T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİLİ HASTALARDA LEVOTİROKSİN TEDAVİSİNİN KARDİYOVASKÜLER RİSK PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Mutlu ŞAHİN

Tez Yöneticisi

Prof. Dr. İlyas ÇAPOĞLU

Uzmanlık Tezi

ERZURUM- 2010

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER……..... i

ONAY…… ii

ÖZET……..iii

ABSTRACT……... iv

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ……...v

1. GİRİŞ VE AMAÇ…….. 1

2. GENEL BİLGİLER…….... 3

3. MATERYAL VE METOD……..... 26

4. BULGULAR……..... 33

5. TARTIŞMA……..... 37

6. SONUÇ VE ÖNERİLER……..... 46

7. KAYNAKLAR……..... 47

ONAY

“ Subklinik Hipotiroidili Hastalarda Levotiroksin Tedavisinin Kardiyovasküler Risk Parametreleri Üzerine Etkileri „ konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’nun 17.04.2009 tarihli 3 sayılı oturumunun 75 no’lu kararı ve Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu’nun 28.04.2009 tarihli 3 sayılı oturumunun 30 sayılı kararı ile başvuru sonrasında Prof. Dr. İlyas ÇAPOĞLU denetiminde Araştırma Görevlisi Dr. Mutlu ŞAHİN tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş ve onay verilmiştir.

ÖZET

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİLİ HASTALARDA LEVOTİROKSİN TEDAVİSİNİN KARDİYOVASKÜLER RİSK PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Bu çalışmada TSH seviyesi 4.2-10 μIU/mL arasında olan subklinik hipotiroidi (SKH)'li hastalarda levotiroksin (LT4) tedavisinin beden kitle indeksi (BKİ), sistolik ve diyastolik kan basıncı, total kolesterol (TK), LDL kolesterol (LDL-K), HDL kolesterol (HDL-K), trigliserid (TG), fibrinojen, homosistein, high sensitif CRP (HsCRP) gibi kardiyovasküler risk parametreleri üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmaya yaşları 18-80 arası olan 60 SKH'li hasta alındı. Hastalar iki gruba ayrıldı. Otuz hastaya tedavi verilmezken otuz hastaya tedavi verildi. Çalışma başında her iki gruptaki hastaların BKİ, sistolik ve diyastolik kan basıncı, TK, LDL-K, HDL-K, TG, fibrinojen, homosistein, HsCRP ölçümleri yapıldı. Tedavi grubundaki hastalara LT4 tedavisi başlandı ve TSH kontrollerine göre doz ayarlaması yapıldı. Her iki grupta da yapılan bütün ölçümler 6 ay sonra tekrarlandı. Her iki gruptaki hastalar demografik özellikler, diyabetli hasta sayısı, sigara kullanan hasta sayısı, beden kitle indeksi (BKİ), sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı açısından birbirine benzerdi. Her iki grupta SKH nedenine bakılmadı. Her iki gruptaki hastalardan çalışma başında elde edilen total kolesterol (TK), LDL-K, HDL-K, TG, fibrinojen ve HsCRP ölçümleri birbirine benzerdi. Homosistein seviyeleri ise kontrol grubu hastalarda daha yüksekti. Kontrol grubundaki hastalardan çalışma başında ve sonunda elde edilen veriler arasında farklılık olmadığı tespit edildi. Tedavi grubunda ise hastaların homosistein, fibrinojen ve TK seviyelerinin azaldığı, HDL-K seviyelerinin ise arttığı tespit edildi.

LT4 tedavisinin aterojenik lipid profili, fibrinojen ve homosistein değerlerinde düzelmeye neden olduğunu bulduk. Bu nedenle TSH seviyesi 4.2-10 μIU/mL arasında olan hastalarda değiştirilebilir kardiyovasküler risk faktörlerinin önlenmesi için LT4 tedavisinin gerekli olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Subklinik hipotiroidi, Levotiroksin tedavisi, Kardiyovasküler risk parametreleri.

ABSTRACT

THE EFFECTS OF LEVOTHYROXINE TREATMENT ON CARDIOVASCULAR RISK PARAMETERS IN PATIENTS WITH SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM

The aim of this study was to evaluate the effects of levothyroxine treatment on cardiovascular risk parameters such as body mass index (BMI), systolic and diastolic blood pressure, total cholesterol (TC), LDL cholesterol (LDL-C), HDL cholesterol (HDL-C), trigylceride (TG), fibrinogen, homocysteine, high sensitivity CRP (HsCRP) in patients with subclinical hypothyroidism (SCH) who have TSH level between 4.2 -10 μIU/mL.

Total 60 SCH patients aged 18-80 years were included in the study. The patients were randomized into two groups. Thirty patients were treated while thirty patients were not treated. At the beginning of the study, measurements of BMI, systolic and diastolic blood pressure, TC, LDL-C, HDL-C, TG, fibrinogen, homocysteine, HsCRP for each group were performed. LT4 treatment was applied to patients in treatment group and dosage was arranged according to TSH levels. All measurements conducted in each group were repeated after six months. Measurement results indicate that both groups of patients were similar in terms of demographic properties, diabetic, smoker patient ratio, BMI, systolic blood pressure and diastolic blood pressure. Cause of SCH was not investigated in both groups. Total cholesterol (TC), LDL-C, HDL-C, TG, fibrinogen and HsCRP measurements obtained from the patients in each groups at the beginning of the study were similar. Homocysteine levels were higher in patients of the control group. It was determined that there was no difference between data obtained from patients in the control group at the beginning and end of the study. In the treatment group, it was found that homocysteine, fibrinogen and TC levels decreased while HDL-C levels increased.

It was found that LT4 treatment was associated with improvement in atherogenic lipid profile, fibrinogen and homocysteine levels. Therefore, it is thought that LT4 treatment is necessary for prevention of modifiable cardiovascular risk factors in patients with 4.2 - 10 μIU/mL TSH level.

Key Words: Subclinical hypothyroidism, Levothyroxine treatment, Cardiovascular risk parameters.

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

BKİ : Beden kitle indeksi

CRP : C- reaktif protein

DAP : Dihidroksi aseton fosfat

DİT : Diiyodotirozin

HDL- K : HDL kolesterol

HPLC : High Pressure Likit Kromotografi

HsCRP : High sensitif C- reaktif protein

H2O2 : Hidrojen peroksit

İV : İntra venöz

KAH : Koroner arter hastalığı

LDL- K : LDL kolesterol

LPL : Lipoprotein lipaz

LT4 : Levotiroksin

Mİ : Miyokard infarktüsü

MİT : Monoiyodotirozin

NO **:** Nitrik oksit

PEG **:** Polietilen glikol

SKH **:** Subklinik hipotiroidi

ST3 **:** Serbest triiyodotironin

ST4 **:** Serbest tiroksin

SVR **:** Sistemik vasküler rezistans

TBG **:** Tiroksin bağlayan globulin

Tg **:** Tiroglobulin

TG **:** Trigliserid

TK **:** Total kolesterol

TPO **:** Tiroid Peroksidaz

TRH **:** Tiroid serbestleştirici hormon

TRAb **:** Tiroid reseptör antikorları

TSH **:** Tiroid stimulan hormon (Tirotropin)

T3 **:** Triiyodotirozin

T4 **:** Tiroksin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Subklinik hipotiroidi (SKH), serum serbest tiroksin (ST4) ve triiyodotironin (ST3) seviyelerinin normal, serum tirotropin (TSH) seviyesinin ise yüksek olduğu tiroid fonksiyon bozukluğudur (1). Genellikle asemptomatik olmasına rağmen hastaların % 30'unda hipotirodi ile ilişkili semptomlar olabilir (2). SKH hafif tiroid yetersizliği ile ilişkili semptomlara neden olabilmekle birlikte aşikar hipotiroidiye de ilerleyebilir. Aşikar hipotiroidinin erken ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda SKH'li hastalarda da kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı bildirilmektedir (3).

SKH ve ateroskleroz ilişkisini araştıran pek çok çalışmada, bu hastaların lipid metabolizmasında ateroskleroza eğilim oluşturan değişikliklerin olduğu ve levotiroksin (LT4) tedavisi ile bu değişikliklerin düzeldiği gözlenmiştir (4-12). Ancak SKH'li hastaların lipid profillerinin ötiroid kontrol gruplarından farklı olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (13-15). Bazı çalışmalarda ise LT4 tedavisine rağmen, hastaların lipid profillerinin değişmediği gösterilmiştir (16,17). Ateroskleroz gelişiminde bağımsız risk faktörü olarak rol aldıkları bilinen homosistein, high sensitif C-reaktif protein (HsCRP) ve fibrinojen seviyelerinin SKH'li hastalarda arttığını gösteren çalışmalar bildirilmektedir. Ancak bu çalışmalarda levotiroksin tedavisi ile bu parametrelerdeki değişiklikler beraber değerlendirilmemiştir (18-20). Bunun yanında SKH'li hastalarda homosistein, HsCRP ve fibrinojen için artışların olmadığını gösteren çalışma sonuçları da vardır (21-25).

SKH'li hastalarda global fibrinolitik kapasitenin azaldığı gösterilmiş ve bu hastalarda relatif hiperkoagulan durum olabileceği bildirilmiştir. SKH'li hastalarda endotel fonksiyonlarının, sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının bozulduğunu, karotis intima media kalınlığının arttığını gösteren çalışmalar da vardır. Bu çalışmalarda LT4 tedavisi ile endotel ve sol ventrikül fonksiyonlarının düzeldiği gösterilmiştir (26-30).

