

Subklinik ve Klinik Hipotiroidili Hastalarda Lipid Paneli ve Lipoprotein Elektroforezi Sonuçlarının Karşılaştırılması

Comparison of Lipid Panels and Lipoprotein Electrophoresis Results Between Patients of Clinical and Subclinical Hypothyroidism

Sema Akgün

Halit Buğra Koca

Ahmet Kahraman

Tülay Köken

Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Afyon

ÖZET

Amaç: Subklinik ve klinik hipotiroidizm genel popülasyonda nispeten yaygın görülen bir endokrin bozukluktur. Subklinik hipotiroidi, serum total veya serbest T4 (sT4) ve T3 (sT3) değerleri normal iken serum Tiroid Stimülan Hormon (TSH) seviyesinin yükselmesi olarak tanımlanır. Tiroid hormonlarının lipidlerin sentez, metabolizma ve mobilizasyonunun regülasyonunda önemli rol oynadığı bilinmektedir. Subklinik hipotiroidinin serum lipid değerlerine etkisi çok açık değildir. Bu çalışmanın amacı klinik ve subklinik hipotiroidinin lipid seviyeleri ve lipoprotein elektroforez sonuçlarıyla olan ilişkisini karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: 34 subklinik hipotiroidili ve 22 klinik hipotiroidili hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların 44'ü kadın ve 12'si erkekti. Serum sT3 ve sT4, TSH, Total Kolesterol (TC), HDL-Kolesterol (HDL-C), ve Trigliserid (TG) konsantrasyonları ölçüldü. Lipoprotein fraksiyonları agaroz jel elektroforezi ile belirlendi. LDL-Kolesterol (LDL-C) Friedewald formülü ile hesaplandı.

Bulgular: Subklinik hipotiroidili hastaların %38'i, klinik hipotiroidili hastaların %36'sı TC "cut off" değerini aşarken, bu oranlar TG için sırası ile %29 ve %18 bulunmuştur. HDL-C için subklinik hipotiroidili hastaların %30'u, klinik hipotiroidili hastaların %19'u "cut off" değerinin altında kalmıştır. TC, TG, HDL-C, LDL-C ve alfa, prebeta, beta bantları arasında klinik ve subklinik hipotiroidizmde anlamlı bir fark bulunmadı.

Sonuç: Sonuç olarak lipid paneli testleri ve lipoprotein elektroforez sonuçlarının hem klinik hem de subklinik hipotiroidizmde benzer oranlarda "cut off" değerlerini aştığı ve aralarında anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur.

Anahtar Sözcükler: Subklinik hipotiroidizm, Klinik hipotiroidizm, lipoprotein elektroforezi, lipid paneli

ABSTRACT

Objective: Subclinical and clinical hypothyroidism are relatively common endocrine disorders in the general population. Subclinical hypothyroidism is defined as an elevated serum thyroid stimulating hormone (TSH) level associated with normal total or free T4 (fT4) and T3 (fT3) values. Thyroid hormones are known to play a regulatory role in the synthesis, metabolism, and mobilization of lipids. The effects of subclinical hypothyroidism on serum lipid values are less clear. The aim of this study was to compare whether clinical and subclinical hypothyroidism is associated with lipid levels and lipoprotein electrophoresis pattern.

Materials and Methods: We investigated 34 patients with subclinical hypothyroidism and 22 patients with clinical hypothyroidism. 44 female and 12 male patients were included in this study. Serum levels of fT3, fT4, TSH, total cholesterol (TC), HDL-cholesterol (HDL-C) and triglyceride (TG) were measured. LDL-cholesterol (LDL-C) level was calculated with Friedewald formula. Lipoprotein fractions were analysed by agarose gel electrophoresis.

Results: In 38% of subclinically hypothyroid and %36 of clinically hypothyroid patients TC levels were above the cut off value, these ratios were %29 and %18 for TG respectively. In %30 of subclinically hypothyroid and %19 of clinically hypothyroid patients HDL-C levels were under the cut off value.

