Anti-tiroid peroksidad, Anti-TG: Anti-tiroglobulin, HOMA-IR= [Açlık glukoz (mg/dL) x Açlık insülin (µU/mL)] \ 405, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, hs-CRP: Yüksek duyarlılık C-reaktif protein, ADMA: Asimetrik dimetilarginin, SDMA: Simetrik dimetil arjinin, L-NMMA: N-monometil-L-arjinin,

**Tablo 2.** Hasta Grubunda Korelasyon Analizleri

	ADMA, $\mu\text{mol/L}$	
	rho	p
VKİ SSS	0,256	<b>0,043</b>
BÇ/KÇ	0,315	<b>0,012</b>
ST3, $\text{pmol/L}$	0,265	<b>0,035</b>
Total Kolesterol, $\text{mg/dL}$	0,322	<b>0,010</b>
LDL, $\text{mg/dL}$	0,359	<b>0,004</b>
Trigliserit, $\text{mg/dL}$	0,254	<b>0,045</b>
SDMA, $\mu\text{mol/L}$	0,291	<b>0,021</b>
L-NMMA, $\mu\text{mol/L}$	0,463	<b>&lt;0,001</b>
Arjinin/ADMA	-0,487	<b>&lt;0,001</b>

Spearman korelasyon analizi yapılmıştır.  
VKİ SSS: Vücut kitle indeksinin yaş ve cinsiyete göre standart sapma skoru, BÇ/KÇ: Bel/kalça oranı, ST3: Serbest Triiodotironin, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, SDMA: Simetrik dimetil arjinin, L-NMMA: N-monometil-L-arjinin, ADMA: Asimetrik dimetilarjinin

**Tablo 3.** Hasta grubunda diğer etkenlerden bağımsız olarak ADMA düzeyleri üzerine etkisi olan parametrelerin çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları

	Regresyon Katsayısı	%95 Güven Aralığı		t	p
		Alt Sınır	Üst Sınır		
Trigliserit, $\text{mg/dL}$	0,001	0,000	0,002	2,317	<b>0,022</b>
L-NMMA, $\mu\text{mol/L}$	1,011	0,395	1,628	3,246	<b>0,001</b>
Arjinin/ADMA	-0,001	0,000	-0,001	-7,599	<b>&lt;0001</b>

Backward eliminasyon metodu uygulanmıştır.  
L-NMMA: N-monometil-L-arjinin, ADMA: Asimetrik dimetilarjinin

## TARTIŞMA

Çalışmamızda HT'li pubertal kızlarda erken KVH riskini belirlemede enflamatuvar ve metabolik parametreler ile ADMA, SDMA, L-NMMA, arjinin ve sitrülün düzeyleri çalışılarak sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır. TSH, anti-TPO, anti-TG ve ADMA düzeyleri kontrol grubuna göre hasta grubunda yüksek bulunurken; sitrülün, arjinin ve arjinin/ADMA düzeyleri düşük olarak saptanmıştır. Hasta grubunda ADMA ile SDMA, L-NMMA, sT3, total kolesterol, LDL, trigliserit, BÇ/KÇ ve VKİ SSS değerleri arasında pozitif korelasyon gözlenirken, arjinin/ADMA değerleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. ADMA'yı etkileyen bağımsız değişkenlerin ise trigliserit, L-NMMA ve arjinin/ADMA olduğu saptanmıştır.

Hashimoto tiroiditi; kronik otoimmün tiroidit veya lenfositik tiroidit olarak bilinmektedir.<sup>19,20</sup> Yapılan çalışmalarda;