SKH'li hasta grubunun tedavisi ile mevcut semptomların düzeltilebileceği, aşikar hipotiroidi gelişiminin engellenebileceği ve kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrol altına alınarak kardiyovasküler nedenli morbidite ve mortalitenin azaltılabileceği düşünülebilir. Ancak ötiroidili kontrol gruplarında da benzer semptomların görülebilmesi, SKH'li hasta grubunun tedavisinin mortalite ve morbiditeye olumlu etkilerinin gösterildiği çalışmaların olmaması, tedavi edilenlerde düzenli takip gereksinimi tedavi karşıtı görüşlere neden olmuştur (31). Mevcut klavuzlarda TSH seviyesi 10 μIU/ml'nin üzerinde olan hastaların tedavisi önerilirken, TSH seviyesi 5-10 μIU/ml arasında olan hastalarda tedavi kararının bireyselleştirilmesi gerektiği savunulmaktadır (32-34).

Biz TSH seviyesi 4.2-10 μIU/ml arasında olan SKH'li hastaları tedavi alacaklar ve almayacaklar olarak iki gruba ayırmayı ve 6 aylık takip süresi sonunda her iki gruptaki hastalardan çalışma başlangıcında ve sonunda elde edilen kan basıncı, beden kitle indeksi (BKİ), total kolesterol (TK), LDL kolesterol (LDL-K), HDL kolesterol (HDL-K), trigliserid (TG), homosistein, HsCRP ve fibrinojen seviyeleri sonuçlarını karşılaştırmayı planladık.

TSH seviyesi 4.2-10 μIU/ml arasında olan SKH'li hastalarda LT4 tedavisinin kardiyovasküler risk parametreleri üzerine etkilerini değerlendirerek, çalışma kriterleri dışındaki hastalıklar hariç eşlik eden diğer hastalıklara bakılmaksızın kardiyovasküler sistem hastalıklardan primer korunma amacıyla rutin tedavilerinin gerekip gerekmediği sorusuna yanıt bulmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Embriyoloji

Tiroid bezi dil kökünde foramen cecum bölgesinden köken alır. Embriyolojik olarak primitif mide barsak sistemiminin bir uzantısıdır (35).

Gebeliğin 7. haftasından itibaren tiroidin folliküler yapısı gelişmeye başlar ve yaklaşık 16. haftada tamamlanır. Erişkinlerde tiroid bezi fonksiyonları, büyük oranda hipotalamus-hipofiz-tiroid eksenindeki etkileşimlere bağlıdır. İntrauterin hayatta her üç organ başlangıçta birbirlerinden bağımsız gelişir. Daha sonra bu üç sistemin birbirleri ile olan ilişkileri başlar ve eksenin tam olgunlaşması doğumdan sonraki ilk iki ay içinde tamamlanır (36).

2.2. Anatomi

Normal erişkin tiroid bezi açık kahverengi renkte, sert, 15-20 gr ağırlığındadır. Ortada isthmusla birleşen iki lateral lobdan oluşur. Lateral loblar trakeanın iki yanında, önde yer alır. Süperiorunda tiroid kartilajı, lateralinde karotis kılıfı ve sternokleidomastoid kası, anteriorunda strep kaslar (sternotiroid ve sternohiyoid) bulunur. Arka medialde, özefagus ve trakea tarafından sınırlanmıştır. İnsanların %80'inde istmustan yukarıya doğru uzanan piramidal lob bulunur. Tiroid bezinin stromasını oluşturan iki taraflı ve ortada septası olan konnektif doku kapsülü vardır. Bu, tiroidin gerçek kapsülüdür. Gerçek kapsülün dışında, pretrakeal fasyadan uzanmış ve iyi gelişmiş bir fasya tabakası vardır (35,37).

İki çift arter (superior ve inferior tiroid arteri) ve bazen tiroidea ima arteri tiroidi besler. Tiroidin venleri, bezin içinde ve yüzeyinde pleksus oluşturur. Pleksus üç çift ven ile drene olur. Superior tiroid ven aynı adlı artere yandaşlık eder. Vena tiroidea media tiroid bezinin yan yüzeyinden (2/3 anteroposterior) çıkar. İnferior tiroid ven en geniş olanıdır. Tiroidin innervasyonu; otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik dalları tarafından sağlanır. Tiroid bezi ile rekürren laringeal sinir arasında sıkı bir ilişki vardır. Rekürren laringeal sinir, larinksin intrinsik kaslarının innervasyonunu sağlar ve eğer bir taraf hasar görürse aynı taraf vokal kord paralizisine neden olur (37).

2.3. Histoloji

Tiroidin parankimini oluşturan folliküllerde, kolloid lümenle ilişkide olan follikülер hücreler (A hücreleri) ile bazal membranla ilişkide olan C hücreleri yer alır. Follikül yapısında bulunabilen üçüncü hücre grubu az sayıda görülen Hürthle hücreleri (B hücreleri) olup fonksiyonları tam olarak bilinmemektedir. A hücresi normal follikül hücresi olup tiroid hormonlarının (T3, T4) yapım ve salınmasından sorumludur ve TSH etkisi altındadır. Histolojik olarak sitoplazması soluk asidofilik boyanma özelliği gösterir. Mitokondri sayısı B hücrelerine göre daha azdır. B hücreleri, A hücrelerine göre yoğun granüler asidofilik sitoplazma içerdiğinden oksifilik hücre adını alır. Bu hücreye Askanazy hücresi, onkosit veya Hürthle hücresi adları da verilmektedir. B hücresinin en önemli özelliklerinden birisi çok miktarda serotonin depolamasıdır. Yine TSH reseptörü içeren bu hücrenin Tg sentezi de yapabilmesine karşın fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. C hücresi, esas olarak tirokalsitonin hormonunun yapım ve salınmasından sorumludur ve TSH'nın kontrolünde değildir (38).

2.4. Fizyoloji

Tiroid hormonunun yapımı için gerekli ilk madde iyottur. Günlük iyot gereksinimi 100- 200 μg arasında değişir. İyot azlığında nodüler guatr, hipotiroidizm ortaya çıkabilir. İyot fazlalığında otoimmün tiroit hastalıkları (Graves ve Hashimoto) gelişebilir. İnorganik iyot gastrointestinal sistemden hızlıca absorbe edilerek tiroitten gelen iyodürle beraber, ekstrasellüler iyodür havuzuna girer. Bazal membrandan aktif transportla tirositlere geçen iyodür, apikal membranda tiroid peroksidaz (TPO) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) aracılığı ile organik iyot haline geçerek tiroglobulinlere bağlanır. Böylece monoiyodotirozin (MİT) ve diiyodotirozin (DİT) oluşur. İki DİT birleşerek T4, bir DİT ve bir MİT birleşerek T3 ortaya çıkar. Bu reaksiyon da TPO ve H_2O_2 rol oynar. Tiroglobuline bağlı bu hormonlar ve iyodotirozinler follikül lümeninde, kolloid içinde depo edilir. Periferde hormon gereksinimi olduğunda, Tg-hormon kompleksi kolloid damlaları ile beraber endositoz yoluyla alınır ve lizozomlara gelir. Lizozomal hidroliz ile tiroglobulin, T3 ve T4'ten ayrılır ve T3-T4 bazal membran yoluyla dolaşıma katılır. Tiroglobulinden ayrılan iyodotirozinler deiyodine olarak hormon yapımı için tekrar döngüye girerler. Dolaşımdaki tiroid hormonları tiroksin bağlayan globulin (TBG), tiroksin bağlayan prealbumin ve albumine bağlanarak taşınır.

Metabolik aktiviteden serbest T3 sorumludur. Periferdeki T3'ün çoğu T4'ten deiyodinasyon yoluyla oluşur. T4'ün yarı ömrü ortalama 7 gün, T3'ün ise 1- 3 gündür. TSH hipofizin anteromedial bölgesinden pulsatil olarak diurnal varyasyon ile salgılanır. Tiroid stimulan hormonun yapım ve salınması; hem hipotalamustan salgılanan TRH'nın, hem de periferde dolaşan tiroid hormonlarının etkisi altındadır. TRH salınması tiroid hormonlarının negatif feed back kontrolündedir. Hipotalamus-hipofiz-tiroid ekseni dışındaki değişkenler de tiroid hormonlarının düzenlenmesini etkiler. Gebelikte ve mol hidatiformda olduğu gibi hCG (human chorionic gonadotropin) tiroid hormon yapımını uyarabilir. Tiroid hormon düzenlenmesinde rol oynayan diğer faktörler, tiroid dışı hastalıklar, açlık, çevre ısı değişimleri, yaş, yükseklik, egzersiz, farmakolojik ajanlar (perklorat, perteknetat, tiyosiyanat, tiyonamid, salisilat, β-adrenerjik bloker, antiaritmik, antiepileptik ve anti tüberküloz ilaçlar) olarak sıralanabilir (39).

2.5. Tiroid Hormonlarının Etkileri

Hedef hücreye gelen tiroid hormonları, genellikle pasif diffüzyonla membrandan geçer. Ancak hücre membranında bulunan T3 reseptörleri aracılığıyla aktif transportla da geçtiği gösterilmiştir. Sitoplazmaya girdikten sonra nükleuslardaki tiroid hormon reseptörlerine (TR) bağlanarak etki gösterirler (40).