Conclusion: There were no significant differences between the levels of TC, TG, HDL-C, LDL-C and alpha, prebeta and beta bands in clinical and subclinical hypothyroidism. As a result there are no significant differences between the tests of lipid panel and results of lipoprotein electrophoresis in subclinical and clinical hypothyroidism.

Key Words: Subclinical hypothyroidism, clinical hypothyroidism, lipoprotein electrophoresis, lipid levels

GİRİŞ

Hipotiroidizm, tiroid bezinden tiroid hormonunun salınımında azalmadan kaynaklanan bir klinik sendromdur (1). Subklinik hipotiroidi sT4 ve sT3 değerlerinin normal, TSH değerlerinin yüksek bulunduğu (2), en sık görülen tiroid fonksiyon bozukluğudur (3).

Tiroid hormonlarının az, normal ya da aşırı salgılandığı durumlarda bu hormonların lipid metabolizması ve TC seviyeleri üzerindeki etkileri çok çeşitli çalışmalara konu olmaya devam etmektedir. Tiroid hormonları lipid metabolizmasında farklı etkilere sahiptir ve hipotiroidizm artmış LDL seviyesi ile karakterize hiperkolesterolemiye neden olur (4).

Tiroid hastalıklarında lipoproteinlerin kompozisyon ve transportunda ciddi bozukluklar meydana gelir. Belirgin hipotiroidizm hiperkolesterolemi ile karakterizedir ve karaciğerde LDL reseptör sayısının azalmasından dolayı LDL-C seviyesinde artma ile karakterizedir. HDL-C seviyeleri tiroid hormonları ile regüle edilen kolesterol ester transfer protein (CETP) ve hepatik lipaz aktivitesinin azalmasından dolayı ciddi hipotiroidizmde normal veya yükselmiştir. CETP ve hepatic lipaz aktivitesinin azalması kolesterol esterlerinin HDL (2)'den VLDL ve IDL'ye ve HDL(2)'den HDL (3)'e transportunun azalması ile sonuçlanır.

Hipertiroidizm ise kolesterol ekskresyonu ile LDL "turnover"ını artırarak LDL-C'ün azalmasına yol açarken, HDL-C'ü azaltır veya etkilemez (5).

Yapılan çalışmalar serum T3 ve T4 düzeyleri normal, ancak TSH düzeylerinin yükselmeye başladığı subklinik hipotiroidizm evresinde serum lipidlerinde değişimler olabileceğini göstermiştir (6,7). Bazı çalışmalarda serum TC seviyeleri subklinik hipotiroidili olgularda anlamlı şekilde yüksek bulunmuş (8-10), bunun yanında yapılan bazı çalışmalarda ötiroid sağlıklı kontrol bireylerle arasında farklılık tespit edilmemiştir (11-13). Bazı çalışmalarda subklinik hipotiroidizm, normal veya hafif yüksek TC seviyeleri, artmış LDL-C ve düşük HDL-C seviyesi ile karakterize lipid bozuklukları ile ilişkili bulunmuştur (5).

Bu çalışmada amaç subklinik ve klinik hipotiroidi arasında lipid paneli testleri ve lipoprotein elektroforez sonuçları arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya subklinik hipotiroidisi olan 34 hasta (yaş ortalaması 44 ± 13) ve klinik hipotiroidisi olan 22 hasta (yaş ortalaması 50 ± 13) dahil edildi. Çalışma elimizdeki verilerden retrospektif olarak gerçekleştirildi. Hastaların 44 tanesi kadın, 12 tanesi erkek hastalardan oluşuyordu. Hastaların venöz kanları sabah aç karnına alındı.

Alınan kan örneklerinden hazırlanan serumlar çalışılınca kadar -20°C 'de saklandı.

sT3, sT4, TSH kemilüminesans yöntem ile (Roche-Hitachi Modüler E 170 otoanalizörde)

ölçüldü. Lipoprotein fraksiyonlarının ayırımı agaroz jel elektroforezi ile (Helena Biosciences) yapıldı. Serum lipidleri spektrofotometrik yöntemle ölçüldü (Roche-Hitachi Modular P800 otoanalizörde). LDL-C düzeyleri Friedewald formülü ile hesaplandı.