HT'de KVH riskindeki artış hipotiroidi ile ilişkilendirilmiştir.<sup>21-23</sup> Hipotirodi nedeni ile lipid profilindeki değişikliğin endotel disfonksiyonuna neden olduğu belirtilmiştir.<sup>24,25</sup> Ancak HT'li hipotiroid hastalarda tedavi ile ötiroidi sağlandığında lipid düzeyleri normale dönerken endotel hasarının sebat ettiği bildirilmiştir.<sup>26</sup> Ayrıca ötiroid HT'li hastalarda da endotel disfonksiyonu olabildiği bildirilen çalışmalar da mevcuttur.<sup>27,28</sup> Bu sonuçlar HT'li hastalarda hipotiroidi ile birlikte otoimmün ve enflamatuvar süreçlerin de KVH riskini artırabileceğini düşündürmekte ve erken dönemde KVH riskinin belirlenmesinin önemini göstermektedir.<sup>27,29,30</sup>

Nitrik oksit endotel fizyolojisi ve vasküler hastalık patogenezinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir.<sup>31</sup> NO; endotelial nitrik oksit sentaz (NOS) ile L-arjinin amino asidinin, L-sitrülün amino asidine oksidasyonu sırasında

sentezlenmektedir. Güçlü endojen bir vazodilatör ve kalp koruyucu olduğu bilinmektedir. Vazodilatasyonun yanı sıra, endotele monosit ve lökositlerin adezyonu, trombosit agregasyonu, düz kas hücre proliferasyonu ve LDL oksidasyonunu inhibe etmektedir.<sup>12</sup>

L-arjinin ve L-NMMA, ADMA, SDMA gibi metillenmiş arjinin ürünlerinin NO sentezini etkilediği gösterilmiştir.<sup>14,32</sup> Düşük L-Arjinin düzeylerinin proaterosklerotik bir ortam oluşturarak kardiyovasküler hastalık oluşumu ile ilişkili olduğu bilinmektedir.<sup>33</sup> ADMA konsantrasyonundaki artış ise eNOS inhibisyonu, NO biyoyararlanımında azalma ve endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır.<sup>34</sup> Vallance ve ark. tarafından ADMA'nın endojen bir nitrik oksit (NO) sentaz inhibitörü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca ADMA endotel hücreleri tarafından L-arjinin alımını inhibe etmektedir. Bu nedenle, arjinin/ADMA oranındaki azalmanın, endotel NOS tarafından NO oluşumunu azalttığı gösterilmiştir.<sup>35,36</sup> Çalışmamızda hasta grubunda sitrülün, arjinin ve arjinin/ADMA oranı düşük olarak saptanmıştır. Bu sonuç HT'li hasta grubumuzda ateroskleroz oluşumu ve KVH riskinde artış olabileceğini desteklemektedir.

Aslan ve ark. tarafından 198 obez adolesanın değerlendirildiği kesitsel çalışmada, metabolik sendromlu obez grupta ADMA anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. ADMA'nın risk altındaki popülasyonda KVH risk belirteci olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca ADMA ile BÇ/KÇ, SAB ve DAB arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir.<sup>37</sup> Çalışmamızda ötiroid HT'li hasta grubunda ADMA düzeyleri yüksek olarak saptanmış ve ADMA ile VKİ SSS, BÇ/KÇ, total kolesterol, LDL ve trigliserit arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Sonuçlarımız erken dönemdeki ötiroid HT'li pubertal kız hastalarda ADMA düzeylerinin yüksek olarak saptanması ve ADMA'nın klasik KVH belirteçleriyle pozitif korelasyon göstermesi erken KVH risk belirteci olarak kullanılabilirliğini düşündürmektedir.

Asimetrik dimetilarjinin, SDMA ve L-NMMA gibi bu üç

metilarjinindeki yükselmenin insülin direnci ve endotel disfonksiyonuna neden olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır.<sup>38,39</sup> Çalışmamızda hasta grubunda ADMA düzeylerinde artış gözlenirken; SDMA ve L-NMMA düzeyleri sağlıklı kontrollerle benzer olarak saptandı. Fakat, HT'li hastalarda ADMA ile SDMA ve L-NMMA arasında görülen pozitif korelasyon, ADMA'nın kronik enflamasyona bağlı oluşabilecek endotel disfonksiyonunu gösteren bir parametre olabileceğini destekler nitelikteydi.