Tiroid hormonu, oksijen tüketimini ve ısı üretimini büyük olasılıkla Na-K ATPaz üzerinden arttırmaktadır. Hipertiroidili hastalarda hiperadrenerjik durumdaki hastalara benzer klinik semptomlar gözlenirken, hipotiriodinin semptomları ise azalmış sempatik tonusu düşündürür. Tiroid hormonları, solunum merkezinde hipoksi ve hiperkapniye karşı fizyolojik yanıtın devamlılığını sağlarlar. Yüksek tiroid hormon konsantrasyonlarında artmış oksijen ihtiyacını karşılamak amacı ile eritropoez artar. Artmış hormon düzeylerinde motilite de artarken, azalmış hormon düzeylerinin motilite üzerine etkisi tam tersidir. Tiroid hormonları, kalsiyumun intestinal absorbsiyonunu azaltırken, idrar ve feçesle atılımını hızlandırır. Kemikte bir yandan osteoblastik aktiviteyi arttırırken, diğer yandan kemik rezorbsiyonunda artışa neden olur. Ancak osteoblastik aktivite, rezorbsiyon hızını geçemez. Bu nedenle uzun süre tiroid hormon fazlalığı ile seyreden durumlarda kemikte demineralizasyon gelişir. Hipertiroidide kas

dokusunda kayıp, hareketlerinde hızlanma olur. Fetal dönemde oluşan hipotiriodi, nörolojik sistemin gelişimi için tiroid hormonu gerekli olduğundan mental retardasyona yol açabilir. Hepatik glukoneogenez, glikojenolizis ve intestinal glukoz emilimi tiroid hormonları etkisi ile artar. Lipolizde artış olur (41).

Tiroid hormonu verilmesinin ilk etkilerinden biri periferik vasküler dirençte düşmedir. Düşük vasküler direnç diastolik kan basıncını azaltır ve kardiak debiyi arttırır. Yüksek debi perifere oksijen sunumunu arttırarak, artmış bazal metabolizma hızını ve artmış oksijen tüketimini destekler. T3 ayrıca total kan hacmini de arttırır. Hipotiroidili hastalarda düşük kardiak debi, azalmış atım hacmi, azalmış intravasküler hacim, artmış vasküler direnç, artmış dolaşım zamanı ve uzamış diyastolik gevşeme zamanı gözlenir. Hipertiroidisi olan hastalarda tam tersi özellikler gözlemlenmektedir. Hipertiroidik hastalarda kalpte de hipertrofi gözlenmektedir. Tiroid hormonunun kardiak protein sentezini arttırması hipertiroidik hastalardaki kardiak hipertrofinin bir nedeni olarak düşünülmektedir (42).

2.6. Tiroid Bezi Hastalıkları

2.6.1. Multinodüler Guatr

Tiroidin herhangi bir nedenle büyümesine guatr denir. Multinodüler guatr tiroidin birçok alanında olan nodüllerle büyümesine verilen bir isimdir. Multinodüler guatrlarda, kötü kozmetik görünüm, hava yolu tıkanıklığı, malignite şüphesi varsa cerrahi tedavi önerilmektedir. Baş ve boyuna radyasyon almış veya ailede tiroid kanseri öyküsü olan multinodüler guatrlı hastalarda da cerrahi tedavi endikedir. Küçük asemptomatik multinodüler guatrlarda, ultrasonografi ile izlem yapılabilir. Büyüyen nodüller, ince iğne aspirasyon biyopsisi ile malignite gelişimi açısından takip edilirler (43).

2.6.2. Toksik Nodüler Guatr

Toksik nodüler guatr, diğer adıyla ‘Plummer’ hastalığı; bir veya daha fazla tiroid nodülünün TSH’den bağımsız olarak fazla miktarda iyot tutması, tiroid hormonu sentezlemesi ve salgılamasıdır. Hipertiroidizm, genellikle Graves’ten daha hafiftir ve oftalmopati, pretibial miksödem gibi tiroid dışı bulgular yoktur. Tiroid otoantikorlarının bulunmaması Graves’ den

ayrımına yardımcı olur. İyodidlerin (örn; intravenöz kontrast madde) verilmesiyle iyoda bağlı hipertiroidizm (Jod- Basedow fenomeni) ortaya çıkabilir. Antitiroid ilaçlar ve beta blokerler ile tedavi semptomları ortadan kaldırır. İyot tutulumu az olduğundan radyoaktif iyot tedavisi, Graves'teki kadar etkili değildir. Tercih edilen tedavi şekli cerrahidir (44).

2.6.3. Toksik Diffüz Guatr

Graves hastalığı ya da toksik diffüz guatr, en sık rastlanan tirotoksikoz tipidir. Graves hastalığı, tiroid folikül hücrelerindeki TSH reseptörlerine karşı tiroidi uyaran antikor ve immunglobülinlerin olduğu bir otoimmun hastalıktır. Antikor bağlanması, reseptörleri uyarır ve klinik tabloyu ortaya çıkaran tiroid hormon salınımı gerçekleşir. Geniş bir grup antikorun bu hastalığı ortaya çıkardığı saptanmıştır. Günümüzde bu antikorların tümüne birden tiroid reseptör antikorları (TRAb) denilmektedir (44,45).

Graves hastalığının klasik triadı; guatr, tirotoksikoz ve oftalmopatidir. Bu bulgular, tek başına veya birlikte olabilir. Guatr, genelde diffüz, büyük ve düzgündür. Onikoliz veya tiroid akropatisi, saç dökülmesi, pretibial miksödem (%3-5) ve jinekomasti görülebilir. Egzoftalmi, tirotoksikozla birlikte ya da tirotoksikoz olmaksızın tek başına görülebilir. Tanıda yüksek ST4 ve ST3 değerleri ile baskılanmış TSH düzeyi aranmalıdır. Radyoaktif iyot uptake testi yüksektir. Graves hastalığında üç tedavi vardır. Antitiroit ilaçlarla medikal tedavi, radyoaktif İ-131 tedavisi ve subtotal ya da total tiroidektomi. Toksik diffüz guatr, multinodüler guatr ve toksik nodüler guatr hastalıklarının her üçü de hipertiroidili tirotoksikoz ile seyreder (45).

2.6.4. Tiroiditler

Tiroid glandının enfeksiyöz ya da non-enfeksiyöz inflamasyonudur. Tiroiditler hastalığın başlangıç hızına, semptom ve bulguların şiddeti ve süresine göre akut (bakteriyel tiroidit), subakut (de quervain tiroiditi, sessiz tiroidit) ve kronik (hashimoto tiroiditi, riedel struma) tiroiditler olarak 3 ana grup altında sınıflandırılırlar. Hipertiroidizmsiz tirotoksikoz, hipotiroidi ve ötiroid olarak seyredebilirler. Radyoaktif iyot uptake testi düşüktür. Tiroiditlerde tedavi medikaldir. Hashimoto tiroiditinde, bası semptomu ya da malignite şüphesi varsa cerrahi tedavi endikedir. Riedel tiroiditinde bası semptomlarını ortadan kaldırmak için istmektomi yapılabilir (46).

2.6.5. Tiroid Nodülleri

Tiroid nodülleri, tiroid bezi içinde oluşan ve bezin normal dokusuna benzemeyen leblebi veya ceviz büyüklüğünde olabilen anormal dokulardır. Çoğunlukla tesadüfen saptanırlar. Hastaların çoğunda herhangi bir şikayet yoktur. Boyunda şişkinlik, kanama olursa ağrı oluşabilir. Çok büyükse baskı yaparak nefes darlığı ve yemek yeme de sıkıntı yapabilir. Tiroid nodülleri hasta yutkunduğu zaman hareket ederler. Nodülü bulunan hastaların çoğu ötiroittir. Tiroid ultrasonografisi nodülün yapısı hakkında bilgi verir. Ancak benign ve malign ayırımı yapılamaz. Tiroid sintigrafisi, TSH düzeyi düşük olan hastalarda yapılır. Buna göre nodüller soğuk, sıcak ve ılık nodül olarak 3'e ayrılır. Tiroid ince iğne aspirasyonu, nodüllerin natürünü belirlemede altın standarttır. Bütün nodüllerde malignite görülme ihtimali olduğundan nodüler guatrlı tüm hastalara tiroid ince iğne aspirasyonu uygulanmalıdır. Nodülün 4 cm'den büyük, sert, fiske, tek olması ve vokal kord paralizisinin bulunması malignite için önemli değişikliklerdir. Biyopsi patoloji sonucunda malign ve şüpheli lezyonlar cerrahiye verilir. Yetersiz gelirse biyopsi tekrarlanır. Benign ise laboratuar testleri ile uzun dönem takip, görüntüleme yöntemleri, tekrar biyopsi alınması ve gerekirse levotiroksin ile supresyon tedavisi uygulanır (47,48).

2.6.6. Tiroit Bezinin Selim Tümörleri

Kolloid adenomlar, multinodüler guatr lezyonlarına benzerler, malignite potansiyeli taşımazlar. Folliküler adenomlar, iyi sınırlı soliter lezyonlar olup genellikle kapsüllüdür. Hürthle hücreli adenomların malignite potansiyellerini saptamak zor olduğundan neoplazm olarak adlandırılan patolojik terim kullanılır (49).

2.6.7. Tiroid Bezinin Malign Tümörleri

Tüm kanserlerin %1'inden azdır. Tüm kanser ölümlerinin ise %0,5'ini oluşturmaktadır. Kadınlarda erkeklere oranla üç kat fazladır. Tiroid karsinomlarında klinik bulgular kanser türüne ve hastalara göre oldukça geniş bir alanda farklılık gösterir. Klinik belirtiler disfaji, ses kısıklığı, Horner sendromu olabilmekle birlikte esas olarak papiller ve folliküler karsinomların %70'i, medüller karsinomların %50'si asemptomatik seyreder. Folliküler, papiller ve Hürthle hücreli karsinomlar primitif dokulardan kaynaklanırlar. Medüller karsinomlar nöral krestten kaynaklanırlar.

Anaplastik tip tiroit karsinomunda ise ortalama yaşam beklentisi 1 yıldır. Radyoaktiviteye maruz kalma öyküsü olanlarda özellikle tiroid papiller kanserde artma eğilimi gözlenmiştir. Lenfoma, skuamöz hücreli karsinom, mukoepidermoid karsinom ve müsinöz karsinom tiroid bezinin nadir görülen malign tümörleridir (50).