İstatistik

Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir. Gruplar arasındaki istatistiksel farklılıklar Wilcoxon rank testi kullanılarak belirlenmiştir.

BULGULAR

sT3, sT4 seviyeleri klinik hipotiroidili grupta subklinik hipotiroidili hastalardan anlamlı olarak düşük iken ($p<0.05$, $p<0.05$) TSH seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 1). Subklinik hipotiroidili hastaların %38'i, klinik hipotiroidili hastaların %36'sında TC "cut off" değerini aşarken, bu oranlar TG için %29 ve %18 bulunmuştur. HDL-C için subklinik hipotiroidili hastaların %30'u, klinik hipotiroidili hastaların %19'u "cut off" değerinin altında kalmıştır. (Şekil 1). Lipid parametreleri için Adult Treatment Panel II (ATP II) kriterleri "cut off" olarak kabul edilmiştir. TC, TG, HDL-C ve LDL-C seviyeleri arasında subklinik ve klinik hipotiroidili gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 2). Subklinik hipotiroidili hastaların %8.8'i, klinik hipotiroidili hastaların %9'u alfa bandı-

Tablo 1. Tiroid paneli testlerinin karşılaştırılması.

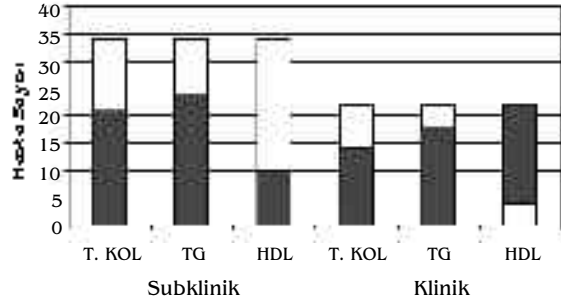
	Subklinik (n:34)	Klinik (n:22)	p
FT3 (pg/mL)	2.89 \pm 0.51	2.39 \pm 0.76	=0.009
FT4 (ng/dL)	1.12 \pm 0.19	0.75 \pm 0.42	0.000
TSH (μ IU/mL)	16.51 \pm 10.20	42.50 \pm 37.92	0.025

Tablo 2. Lipid paneli testlerinin karşılaştırılması.

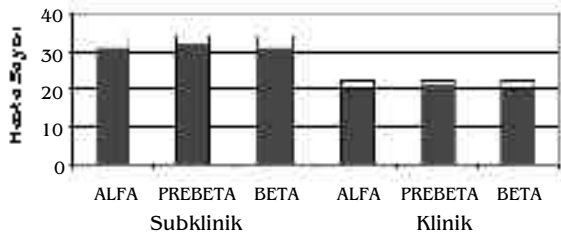
	Subklinik	Klinik	p
Total Kolesterol (mg/dL)	197 \pm 46	184 \pm 33	>0.05
TG (mg/dL)	159 \pm 85	145 \pm 94	>0.05
HDL-C (mg/dL)	53 \pm 14	55 \pm 13	>0.05
LDL-C (mg/dL)	113 \pm 38	101 \pm 30	>0.05

Tablo 3. Lipoprotein elektroforez sonuçlarının karşılaştırılması.

Testler	Subklinik	Klinik	P
Alfa (%)	31 \pm 10	33 \pm 9	>0.05
Prebeta (%)	21 \pm 8	19 \pm 11	>0.05
Beta (%)	48 \pm 9	48 \pm 13	>0.05



Şekil 1. Lipid paneli testleri için "cut off" değerini aşan hasta sayısı.