Gu ve ark. tarafından 239 Graves hastası ve 81 sağlıklı erişkin kontrolde erken endotelial disfonksiyonun değerlendirildiği çalışmada; ADMA'nın sT3, sT4 ve tiroid antikorlar ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmektedir.<sup>40</sup> HT'de de otoimmün reaksiyon nedeni ile enflamatuvar sürecin hızlanmasının erken dönemde tiroid follikülerinde oluşturduğu hasara bağlı tiroid hormon salınımında artışa neden olduğu bildirilmiştir.<sup>41,42</sup> Çalışmamızda Gu ve ark. tarafından yapılan çalışmaya benzer ADMA ile sT3 arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Çalışma sonucumuzda her ne kadar ADMA ile tiroid antikorları arasında korelasyon saptanmamış olsa da sT3 ile pozitif korelasyon bulunması, ADMA ile otoimmünite arasında ilişki olabileceğini düşündürmektedir.

HT'li hastalarda ADMA düzeylerini etkileyen bağımsız değişkenlerin belirlenmesi için yapılan çok değişkenli doğrusal regresyon analizinde; ADMA düzeyleri ile trigliserit ve L-NMMA düzeyleri arasında pozitif, arjinin/ADMA düzeyleri arasında ise negatif doğrusal bir ilişki saptanmıştır. L-NMMA da ADMA gibi eNOS sentez inhibitörü olduğundan aradaki pozitif ilişki muhtemeldir. Trigliserit düzeylerindeki yükselmenin ADMA düzeylerini artırması, ADMA'nın dislipidemi ve dolaylı olarak da ateroskleroz ile ilişkisini göstermektedir. Arjinin/ADMA düzeylerindeki azalmanın ADMA düzeylerinde artışa neden olmasının ise eNOS inhibisyonu yoluyla NO oluşumunu azalttığını göstermektedir.

Sonuç olarak; ötiroid HT'li pubertal kızlarda antropomet-

rik ölçümler ve metabolik parametreler sağlıklı kontrollerle benzer bulunurken; hasta grubunda ADMA düzeylerinde artış, sitrülün, arjinin ve arjinin/ADMA düzeylerinde azalma saptandı. Özellikle ADMA'nın antropometrik ölçümler, metabolik parametreler, SDMA ve L-NMMA ile olan ilişkileri, ötiroid HT'li hastalarda erken KVH risk belirteci olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Ancak ötiroid HT'li hastalarda tek başına KVH risk belirteci olarak kullanılabilmesi için daha büyük gruplarla çalışmalar yapılması gereklidir.

#### **Çıkar çatışması beyanı**

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

#### **Finansman**

Yok

#### **Etik Kurul Onayı**

Araştırma, Helsinki Bildirgesi ve onun daha sonraki revizyonları veya eşdeğer türdekiler tarafından oluşturulan etik yönergelere uygun olarak yapılmıştır. Çalışmaya T.C. Sakarya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Etik kurul tarih:30/07/2018 No: 16214662/050.01.04/62).

#### **Yazar Katkı Oranı Beyanı**

Araştırmamızda fikir ve tasarım; BE, GBK, CB, Malzeme, Veri toplanması ve işleme; BE, GBK, CB, CN, GY, Analiz ve Verilerin Yorumlanması; BE, GBK, CB, CN, GY, Makale Bölümleri; BE, GBK, CB tarafından yapılmıştır. Bütün yazarlar çalışmanın doğruluğu ve bütünlüğünden sorumlu olmayı kabul etmişlerdir.