2.7. Hipotiroidizm

2.7.1. Tanımı

Tiroid hormonlarının yetersiz salgılanması sonucunda gelişen klinik tabloya hipotiroidizm adı verilir (51). Hipotiroidizm, en sık rastlanan patolojik hormon yetmezliğidir. Sıklıkla tiroid bezinde yetersizlik sonucu oluşur. Hastalık asemptomatikten, multisistem organ yetmezliğine kadar çok değişik bir klinik gösterir (52).

2.7.2. Epidemiyoloji

Hipotiroidizm çok yaygın bir hastalıktır. Popülasyonda hipotiroidizm prevelansını belirlemek için serum tirotropin seviyesi kullanılır. Hipotiroidizm kadınlarda erkeklerden daha sık ortaya çıkmakta ve yaş ile sıklığı artmaktadır. Tüm yaşlarda her iki cinste de primer hipotiroidizmin sıklığı sekonder hipotiroidizmden çok daha fazladır. Aşikar hipotiroidizm prevelansı %0.1 ile %2 arasında değişkenlik göstermektedir. Spontan oluşan hipotiroidizmin sıklığı ise %1 ile %2 arasındadır ve yaşlı kadınlarda erkeklerden 10 kat daha fazla görülür (53).

2.7.3. Etiyoloji

Hipotiroidizm, primer ya da santral olabilir. Primer hipotiroidizmde defekt tiroid bezindedir ve tiroid hormonlarınının sekresyonunda ve sentezinde azalma olur. Primer hipotiroidizmin en sık nedeni kronik otoimmün tiroiddittir (Haşhimoto hastalığı). Diğer sebepler arasında; tiroiditler, tiroid bezinin cerrahi olarak çıkarılması, radyoaktif iyot ile tiroid bezinin ablasyonu, dışardan radyasyona maruz kalma, lenfoma gibi tümörler, lityum ve interferon gibi ilaçların kullanımı bulunur. Ayrıca, tiroid hormon sentezindeki kusurlar da hipotiroidizm sebebi olabilir. İyot eksikliği veya aşırılığı, tiroid hormon

salgılanmasının kalıtımsal kusurları, amiodoran ve lityum gibi farmakolojik maddeler, daha nadir sebepler olarak sarkoidoz, amiloidoz ve hemokromatoz sayılabilir (54).

Santral hipotiroidizm, hipotalamus-hipofiz aksında hasar sonucu oluşur. Klasik olarak santral hipotiroidizm hipofiz bezi defektinden kaynaklanıyorsa sekonder, hipotalamus defektinden kaynaklanıyorsa tersiyer olarak ikiye ayrılır. Hipofiz tümörü, hipofiz metastazı, hipofiz kanaması, hipofiz nekrozu ve anevrizması, cerrahi ve travma, infiltratif hastalıklar, enfeksiyöz hastalıklar, kronik lenfositik hipofizitis, diğer beyin tümörleri, konjenital anormallikler, TRH ve TSH defekti santral hipotiroidizm sebepleri arasındadır (52,54).

2.7.4. Klinik Özellikleri

Hipotiroidizm genellikle yavaşlayan fiziksel ve mental aktiviteyle kendini gösterir, fakat asemptomatikte olabilir. Hastalığın ilk dönemlerinde semptom ve bulgular güçlükle fark edilir ve hem spesifik hem de sensitif değildir. Hastalığın semptomları hipotiroidizmin süresine ve şiddetine bağlıdır (52,54).

2.7.4.1. Semptomlar

- Yorgunluk, enerji azlığı, letarji
- Sıvı retansiyonuna bağlı kilo alımı
- Kuru cilt ve soğuk intoleransı
- Saçlarda kalınlaşma ve dökülme
- Ses kısıklığı
- Reflekslerde azalma
- Ataksi
- Kabızlık
- Hafıza ve mental zayıflık
- Konsantrasyon güçlüğü
- Depresyon
- Düzensiz veya şiddetli mens ve infertilite
- Myalji
- Miksödem

• Kaslarda ağrı, eklem ağrıları, ekstremitelerde güçsüzlük
• Bulanık görme (55)

2.7.4.2. Bulgular

• Hipotermi
• Kilo alımı
• Konuşmada ve hareketlerde yavaşlama
• Kuru cilt
• Sarılık
• Solukluk
• Kaba, kırılgan saçlar
• Saçlarda, aksiler ve pubik bögede dökülme
• Peri orbital şişlik
• Makroglossi
• Guatr
• Sistolik kan basıncında azalma ve diastolik kan basıncında artma
• Bradikardi
• Perikardial efüzyon
• Hiporefleksi, kas gevşemesinde azalma, ataksi (55).

Ayrıca hipotiroidizm anemi, dilüsyonel hiponatremi, hiperlipidemi ve reversibl kreatinin artması gibi metabolik anormalliklerle ilişkilidir (55).

2.7.5. Teşhis

Hipotiroidizm tanısını koymada en değerli test TSH seviyesinin ölçülmesidir**.** Primer hipotiroidi teşhisini kanıtlamak için daima primer test olarak TSH ölçümü kullanılmalıdır. Bu teste ilave olarak takiben ST4, tiroid otoantikor, antitiroid peroksidaz ve antitiroglobülin otoantikor kullanılabilir. Primer hipotiroidizm tanısında TSH yüksekliği en önemli laboratuar bulgusudur. TSH yüksekliği ile birlikte ST4 ve ST3 düşük beklenir. Tiroid otoantikorlarının (antimikrozomal veya anti-TPO antikor) ve antitiroglobülin değerlendirilmesi hipotiroidizmin etyolojisinde veya hipotirodizmin geleceğini önceden tahminde faydalı olur. Subklinik hipotiroidizmde TSH yüksekliği

varken, ST4 normal olur. Hastalarda hipotalamus ve hipofiz disfonksiyonu varsa ST4 seviyesinin düşüklüğüyle ilgili olarak TSH seviyesi artmaz. Bu hastalarda TSH düşük veya normaldir. Sekonder ve tersiyer hipotiroidizm ayrımında TRH stimulasyon testine bakılır. Sekonder olanda teste yanıt yokken, tersiyer formda geç yanıt elde edilir. Ultrasonografi boyun ve tiroid bezindeki nodülleri ve infiltratif hastalığı tespit etmede kullanılabilir. Radyoaktif iyot alımı ve tiroid scanning hipotiroidizmde kullanılmaz çünkü bu testlerle hipofonksiyonel bezle alakalı çok az bilgi sağlanabilir (56).

2.7.6. Ayırıcı Tanı

Kronik tiroiditli bir hastanın tiroid bezi atrofiktir, büyümüş veya normal boyutlarda olabilir. Tiroid otoantikorları otoimmün tiroiditte (haşhimoto hastalığı) %95 pozitiftir ve yüksek titreler bu hastalığın teşhisinin konulmasında önemlidir. SKH'li hastalarda yüksek bir TSH seviyesiyle bağlantılı olarak normal ST3 ve ST4 saptanabilir. Klinik veya aşikar hipotiroidizimli hastalar ST4' de azalma ve TSH seviyesinde artma gösterir (56).

Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar (55,56).

- Anovulasyon
- Otoimmün tiroid hastalığı ve hamilelik
- Kronik Yorgunluk sendromu
- Depresyon
- Dismenore
- Erektil Disfonksiyon
- Fibromyalji Sendromu
- Guatr
- Non toksik Guatr
- İnfertilite
- Menapoz
- Obesite
- Perikardial efüzyon

2.7.7. Miksödem Koması

Hipotiroidizmi olan bir hastada soğuk, travma, enfeksiyon gibi bir faktörün provake etmesi sonucunda bütün semptomların abartılı olması, bilinç bozukluğu ve hipotermi ile karakterize bir tablodur (55).

2.7.8. Tedavi

Hipotiroidizimde amaç klinik ilerlemeyi engellemek ve metabolik bozukluğun düzelmesi için gerekli olan kan TSH ve serbest T4 seviyesini elde etmektir. Tedavide tiroid hormon desteği verilir veya endojen üretim sağlanır. Genellikle hipotirodizmde günlük levotiroksin (LT4) dozu ile yeterli tedavi sağlanır. Klinik fayda 3-5 günde başlar ve 4-6 haftada seviye kapanır. Replasman tedavisinde doz hastanın yaş ve sağlık durumuna göre ayarlanmalıdır. Yaşlı hastalar veya iskemik kalp hastalığı olanlarda ilaç miktarı yavaş yavaş arttırılmalı, 4-6 haftadan kısa sürelerde arttırılmamalıdır. Doz stabilizasyonundan sonra hastalar yılda bir kez klinik olarak değerlendirilmeli ve TSH seviyesi ölçülmelidir. Hastalarda tedavinin yan etkisi sonucu oluşabilecek semptom ve bulgular denetlenmelidir (taşikardi, çarpıntı, sinirlilik, başağrısı, aşırı yorgunluk, heyecanlılık, uykusuzluk, tremor ve anjina). Santral hipotiroidizmde LT4 tedavisine mutlaka steroidler de ilave edilir (56).

Hipotiroidizm hamilelerde preeklampsi, anemi, doğum sonrası kanama, kardiyak ventriküler disfonksiyon, spontan düşük, düşük doğum ağırlığı ve fetal mortaliteyle alakalıdır. Hamileliğin 1. ve 2. trimesterında tedavi dozunun artırılması gerekir. Önceden tanısı olan hastaların serum TSH düzeyleri hamileliğin 1. trimesterinde 3-4 haftada bir kez daha sonraki dönemlerde 6 haftada bir kez ölçülmelidir. TSH ve ST4 seviyesi her doz ayarlamasından sonra her 3-4 haftada bir ölçülmelidir (57).