Şekil 2. Lipoprotein elektroforez sonuçları için "cut off" değerini aşan hasta sayısı.

nin "cut off" değerini aşarken, bu oranlar pre-beta bandı için %5.8, %4.5 ve beta bandı için %8.8, %9 bulunmuştur. Lipoprotein elektroforezinde de alfa, prebeta ve beta bantlarında subklinik ve klinik hipotiroidili gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 3).

Sonuç olarak subklinik ve klinik hipotiroidi arasında lipid paneli testleri ve lipoprotein elektroforez sonuçları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

TARTIŞMA

Hipotiroidizm tiroid bezinden tiroid hormonunun salınımında azalmadan kaynaklanan bir klinik tablodur. Serum TSH düzeyinin yüksek ve serum sT3 ve sT4 düzeyinin normal olması durumunda subklinik hipotiroidi tanısı

konulur. Subklinik hipotiroidi olgularında adından da anlaşılacağı gibi ya hiç belirti yoktur ya da çok az belirti vardır. Subklinik hipotiroidi klinik hipotiroidizmin gelişimine neden olan tiroid rahatsızlığının ilk adımını oluşturur. Subklinik hipotiroidili hastaların yılda yaklaşık %3-18'i klinik hipotiroidiye ilerler (14,15).

Aşkar hipotiroidizm sıklığı tüm hiperlipidemik hastalarda genel popülasyonda beklenenin 2 katı olarak görülür (16). Subklinik hipotiroidili olgulardaki serum lipid düzeyleri hakkında çelişkili veriler yayınlanmaktadır. Subklinik hipotiroidinin ateroskleroza neden olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır. Bu çalışmaların bazılarında subklinik hipotiroidinin ateroskleroz gelişimine katkıda bulunacak şekilde lipid metabolizması üzerindeki olumsuz etkileri gösterilmiştir. Subklinik hipotiroidi kardiyovasküler risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Bu durum serum TC seviyesi ile LDL-C seviyesinin artması ve HDL-C seviyesinin azalması ile bağlantılıdır (8,17,18).

Rotterdam çalışmasında (19), subklinik hipotiroidinin aort ateroskleroz ve myokard infarktüsü için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiş, bununla beraber 20 yıllık takibe dayalı Whickham araştırmasında subklinik hipotiroidi ile koroner arter hastalığı gelişimi arasında bir ilişki bulunamamıştır (20).

Hipotiroidi ile dislipidemi arasındaki ilişki çok iyi bilinmesine rağmen (21), subklinik hipotiroidili olgulardaki serum lipid düzeyleri hakkında çelişkili veriler yayınlanmaktadır.

Subklinik hipotiroidili olguların kolesterol seviyeleri hakkında farklı veriler elde edilen çalışmaların yanı sıra, bu hastalara replasman tedavisi verildikten sonraki lipid profilinde meydana gelen değişim hakkında da farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda replasman tedavisiyle hastalar ötiroid yapılırsa bile lipid profilinin değişmediği gösterilmişken (22,23), tersine replasman tedavisinin lipid profilini olumlu yönde etkilediğini gös-

teren çalışmalar da vardır (24,25). Biondi ve ark. (26), subklinik hipotiroidide 6 aylık levotiroksin replasman tedavisinden sonra sol ventrikül diyastolik disfonksiyonun düzelmesini göstermiştir.

Kalp, subklinik tiroid disfonksiyonunda tipik olan, tiroid hormonunun kan seviyelerinde meydana gelen minimal ama devamlı değişimlere duyarlıdır. Yani bu durum kompanse edilmiş bir biyokimyasal durum değildir ve kardiyovasküler olumsuz etkileri önlemek için zamanında tedavi edilmesi gerektiği rapor edilmiştir (27). Subklinik hipotiroidili hastalarda yapılan bir kantitatif taramada, levotiroksinle ötiroidi sağlanmasının hem TC hemde LDL-C'ü düşürdüğü, bu düşüşün tedavi öncesi kolesterol seviyeleri ve TSH konsantrasyonları daha yüksek olanlarda daha belirgin olduğu (28) ve levotiroksin tedavisinin aşkar ve subklinik hipotiroidili hastalarda lipoprotein-a ve homosistein seviyelerini de önemli ölçüde düşürdüğü tespit edilmiştir (29,30).