#### Kaynaklar

1. Cappa M, Bizzarri C, Crea F. Autoimmune thyroid diseases in children. *J Thyroid Res.* 2010;2011:675703. doi: 10.4061/2011/675703.
2. Ecemiş GC, Çolak R. Tiroditler. *Deneyel ve Klinik Tıp Dergisi- Journal of Experimental and Clinical Medicine.* 2012;29:321-327.
3. Binay Ç, Şimşek E. Çocuk ve Adolesanlarda Hashimoto Tiroiditi. *Osmangazi Journal of Medicine.* 2016;38:1-8.
4. Wang X, Shao X, Liu X, Qin Q, Xu J, Zhang JA. Dysregulated Interleukin -33/ST2 Pathway Perpetuates Chronic Inflammation in Hashimoto's Thyroiditis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2019;19:1012-1021.
5. Libby B, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002;105:1135-1143.
6. Matsuura E, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Turiel M, Lopez LR, Nurmohamed MT. Is atherosclerosis an autoimmune disease? *BMC Med.* 2014;12:47.
7. Pac-Kożuchowska E, Krawiec P, Mroczkowska-Juchkiewicz A, sza Pawłowska-Kamieniak A, Kominek K. Inflammatory and Lipid-Associated Markers of Cardiovascular Diseases in Children with First Exacerbation of Inflammatory Bowel Disease. *Med Sci Monit.* 2016;22:1534-1539.
8. Taddei S, Caraccio N, Virdis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, et al. Low-grade systemic inflammation causes endothelial dysfunction in patients with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:5076-5082.
9. Watanabe T, Sato K, Itoh F, Wakabayashi K, Shichiri M, Hirano T. Endogenous bioactive peptides as potential biomarkers for atherosclerotic coronary heart disease. *Sensors (Basel).* 2012;12:4974-4985.
10. Blinc L, Mlinaric M, Battelino T, Grosej U. High-Sensitivity C-Reactive Protein and Carotid Intima Media Thickness as Markers of Subclinical Inflammation and Atherosclerosis in Pediatric Patients with Hypercholesterolemia. *Molecules.* 2020;25:5118.
11. Burlutskaya AV, Tril VE, Polischuk LV, Pokrovskii VM. Dyslipidemia in pediatrician's practice. *Rev Cardiovasc Med.* 2021;22:817-834.
12. Iritas SB, Dip A, Gunduzoz M, Tutkun L, Tursoy VA, Deniz S, et al. Assessment of potential cardiovascular risk in trichloroethylene exposure by serum methylated arginine levels. *Int J Environ Health Res.* 2021;31:63-74.
13. Bollenbach A, Hanff E, Brunner G, Tsikas D. Asymmetric dimethylation and citrullination of proteinic arginine and homoarginine synthesis in human *Helicobacter pylori* infection. *Amino Acids.* 2019;51:961-971.
14. Ohike Y, Kozaki K, Iijima K, Eto M, Kojima T, Ohga E, et al. Amelioration of vascular endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome by nasal continuous positive airway pressure-possible. involvement of nitric oxide and asymmetric NG, NG-dimethylarginine. *Circ J.* 2005;69:221-226.
15. Servillo L, Giovane A, D'Onofrio N, Casale R, Cautela D, Castaldo D, et al. Determination of homoarginine, arginine, NMMA, ADMA, and SDMA in biological samples by HPLC-ESI-mass spectrometry. *Int J Mol Sci.* 2013;14:20131-20138.
16. Matsuoka H, Itoh S, Kimoto M, Kohno K, Tamai O, Wada Y, et al. Asymmetrical dimethylarginine, an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, in experimental hypertension. *Hypertension.* 1997;29:242-247.
17. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S, et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation.* 1999;99:1141-1146.
18. Erre GL, Mangoni AA, Castagna F, Paliogiannis P, Carru C, Passiu G, et al. Meta-Analysis of Asymmetric Dimethylarginine Concentrations in Rheumatic Diseases. *Sci Rep.* 2019;9:5426.
19. Brown RS. Autoimmune thyroiditis in childhood. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013;5:45-49.
20. Baş VN, Yılmaz Agladıoğlu S, Özgür S, Karademir S, Aycan Z. Investigation of autoimmune diseases accompanying Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents and evaluation of cardiac signs. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;28:767-771.
21. Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2438-2444.