Miksödem komasında en etkili yaklaşım intravenöz (İV) LT4 bir kerede 4 mcg/kg dan vücut ağırlığına göre vermek veya aşağı yukarı 200-250 mcg tek doz bolus tarzında veya bölünmüş dozlarda vermektir. Gelişebilecek kardiyak hastalıkları için takiben 24 saat sonra 100 mcg ve sonrasında günlük 50 mcg İV veya oral glikokortikoid verilmelidir. İV triioidotironin kullanımı tartışma konusudur. LT3 başlangıçta 10 mcg İV bolus ve her 8-12 saatte hasta oral olarak T4 tedavisini alana kadar tekrar edilerek

verilebilir. İlerlemiş yaş yüksek doz T4 tedavisi ve kardiyak komplikasyonlar mortaliteyle çok yüksek oranda ilişkilidir (58). Hipotiroidizmde nadiren cerrahiye ihtiyaç duyulur. Cerrahi endikasyon trakeaözefagial fonksiyonları etkileyecek düzeyde büyük bir guatr varsa endikedir (56,58).

2.8. Subklinik Hipotiroidi (SKH)

2.8.1. Tanımı

SKH, serum serbest tiroksin (ST4) ve triiyodotironin (ST3) seviyelerinin normal, serum tirotropin (TSH) seviyesinin ise yüksek olduğu, tedavisi üzerinde henüz kesin kriterler konulmamış en sık görülen tiroid fonksiyon bozukluğudur (1,2).

Subklinik hipotiroidi olgularında ya hiç klinik belirti yoktur veya çok az klinik belirti vardır. Genellikle asemptomatik olmasına rağmen hastaların bazılarında hafif tiroid fonksiyon yetersizliğinden kaynaklanan belirtiler vardır. En sık görülen tiroid fonksiyon bozukluğu olan SKH'i tanımlamak için asemptomatik hipotiroidi, kompanse hipotiroidi, preklinik hipotiroidi ve hafif hipotiroidi terimleri de kullanılmaktadır (59,60).

2.8.2. SKH Prevalansı

SKH en sık görülen tiroid fonksiyon bozukluğudur. Pek çok toplum çalışmasında genel populasyondaki sıklığı %4-10 arasında bulunan yaygın bir bozukluktur (1,2). Görülme sıklığı taranan populasyonun demografik yapısına, özellikle cinsiyet ve yaşa bağlı olarak değişmektedir. Mevcut çalışmalarda hastalığın kadınlarda daha sık görüldüğü ve prevalansın yaşla birlikte arttığı tespit edilmiştir. Kadınlarda sıklığı %7.5 ve erkeklerde ise %2.8 olarak belirlenmiştir. Genel populasyondaki sıklığı %4-10 arasında değişmekteyken, yaşla birlikte sıklığı dramatik olarak artmaktadır. Bu oran 60 yaş üstü kadınlarda % 20 ye ulaşmaktadır. Ancak daha ileri yaşlarda subklinik hipotiroidinin azaldığı ve 80 yaş üzeri kadınlarda %6.2'ye indiği belirtilmektedir (13).

2.8.3. SKH Etiyolojisi

SKH'nin etiyolojisi aşikar hipotiroidinin etiyolojisi ile benzerdir. Dünyada en sık karşılaşılan Subklinik hipotiroidi nedeni iyot eksikliğidir. Yeterli iyot alımı durumunda ise Haşhimoto tiroiditi, tiroid cerrahisi, tiroid ablasyon tedavisi, boyun bölgesine eksternal radyoterapi, tiroid infiltrasyonu (riedel's tiroiditi, primer tiroid lenfoma, amiloidoz, sarkoidoz), TSH reseptör gen mutasyonu ve ilaçlar (lityum, amiodarone, aminoglutetimid, sulfonilüre ve interferon alfa) SKH'ye sebep olabilir. SKH'nin etiyolojisinde yer alan durumlar Tablo 1'de gösterilmiştir (53).

Tablo 1. Subklinik hipotiroidinin etiyolojisi

1) **Hafif asemptomatik tiroid yetmezliği**
- Kronik otoimmun tiroidit
- Boyun bölgesine eksternal radyoterapi
- Diğer nedenler

2) **Ötiroid varyantlar**
- TSH referans aralığı dışında kalan %2.5'lik sağlıklı toplum

3) **Geçici TSH yüksekliği**
- Tiroid dışı nedenler (Ötiroid sendrom)
- Amiodarone, lityumlu ve iyotlu maddelerle karşılaşma
- Postpartum ve lenfositik tiroidit
- De Quervain tiroidi
- Pulsatil sirkadian TSH sekresyonu

4) **Yetersiz tedavi edilmiş klinik hipotiroidi**
- L- tiroksin tedavisinin yetersiz kalması

5) **Fazla tedavi edilmiş klinik hipertiroidi**
- Propycil tedavisi
- Tiroidektomi
- Radyoaktif iyot ablasyonu

2.8.4. SKH Ayırıcı Tanısı

Tiroid dışı hastalığın iyileşme dönemi, aşikar hipotiroidinin yetersiz tedavisi, TSH salgılayan pitüiter adenom, tiroid hormonu rezistans sendromu, TSH heterofilik antikorlarına bağlı TSH yüksekliği, rekombinant insan TSH enjeksiyonları izole TSH fazlalığına neden olabiliriler. Aynı zamanda primer adrenal yetmezlik, kronik böbrek yetmezliği, metoklopramid veya domperidon tedavisi ile postpartum tiroidit ve subakut granülamatoz tiroiditin iyileşme dönemleri de izole TSH yüksekliğine neden olabildiklerinden ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdırlar (59,61).

2.8.5. SKH Klinik Sonuçları

a. Hafif tiroid yetersizliği

Genellikle asemptomatiktir, ancak hastaların %30'unda tiroid hormon yetersizliğini düşündürecek bulgular olabilir (1). Yirmibeş bin kişiyi kapsayan Colorado çalışmasında artan serum TSH oranının %9.5 olduğu görülmüş. Bu araştırmada TSH seviyesi 5-10 μIU/ml arasında olan SKH'li hastalarda sistemik hipotiroidi ile ilişkili semtomların sıklığı değerlendirilmiş ve hastaların % 28'inde cilt kuruması, % 24'ünde hafızada zayıflama, % 22'sinde düşünce yavaşlaması, % 22'sinde kas güçsüzlüğü, % 18'inde halsizlik, % 17'sinde kas krampları, %15'inde soğuk intoleransı, % 12'sinde gözlerde şişlik, % 8'inde kabızlık ve % 7'sinde ses kabalaşması yakınmalarının olduğu tespit edilmiştir (2).

b. Aşikar hipotiroidiye progresyon

Tiroid yetersizliği dört evreye ayrılabilir:

Evre a; En erken evre olup, normal ST4 ve TRH'ya abartılı yüksek TSH cevabı veren, normalin üst sınırında TSH mevcuttur.

Evre b; TSH 5-10 μIU/ml arasındadır (tespit edilen SKH vakalarının %55-85'i bu evrededir).

Evre c; TSH 10 μIU/ml nin üzerindedir.

Evre d; Aşikar hipotiroidinin geliştiği dönemdir (14,31).

Subklinik hipotiroidi, aşikar hipotiroidinin gelişimine neden olan tiroid rahatsızlığının ilk adımını oluşturur. Subklinik hipotiroidili hastaların yılda yaklaşık %3-18'i klinik hipotiroidiye ilerler. SKH'nın aşikar hipotiroidiye progresyonunu öngeren risk faktörleri vardır. Bu risk faktörleri; 60 yaş ve üzerinde olmak, kadın cinsiyet, gebelik, başlangıç TSH değerinin 10 μIU/ml üzerinde olması, kronik lityum tedavisi, nontiroid malignansı için radyoterapi tedavisi, Graves hastalığı için radyoiyot tedavi öyküsü ve tiroid antikor titrelerinin yüksek olmasıdır (62-64).

SKH'nin aşikar hipotiroidiye progresyonu antikor (+) olgularda yıllık % 4.3 oranındayken, antikor (-) olgularda yıllık % 2.1 oranındadır (59).

c. Aterosklerotik hastalık, kardiyak disfonksiyon ve kardiyovasküler mortalitede artış

SKH ateroskleroz için risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Bu durum serum total kolesterol seviyesi ile LDL kolesterol seviyesinin artması ve HDL kolesterol seviyesinin azalması ile bağlantılıdır. Klinik ve otopsi çalışmaları, SKH ile koroner arter hastalığı (KAH) arasında ilişki olduğunu göstermiştir (65-67). SKH'nin aterosklerotik hastalık ve miyokard infarktüsü için bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar vardır (68). Bazı çalışmalarda 20 yıllık takip sonrasında iskemik kalp hastalığı ve mortalite artışı ile SKH arasında ilişki olmadığı tespit edilmiştir (69). SKH'li erkeklerdeki tüm nedenlerden kaynaklanan mortalite oranlarının kontrol grubundaki erkeklerden daha fazla olduğu belirtilmektedir (70). SKH'li tanısı olan 85 yaş üstü hastalarda 4 yıllık takip sonunda mortalite oranlarının kontrollere göre daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (71).

SKH ve kardiyovasküler hastalık ilişkisini araştıran çalışmalarda farklı sonuçların elde edilmesi hasta seçim kriterlerine ve hastaların TSH düzeylerine bağlı olabilir. Sonuç olarak SKH'de kardiyovasküler hastalık riskinin arttığını savunan görüşler ağırlıktadır (72).