Subklinik hipotiroidinin, aşkar hipotiroidiye aşamalı olarak ilerlemesine neden olan risk faktörlerinin bilinmesi, tedavi verilmesi gereken hastaların belirlenmesi için gereklidir. Bu risk faktörleri; 60 yaş ve üzerinde olmak, kadın olmak, başlangıç TSH değerinin 10 mIU/L üzerinde olması ve tiroid antikor titrelerinin yükselmesi olarak belirlenmiştir (31-33). HDL-C artışı, LDL-C azalışı şeklinde olan olumlu etkinin TSH>10 mIU/L ve başlangıç LDL>155 mg/dL olan hastalarda daha belirgin olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak, mevcut veriler subklinik hipotiroidinin özellikle TSH'ın 10 mIU/L üzerinde olduğu durumlarda ya da altta yatan başka bir kardiyak veya metabolik hastalık olduğunda koroner arter hastalığı riski taşıdığı yönündedir (34).

Biz de bu amaçla yaptığımız çalışmada subklinik ve klinik hipotiroidi arasında lipid paneli testleri ve lipoprotein elektroforez sonuçları arasındaki ilişkiyi araştırdık. Her iki grupta "cut off" değerini aşan hasta sayılarını birbirine yakın bulur iken sonuçta subklinik

ve klinik hipotiroidili hastalarda hem lipid paneli hem de lipoprotein elektroforezi sonuçları arasında anlamlı bir fark bulunamaması, henüz hipotiroidi kliniğinin ortaya çıkmadığı subklinik hipotiroidizm evresinde de hiperlipidemi ve hiperkolesterolemiye bağlı risk faktörlerinin görülebileceği fikrini desteklemektedir.

Subklinik hipotiroidide replasman tedavisi aşikar hipotiroidi gelişimini engeller, hafif hipotiroidizm semptomlarında azalma sağlar. Bunun yanında lipid profili üzerine etkilerinden dolayı kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanan mortalite riskini azaltır. Bu gibi avantajlardan dolayı çalışmamızda subklinik hipotiroidide replasman tedavisine erken başlanmasının yararlı olabileceği sonucuna vardık.