22. Erden S, Buyukozturk S, Vural P, Degirmencioğlu S. Acute-phase reactants in Hashimoto thyroiditis. *Int Immunopharmacol.* 2008;8:1863-1865.
23. Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D, Gussekloo J, Cornuz J, et al. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med.* 2008;148:832-845.
24. Tseng FY, Lin WY, Lin CC, Lee LT, Li TC, Sung PK, et al. Subclinical hypothyroidism is associated with increased risk for all-cause and cardiovascular mortality in adults. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:730-737.
25. Salerno M, Capalbo D, Cerbone M, De Luca F. Subclinical hypothyroidism in childhood - current knowledge and open issues. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12:734-746.
26. Taddei S, Caraccio N, Virdis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3731-3737.
27. İsgüven P, Gündüz Y, Kılıç M. Effects of Thyroid Autoimmunity on Early Atherosclerosis in Euthyroid Girls with Hashimoto's Thyroiditis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2016;8:150-156.
28. Carbotta G, Tartaglia F, Giuliani A, Carbotta S, Tromba L, Jacomelli I, et al. Cardiovascular risk in chronic autoimmune thyroiditis and subclinical hypothyroidism patients. A cluster analysis. *Int J Cardiol.* 2017;230:115-119.
29. Wick G, Knoflach M, Xu Q. Autoimmune and inflammatory mechanisms in atherosclerosis. *Annu Rev Immunol.* 2004;22:361-403. doi: 10.1146/annurev.immunol.22.012703.104644.
30. Grundtman C, Wick G. The autoimmune concept of atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 2011;22:327-334.
31. Chirinos JA, David R, Bralley JA, Zea-Diaz H, Muñoz-Atahualpa E, Corrales-Medina F, et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitors, arterial hemodynamics, and subclinical vascular disease: the PREVENCIÓN Study. *Hypertension.* 2008;52:1051-1059.
32. Caplin B, Leiper J. Endogenous nitric oxide synthase inhibitors in the biology of disease: markers, mediators, and regulators? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32:1343-1353.
33. Lorin J, Zeller M, Guillard JC, Cottin Y, Vergely C, Rochette L. Arginine and nitric oxide synthase: regulatory mechanisms and cardiovascular aspects. *Mol Nutr Food Res.* 2014;58:101-116.
34. Ciccone MM, De Pergola G, Porcelli MT, Scicchitano P, Caldarella P, Iacoviello M, et al. Increased carotid IMT in overweight and obese women affected by Hashimoto's thyroiditis: an adiposity and autoimmune linkage? *BMC Cardiovasc Disord.* 2010;10:22. doi: 10.1186/1471-2261-10-22.
35. Vallance P, Chan N. Endothelial function and nitric oxide: clinical relevance. *Heart.* 2001;85:342-350.
36. Gielis JF, Lin JY, Winkler K, Van Schil PE, Schmidt HH, Moens AL. Pathogenetic role of eNOS uncoupling in cardiopulmonary disorders. *Free Radic Biol Med.* 2011;50:765-776.
37. Aslan E, Sert A, Buyukinan M, Pirgon MO, Kurku H, Yilmaz H, et al. Left and right ventricular function by echocardiography, tissue Doppler imaging, carotid intima-media thickness, and asymmetric dimethyl arginine levels in obese adolescents with metabolic syndrome. *Cardiol Young.* 2019;29:310-318.
38. Engin A. Endothelial Dysfunction in Obesity. *Adv Exp Med Biol.* 2017;960:345-379.
39. Marliss EB, Chevalier S, Gougeon R, Morais JA, Lamarche M, Adegoke OAJ, et al. Elevations of plasma methylarginines in obesity and ageing are related to insulin sensitivity and rates of protein turnover. *Diabetologia.* 2006;49:351-359.
40. Gu LQ, Zhao L, Zhu W, Li FY, Zhang MJ, Liu Y, et al. Relationships between serum levels of thyroid hormones and serum concentrations of asymmetric dimethylarginine (ADMA) and N-terminal-pro-B type natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with Graves' disease. *Endocrine.* 2011;39:266-271.
41. Izumi Y, Hidaka Y, Tada H, Takano T, Kashiwai T, Tatsumi KI, et al. Simple and practical parameters for differentiation between destruction-induced thyrotoxicosis and Graves' thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;57:51-58.
42. Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2983-2992.