2.8.6. Subklinik Hipotiroidi ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi

SKH ve ateroskleroz ilişkisini araştıran pek çok çalışmada, bu hastaların lipid metabolizmasında ateroskleroza eğilim oluşturan değişikliklerin olduğu ve LT4 tedavisi ile bu değişikliklerin düzeldiği gözlenmiştir (4-12). Ancak SKH'li hastaların lipid profillerinin ötiroid kontrol gruplarından farklı olmadığını bildiren çalışma sonuçları da vardır (13-15). Bazı çalışmalarda ise LT4 tedavisine rağmen, hastaların lipid profillerinin değişmediği gösterilmiştir (16,17). Ateroskleroz gelişiminde bağımsız risk faktörü olarak rol aldıkları bilinen homosistein, HsCRP ve fibrinojen seviyelerinin SKH'li hastalarda arttığı bildirilmektedir. Ancak homosistein, HsCRP ve fibrinojen için bu artışların olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (18-25). Kardiyovasküler sistem tiroid hormonlarının etkisine hassastır. Aşikar tiroid hormon bozukluğu olan hastalarda çok sayıda kardiyak anomali olabileceği bilinmektedir. SKH istirahatte sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu, eforla sistolik disfonksiyon, artmış ateroskleroz ve miyokard infarktüs riski ile beraber olabilir. Subklinik hipotiroidide kalsiyum ATP- az aktivitesinin azalması ventrikül diyastolik fonksiyonlarını bozar (26).

Subklinik hipotiroidide kardiyak tutulumla ilgili yayınlar özellikle iki parametreye dikkat çeker:

1- İstirahatte sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu

2- Zayıf egzersiz kapasitesine neden olan ve eforla bozulan sistolik fonksiyon (27).

SKH'li hastalarda endotel fonksiyonunun, sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının bozulduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bu çalışmalar, subklinik hipotiroidide 6 aylık levotiroksin replasman tedavisinden sonra sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun düzeldiğini göstermişlerdir (26-30).

2.8.7. SKH Tedavisi

SKH'li hasta grubunun tedavisi ile mevcut semptomların düzeltilebileceği, aşikar hipotiroidi gelişiminin engellenebileceği ve kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrol altına alınabileceği düşünülebilir. Ancak ötiroidili kontrol gruplarında da benzer semptomların görülebilmesi, SKH'li hasta grubunun tedavisinin mortalite ve morbiditeye olumlu etkilerinin gösterildiği çalışmaların olmaması, tedavi edilenlerde

düzenli takip gereksinimi, artmış osteopeni ve kardiyak aritmi riski tedavi karşıtı görüşlere neden olmuştur (31).

Mevcut klavuzlarda TSH seviyesi 10 μIU/ml'nin üzerinde olan (evre-c) hastaların tedavisi önerilmektedir. Levotiroksinin başlangıç dozu 0.05-0.75 μgr/gün dür. Serum tirotropin değerleri tedaviye başlandıktan 4-6 hafta sonra ölçülmekte ve gerekirse doz değişikliği yapılmaktadır (32). TSH seviyesi 5-10 μIU/ml arasında olan (evre-b) hastalarda tedavi kararının bireyselleştirilmesi gerektiği savunulur. Bu hasta grubunda tiroid antikorlarının pozitif olması, guatr bulunması, gebelik veya gebelik beklentisi olması, hiperlipidemi, manik depresif ve bipolar bozukluğun bulunması, infertilite veya anovulasyon bulunması, TSH'nın progresif olarak artması halinde tedavi önerilir. Çocuk ve adölesanlarda da rutin tedavi önerilmektedir. Bahsi geçen özelliklere sahip olmayan ve TSH seviyesi 5-10 μIU/ml arasında olan hastaların rutin tedavisi önerilmez (32-34).

2.9. Ateroskleroz

2.9.1. Aterosklerozun Tanımı

Lipidler, fibroblastlar, makrofajlar, düz kas hücreleri ve hücre dışı maddeleri değişik oranlarda içeren intimal plaklara bağlı olarak meydana gelen, ilerleyici arteriyel darlık ve tıkanmalara, arterlerin esneklik ve antitrombotik özelliklerinin bozulmasına yol açan hastalığa ateroskleroz denir. Ateroskleroz, nedenleri tespit edilip tedavi edilebildiği takdirde durdurulabilen veya geriletilebilen multifaktöryel, morbid ve mortal, sadece koroner damarları değil tüm arteryel yapıları etkileyen sistemik bir hastalıktır (73).

2.9.2. Aterosklerozun Patogenezi

Aterosklerotik süreci hangi olay veya olaylar dizisinin başlattığı bilinmemektedir. Bu süreci açıklamaya yönelik geliştirilen hipotezler içinde en fazla kabul göreni hasara tepki hipotezidir. Ross tarafından ortaya atılan bu varsayımda olayları endotel disfonksiyonu başlatmaktadır (74). Metabolik, mekanik, toksik, immunolojik olaylar ve enfeksiyonlar endotel disfonksiyonuna neden olurlar. Bilinen

risk faktörlerinin hepsi endotelde işlevsel bozukluğa yol açabilir. Disfonksiyon, tek hücre sırasından oluşan bu tabakanın, kan ile damar duvarı arasında bariyer olma özelliğini, seçici geçirgenliğini ve antitrombotik yapısını bozar. Bunun sonucunda gelişen inflamatuar ve proliferatif olaylar dizisi aterosklerotik plağın oluşmasına neden olur. Disfonksiyon, endotelin yukarıda sıralanan işlevlerinde dengesizliğe neden olur. Gevşeme ile kasılma, antitrombojenite ile protrombojenite ve antiproliferasyon ile proproliferasyon arasında denge bozulur (75). Aktive olmuş endotel hücrelerinden, adezyon molekülleri (ICAM-1, VCAM-1), sitokinler (interlökin 1, tümör nekroz faktör alfa), kemokinler (monosit kemotaktik proteini 1, interlökin 8) ve büyüme faktörleri (PDGF, FGF) salınır. Salgılanan çekici maddeler ile lezyonlu alana göç eden monositler inflamatuar sitokinler salgılarlar. İnterlökin 1 beta, tümör nekroz faktör alfa gibi sitokinler, endotele daha çok lökosit ve LDL bağlanmasına neden olmanın yanında protrombojenik bir özellik de verirler (74). Endotele tutunduktan sonra subendotelyal alana geçen monositler burada makrofajlara dönüşürler. Makrofajlar okside LDL'yi fagosite ederek köpük hücresine dönüşürler ve büyüme faktörleri, sitokinler, hidrolitik enzimler, prokoagulan maddeler salgılarlar. Bunlar endotelde daha fazla hasar oluşturarak yerel vazokonstrüksiyona, bu bölgenin trombositlerle ilişkiye girmesine, düz kas hücrelerinin aktivasyonuna ve hücre dışı matriks yapımına neden olurlar (75). En erken patolojik bulgu yağlı izler (fatty streak) olup daha sonra bu bölgelerde fibröz plaklar gelişir. Komplikasyonlardan sorumlu olan esas lezyonlar bu plaklardır. Başlıca komplikasyonlar; trombus gelişimine yol açan fissür, ülserasyon veya endotel disfonksiyonu gelişimi, anevrizma gelişimi, sekonder kalsifikasyon gelişimi veya en azından arterde stenoza yol açmaları ve bunlara bağlı olarak, ilgili damarın beslediği organ ve dokularda akut veya kronik iskemik hastalık ve fonksiyon bozukluklarının gelişmesidir. Aterosklerozun gelişim evreleri ve tipleri Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) tarafından Tablo' 2 de özetlendiği gibi yapılmıştır (73).

Tablo 2. Aterosklerozun patolojik lezyon tipleri veya gelişim evreleri

Plak tipi	Plak karakteristiği	İlişkili klinik sendrom
1- İntimal kalınlaşma	Köpük hücrelerinin infiltrasyonu	Asemptomatik
2- Yağlı çizgilenme	İnfiltre makrofaj ve düz kas hücrelerinin içinde lipid birikimi	Asemptomatik
3- Preaterom	Ekstraselüler lipid birikimi ve bağ dokusu artışı	Asemptomatik
4- Ateroma	Geniş ekstraselüler intimal lipid çekirdeği; makrofaj, köpük hücresi ve T hücrelerini içeren inflamatuar hücre infiltrasyonu	Genellikle asemptomatik, stabil anjina ile birlikte olabilir
5- Fibroaterom	Fibröz tabakalı aterom , Lipid çekirdeğinde yaygın kalsifikasyon bulunan aterom ,fibroz aterom veya organize mural trombus	Stabil anjina pektoris veya asemptomatik
6- Komplike lezyon	İntramural hemoraji ve/veya trombus olan, yırtılmış tip IV veya V lezyon	Akut koroner sendromlar veya asemptomatik lezyonun progresyonu

2.9.3. Aterosklerozun Risk Faktörleri

Kardiyovasküler hastalık ve ateroskleroz gelişimi için iyi bilinen risk faktörleri 2001 yılında "National Cholesterol Education Program" (NCEP) tarafından yayınlanmıştır (76). Yapılan çeşitli çalışmalarda bu klasik faktörlerin yanısıra diğer başka risk faktörleri de tanımlanmıştır (77,78). Tablo 3'de bu faktörler belirtilmiştir. Bu risk faktörlerine yeni tespit edilmiş bazı faktörler de eklenmiştir. Yeni risk faktörleri; Apolipoprotein B, Apolipoprotein A-1, trigliserid, trigliseridten zengin lipoprotein kalıntıları, bozulmuş açlık glukozu olarak belirlenmiştir (79).