KAYNAKLAR

1. Dilmann WH, Hypothyroidism: In Cecil Textbook of Medicine/Edited by Lee Goldman, J. Claude, Bennet, 21 th Edition, WB. Saunders Company, 2000; XVII (239): 1241-1244.
2. Bandyopadhyay SK, Basu AK, Pal SK, Roy P, Chakrabarti S, Pathak HS, et al. A study on dyslipidaemia in subclinical hypothyroidism. J Indian Med Assoc 2006; 104(11): 622-4,626.
3. Kim G, Davis TF. Hypothyroidism. In: Beser GM, Thorner MO, (eds) Comprehensive clinical endocrinology, Third Edition, Mosby. London, 2002; p: 145-149.
4. Sasaki S, Kawai K, Honjo Y, Nakamura H. Thyroid hormones and lipid metabolism Nippon Rinsho. 2006; 64(12): 2323-9.
5. Duntas LH. Thyroid disease and lipids. Thyroid 2002; 12(4): 287-93.
6. Tibaldi J, Barzel US. Thyroxine supplementation. Method for the prevention of clinical hypothyroidism. Am J Med 1985; 79(2): 241-4.
7. Cooper DS, Halpern R, Wood LC, Levin AA, Ridgway EC. L thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. Ann Intern Med 1984; 101: 18-24.
8. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med 2000; 160: 526-34.
9. Staub JJ, Althaus BU, Engler H, Ryff AS, Trabucco P, Marquardt K, et al. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotrophin, prolactin and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. Am J Med 1992; 92 (6): 631-42.
10. Muller B, Zulewski H, Huber P, Ratcliffe JG, Staub JJ. Impaired action of thyroid hormone associated with smoking in women with subclinical hypothyroidism. N Engl J Med 1995 12; 333(15): 964-9.
11. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: The Whickam Survey. Clin Endocrinol 1977; 7: 481-93.
12. Geul KW, van Sluisveld ILL, Grobbee DE, Docter R, de Bruyn AM, Hooykaas H, et al. The importance of thyroid microsomal antibodies in the development of elevated serum TSH in middle-aged women: Association with serum lipids. Clin Endocrinol 1993; 39: 275-80.
13. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SR, Sheppard MC. Circulating lipids and minor abnormalities of thyroid function. Clin Endocrinol (Oxf), 1992; 37: 411-4.
14. Rosenthal MJ, Hunt WC, Garry PJ, Goodwin JS. Thyroid failure in the elderly: microsomal antibodies discriminant for therapy. JAMA 1987; 258: 209 – 13.
15. Huber G, Mittrache C, Meier C, Guglielmetti M, Huber P, Staub JJ. Long-term study of subclinical hypothyroidism: spontaneous course and predictors of manifest hypothyroidism. Schweiz Med Wochenschr 1998; 128(48): 1902-5.
16. Oettgen P, Ginsburg G, Horowitz G, Pasternak RC. Frequency of hypothyroidism in adult with serum total cholesterol levels >200 mg/dl. Am J Cardiol 1994; 73: 955-7.
17. Ross DS Subclinical hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RU (eds) Werner and Ingbar's the thyroid, Eight Edition, Lippincott-Williams&Wilkins, New York, 2000; p:1001-1006.
18. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with thyroid failure:a quantitative review of the literature J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 2993-3001.
19. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: The Rotterdam study. Ann Intern Med 2000; 132: 270-8.
20. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: A twenty-year follow up of the Whickam Survey. Clin Endocrinol 1995; 43: 55-68.
21. Kinlaw WB. Atherosclerosis and the thyroid. Thyroid Today 1991; 14: 1-8.
22. Tzotzas T, Krassas GE, Kostantinidis T, Bougoulia M. Changes in lipoprotein(a) levels in overt and subclinical hypothyroidism before and during treatment. Thyroid 2000; 10: 803-8.

23. Al-Adsani H, Hoffer LJ, Silva JE. Resting energy expenditure insensitive to small dose changes in patients on chronic thyroid hormone replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1118-25.
24. Tanis BC, Westendorp GJ, Smelt HM. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies. *Clin Endocrinol (oxf)* 1996; 44: 643-9.
25. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2993-3001.
26. Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, Carella C, Panza N, Cittadini A, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2064-7.
27. Biondi B, Palmieri EA, Fazio S, Lombardi G, Fazio S. Effects of Subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med* 2002; 137 (11): 904-14.
28. Monzani F, Di Bello V, Caraccio N, Bertini A, Giorgi D, Giusti C, et al. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo- controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1110-5.
29. Kahaly GJ. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2000; 10: 665-79.
30. Althaus BU, Staub JJ, Ryff- De Leche A, Oberhansli A, Stahelin HB. LDL/HDL-changes in subclinical hypothyroidism: possible risk factors for coronary heart disease. *Clin Endocrinol (oxf)* 1988; 28: 157-63.
31. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC. Prevalence and follow-up abnormal TSH concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 34: 77-83.
32. Rosenthal MJ, Hunt WC, Garry PJ, Goodwin JS. Thyroid failure in the elderly: microsomal antibodies as discriminant for therapy. *JAMA* 1987; 258: 209-13.
33. Kabadi UM "subclinical hypothyroidism": natural course of the syndrome during a prolonged follow-up study. *Arch Intern Med* 1993; 153: 957-61.
34. Kahaly GJ. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2000; 10: 665-79.

Yazışma adresi:

Dr. Sema Akgün
Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Biyokimya Anabilim Dalı, Afyon
Tel : 0.272 213 01 16
E-posta: semaakgun@hotmail.com