Tablo 3. Aterosklerozun risk faktörleri

Klasik risk faktörleri	**Diğer risk faktörleri**
▪ Yaş: Erkek > 45 Kadın > 55 ▪ Hipertansiyon (kan basıncı > 140/90 ya da antihipertansif tedavi alan) ▪ Sigara içimi ▪ Ailede erken yaşta koroner kalp hastalığı: 1. dereceden erkek akraba < 55 yaş 1. dereceden kadın akraba < 65 yaş ▪ Dislipidemi ▪ Diabetes mellitus	▪ Serum Lipoprotein(a) > 33 mg/dl ▪ Serum homosistein > 10 nmol/l ▪ Küçük yoğun LDL partikülleri ▪ Hiperinsülinemi ve insülin direnci ▪ Abdominal obezite ▪ Yüksek serum HsCRP konsantrasyonu ▪ Yüksek lökosit ve / veya yüksek hematokrit ▪ ACE için DD genotipi ▪ Antioksidan vitaminlerin eksikliği ▪ Klamidya enfeksiyonu ▪ Yüksek plazma fibrinojen, Faktör VII,VIII, plazminojen aktivatör inhibitör tip 1 konsantrasyonları

2.10. Fibrinojen

Fibrinojen suda çözünen bir plazma glikoproteinidir. Koagülasyonda rol alır ve faktör 1 olarak tanımlanır. Bir akut faz reaktanıdır. Molekül ağırlığı yaklaşık 340.000 dalton olup, disülfid köprüleriyle birbirine bağlanmış, birbirinin aynı olmayan üç çift polipeptid zincirinden oluşur. Her üç zincir de karaciğerde sentez edilir, olaya aynı kromozom üzerinde bulunan üç yapısal gen katılır ve bunların expressyonu eşgüdüm altında düzenlenir. Altı zincirin amino uç bölgeleri bir grup disülfid bağı tarafından birbirine çok yakın konumda tutulurken, karboksil uç bölgeleri birbirinden uzak olup ileri derecede asimetrik, uzun bir molekül oluşturur. Zincirlerin amino uç sonlanmalarında yer alan fibrinopeptid A ve B bölümleri fazla miktarda eksi yük taşır.

Bu eksi yükler fibrinojenin plazmada çözünürlüğüne katkıda bulunur ve fibrinojen molekülleri arasında elektrostatik itme oluşturarak, fibrinojenin kümelenmesinin önlenmesine yardım eder. Pıhtılaşma esnasında bir serin proteaz olan trombin tarafından fibrin monomerlerine parçalanır. Parçalanma esnasında fibrinopeptidler uzaklaştırıldığından eksi yükler kaybolur. Eksi yükler kaybedildiğinden mevcut durum fibrin monomerlerinin suda çözünmeyen bir fibrin pıhtısı oluşturmak için kendiliğinden kümelenmesine izin verir. Fibrin monomerlerinin kümeleşmesi esnasında arada kalan eritrositler ve trombositler hapsedilerek suda çözünmeyen fibrin polimerinin oluşması sağlanır. Oluşan bu ilk fibrin pıhtısı zayıftır ve fibrin monomerlerinin kovalan olmayan birlikteliği ile bir arada tutulur. Bu zayıf pıhtı, Faktör 13a tarafından fibrin monomerlerinin kovalan çapraz bağlarla birbirine bağlandığı çok daha kararlı bir pıhtı haline getirilir (80).

Fibrinojen karaciğerde sentezlenir. Clauss yöntemiyle ölçülen değerler itibarıyla normalde 2-4.0 g /L (200-400 mg/dl) arasındadır. Yarı ömrü 3 ile 5 gün civarındadır. Serum fibrinojen seviyeleri, inflamasyon ve doku hasarının olduğu pek çok durumda artmaktadır. Düşük sosyoekonomik koşullara sahip olanlarda, kronik psikososyal strese maruz kalanlarda, sigara kullananlarda, obezlerde, yaşlılarda, hipertansiyonlularda, diyabetlilerde ve hipotiroidizmlilerde de serum seviyeleri artmaktadır (81). Yapılan çalışmalarda fibrinojenin kardiyovasküler hastalık ve inme riski için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Yüksek plazma fibrinojeni, çeşitli prospektif çalışmalarda koroner arter hastalığı riskinin bir prediktörü olarak ortaya çıkmıştır. Sigara ve yüksek plazma trigliserit düzeyleri, plazma fibrinojenindeki yükselmeye eşlik ederlerse de, fibrinojenin prediktif değeri bu risk faktörlerinden kısmen bağımsız gibi görünmektedir. Yapılan birçok çalışmada fibrinojenin erkekte ve kadında kardiyovasküler hastalık riski ile anlamlı derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir (82).

2.11. Homosistein

Homosistein, metionin ve sistein aminoasitleri arasında ara bir metabolittir. Metionin aminoasidinin demetilizasyonu ile meydana gelir (83). Metionin sülfür içeren bir aminoasittir. S- Adenozilmetionin sentaz enzimi yardımıyla S- Adenozilmetionine dönüşür. S- Adenozilmetionine metiltransferaz enzimleri yardımıyla yapısındaki

tersiyer metil grubunu alıcı moleküllere aktararak S- Adenozilhomosisteine dönüşür. S-Adenozilhomosistein, homosistein ve adenozine hidrolize olur. Açığa çıkan homosistein iki yol izler. Birinci yolda serin aminoasidi ile birleşip sistatyonu oluşturur. Sistatyonin alfa ketobütirat ve sisteine hidrolize edilir. Alfa ketobütirat dekarboksilasyonla propionil CoA'ya dönüşür. Propionil CoA da süksinil CoA'ya çevrilir. Homosisteinin izlediği ikinci yol ise tekrar metionin sentezine katılmaktır. Homosistein N-5 metiltetrahidrofolattan bir metil grubu alabilir. Bu reaksiyonda B12 vitamininden türeyen metil kobalamin görev alır. Homosistein metil transferaz ve metil kobalamin enzimleri yardımıyla homosisteine bir metil grubu bağlanarak metionine dönüşür. N-5 metiltetrahidrofolat da demetilize olmuş olarak tetrahidrofolata dönüşür (84).

Yüksek homosistein düzeyleri sistatyonin B sentaz ve 5-10 metil tetrahidrofolat redüktaz enzimi eksikliklerine ya da B12, folik asit ve B6 vitaminlerinin eksikliklerine bağlı olabilir. Yüksek homosistein seviyeleri endotel hücreleri, trombositler ve düz kas hücrelerini etkileyerek protrombotik ve aterojenik zemin oluştururlar (85). Homosistein değerinin 15 μmol/L'nin üzerinde olmasının KAH için bağımsız risk faktörü olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (86). Homosistein düzeyi bu değerin üzerinde bulunanlarda miyokard infarktüsü (Mİ) geçirme riskinin 3.4 kat arttığı tespit edilmiştir (87). Diyete B12 vtamini ve folat eklenmesiyle homosistein düzeyini düşürmenin mümkün olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiş olmasına rağmen böyle bir girişimin KAH mortalite ve morbiditesini ne ölçüde etkileyeceği konusu ancak sürmekte olan çalışmalar sonuçlanınca ortaya çıkacaktır. Bugün için rutin ölçümü önerilmemektedir. Risk faktörleri bulunmayan ancak aile öyküsü olan kişilerde tayini ve yüksek bulunduğunda gerekirse B12 vitamini ve folik asit ile tedavisi önerilmektedir.

2.12. C - Reaktif Protein

Akut faz reaktanlarının prototipidir. Streptecoccus pneumoniae'nin hücre duvarının C-polisakkarid antijenine bağlandığı için bu ad verilmiştir. Karaciğerden sentez edilir. Sellüloz asetat yada agar elektroforezde B-G arasında yer alır. C- reaktif protein (CRP) bakteri, fungus ve protozoal parazitlerin polisakkarit alt gruplarına bağlanmakla birlikte kalsiyum iyonu varlığında fosforil kolin, fosfatidil kolin, lesitin, polianyon nükleik asitlerine de bağlanabilir. Kalsiyum iyonu yokluğunda histonlara

bağlanabilir. CRP klasik kompleman yolunu başlatan kompleman 1q'nun aktivasyonuna yol açar. CRP opsonizasyonu, fagositoz ve hücresel lizisi başlatır. Oluşan bütün olaylar inflamatuar reaksiyon cevabıdır. CRP'nin başlıca olası rolünün hasarlanmış dokulardan salınan potansiyel toksik otojen maddelere bağlanmak ve temizlemek olduğu varsayılmaktadır. CRP seviyeleri Mİ, stres, travma, enfeksiyon, enflamasyon, cerrahi ve neoplazide dramatik olarak artar. Kronik inflamatuar hastalıkların aktivasyon dönemleri, obezite ve metabolik sendromda da CRP seviyeleri artmaktadır (88,89).

Yapılan çalışmalarda yüksek HsCRP seviyelerinin ateroskleroz ve KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (90). Buna rağmen KAH riskini araştırmak için rutin ölçümü halen önerilmemektedir. HsCRP düzeyleri ölçülen ve yüksek bulunan kişilerde LDL-K düşürücü tedavide daha agresif olunması gerektiği tavsiye edilmektedir.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışma Dizaynı

Bu çalışma prospektif olarak tasarlandı. Çalışma protokolü Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na sunuldu ve 17.04.2009 tarihinde 75 no'lu karar ile onay alındı. Çalışma grubu, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran hastalar arasından seçildi. SKH tanısı almış, TSH seviyesi 4.2-10 μIU/mL arasında, yaşları 18-80 arası olan 60 hasta çalışmaya alındı. Normal serum değerleri hastane biyokimya laboratuarı ölçütlerine uygun olarak; TSH: 0.27-4.2 μIU/mL, ST3: 1.8-4.6 pg/ml, ST4: 0.93-1.7 ng/dl arasında kabul edildi. TSH değeri 4.2 μIU/mL'den büyük iken, ST4 değeri normal sınırlar arasında olan vakalar SKH olarak kabul edildi.

Eşlik eden renal ve hepatik yetmezlik, KAH, kronik inflamatuar hastalık, son 3 ay içerisinde LT4 tedavisi öyküsü, statin kullanımı ve statin kullanım gereksinimi, hormon replasman tedavisi, pitüiter ve hipotalamik bozukluk, kan şekeri regülasyonu iyi olmayan (HbA1c>%7) diabetes mellituslu hastalar çalışma dışı bırakıldı.

İlk değerlendirmede tüm hastaların sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri yapıldı. Ağırlık ve boy ölçümleri yapılarak beden kitle indeksleri (BKİ) hesaplandı. Tüm hastalardan 12 saatlik açlık sonrası sabah 09:00-09:30 arasında biyokimyasal tetkikler için brakial venden 12 cc venöz kan örnekleri alındı. Alınan örneklerden hastane biyokimya ve araştırma laboratuarlarında TSH, ST3, ST4, TK, HDL-K, TG, fibrinojen çalışıldı. Aynı örneklerden elde edilen serumlardan HsCRP ve homosistein ölçümleri yapıldı.

Prospektif olarak tasarlanan bu çalışmada ilk değerlendirmeden sonra, hastalar tedavi alacaklar (30 hasta) ve almayacaklar (30 hasta) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tedavi alacak gruba Levotiroksin sodyum tedavisi başlandı. Tedavi edilen grupta ötiroidinin sağlanması amaçlandığından, tedaviye başladıktan 1.5 ay sonra TSH

kontrolü yapılarak, TSH seviyesi 0.27-4.2 μIU/mL arasında olacak şekilde doz ayarlaması yapıldı.

Her iki gruptaki hastalar 6 ay sonra tekrar çağrılarak, ilk değerlendirmedeki ölçümler tekrarlandı. Tüm hastaların sistolik ve diyastolik kan basıncı, boy, kilo ölçümleri ve BKİ hesaplaması yapıldı. Tüm olgulardan 12 saatlik açlık sonrası alınan venöz kan örneklerinden TSH, ST3, ST4, TK, HDL-K, TG, fibrinojen çalışıldı. Aynı örneklerden elde edilen serumlardan homosistein ve HsCRP çalışıldı.

3.2. Metod

3.2.1. Kan Örneklerinin Alınışı ve Hazırlanışı

Çalışmaya alınan tüm olgulardan çalışmanın başlangıcında ve sonunda 12 saatlik açlığı takiben sabah 09:00–09:30 arasında çalışılacak testler için brakial venden 12 ml venöz kan alındı. Kanın bir kısmı vakumlu serum ayırma tüplerine aktarılarak hastane biyokimya laboratuarına gönderildi. Serum serbest tiroksin (ST4), serum serbest triiyodotironin (ST3), serum tirotropin (TSH), total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid hastane biyokimya laboratuarında çalışıldı. Aynı örnekler düz polisten tüplere alınarak 3500 rgm de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum ependorf tüpüne konularak -80 ºC'lik derin dondurucuya yerleştirildi. Saklanan örneklerden HsCRP ve homosistein çalışıldı. Geri kalan kandan araştırma laboratuarında fibrinojen çalışıldı. Kan örneği 0,109 M trisodyum sitrat solüsyonu içeren tüpe, 9 ölçek kan için 1 ölçek sitrat eklenerek kondu. En az 2000 devirde 15 dakika süreyle santrifüj edildi. Ayrılan plazma + 15 ile + 25 derece arasında muhafaza edildi ve 8 saat içerisinde kullanıldı

3.2.2. Kullanılan Malzeme ve Cihazlar

1. Santrifüj cihazı: Seri numarası 03- 0320 olan Nüve-NF 800 R (Türkiye)

2. Otomatik cihazı: Seri numarası 6100435 olan STA Compact Diagnostica Stago (U.S.A)

3. Otoanalizör cihazı: Seri numarası 0216- 18 olan Cobas C 501 (Japonya)

4. Nefelometri cihazı: Seri numarası 252244 olan Siemens Dade Behring BN- 2 (Almanya)

5. HPLC cihazı: Lot numarası IC2801- 100119 olan HP- Agilent 1100 (Almanya)

3.2.3. Kullanılan Kimyasal Madde ve Reaktifler

Parametre	**Kit**
Biyokimyasal testler	**Cobas Roche Kolesterol, LDL, HDL, Trigliserid, Free triiodotironin, Free tiroxin, Tirotropinin kitleri**
Fibrinojen	**STA-Fibrinojen kiti**
Homosistein	**İmmun Chrom kiti**
High sensitif C-Reaktif Protein	**Siemens Dade Behring kiti**

3.2.4. Biyokimyasal Parametrelerin Tayini

Serum serbest tiroksin (ST4), serum serbest triiyodotironin (ST3), serum tirotropin (TSH) ölçümleri elektrokemilüminesans immünolojik test ile Cobas C 501 marka cihazda Roche marka ticari kitleri kullanılarak yapıldı. 50 µL numune, TSH'a spesifik biyotinli monoklonal antikor ve rutenyum kompleksi ile işaretlenmiş TSH'a spesifik monoklonal antikor bir sandviç kompleksi oluşturmak üzere reaksiyona girer. Streptavidin- kaplı mikropartiküller eklendikten sonra biyotin ile streptavidinin etkileşimi aracılığıyla kompleks katı faza bağlanmış hale gelir. Reaksiyon karışımı, mikropartiküllerin elektrodun yüzeyinde manyetik olarak tutuldukları ölçüm hücresi içine aspire edilir. Daha sonra bağlanmamış maddeler Procell ile uzaklaştırılır. Elektrod üzerine voltaj uygulanması kemilüminesans emisyonuna neden olup, bu bir foton sayıcı ile ölçülür. Sonuçlar, 2- noktalı kalibrasyon ile cihaza özel olarak oluşturulmuş bir kalibrasyon eğrisi ve reaktif barkodu aracılığıyla edinilen bir ana eğri ile tayin edilir.

15 µl numune ve rutenyum kompleksi ile işaretlenmiş anti T3 ve anti T4'e spesifik antikor yarışmalı olarak reaksiyona girer. Biyotinli T3, T4 ve streptavidin- kaplı

mikropartiküller eklendikten sonra, işaretlenmiş antikorların hala boş alan bağlanma yerleri antikor- hapten kompleksinin oluşması ile doldurulur. Bütün kompleks biyotin ve streptavidinin etkileşimi aracılığıyla katı faza bağlanmış hale gelir. Reaksiyon karışımı, mikropartiküllerin elektrodun yüzeyinde manyetik olarak tutuldukları ölçüm hücresi içine aspire edilir. Daha sonra bağlanmamış maddeler Procell ile uzaklaştırılır. Elektrod üzerine voltaj uygulanması kemilüminesans emisyonuna neden olup, bu bir foton sayıcı ile ölçülür. Sonuçlar, 2- noktalı kalibrasyon ile cihaza özel olarak oluşturulmuş bir kalibrasyon eğrisi ve reaktif barkodu aracılığıyla edinilen bir ana eğri ile tayin edilir.

Kolesterol ölçümleri Enzimatik- Kolorimetrik yöntem prensibi ile Cobas C 501 Otoanalizör cihazında Cobas Roche Kolesterol kiti kullanılarak yapıldı. Kolesterol düzeyi ölçümünde kolesterol, kolesterol esteraz ile esterlerinden hidroliz, daha sonra kolesterol oksidaz kullanılarak H_2O_2 oluşturulur. H_2O_2 daha sonra fenol ve 4- aminoantipirin ile peroksidaz enzimi katalizörlüğünde reaksiyon vererek renkli bir bileşik oluşturur. Oluşan bu renkli kompleksin absorbansı kolesterol konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

HDL- kolesterol ölçümleri Enzimatik- Kolorimetrik yöntem prensibi ile Cobas C 501 Otoanalizör cihazında Cobas Roche HDL kiti kullanılarak yapıldı. HDL- kolesterol ölçümü anti- human beta- lipoprotein antikorlarının LDL, VLDL ve şilomikronların antijen- antikor kompleksi oluşturması esasına dayanır. HDL- kolesterol konsantrasyonu amino gruplarına bağlanan polietilen glikol (PEG) ile kolesterol esteraz ve kolesterol oksidaz varlığında gerçekleşen reaksiyonla enzimatik olarak ölçülür. Oluşan mavi renkli kompleksin absorbansı HDL- kolesterol konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

LDL- kolesterol ölçümleri Enzimatik- Kolorimetrik yöntem prensibi ile Cobas C 501 Otoanalizör cihazında Cobas Roche LDL kiti kullanılarak yapıldı. LDL- kolesterol düzeylerinin ölçümünde öncelikle serum örnekleri kolesterol esteraz ile kolesterol ve yağ asitlerine hidroliz edilir. Oluşan LDL- kolesterol oksijen varlığında kolesterol oksidaz ile okside olur ve H_2O_2 oluşur. H_2O_2 ‘ nin 4- aminoantipirin ile reaksiyonu

sonucu oluşan mavi- mor renkli pigmentin absorbansı LDL- kolesterol düzeyi ile doğru orantılıdır.

Trigliserid ölçümleri Enzimatik- Kolorimetrik yöntem prensibi ile Cobas C 501 Otoanalizör cihazında Cobas Roche Trigliserid kiti kullanılarak yapıldı. Trigliserid ölçümünde önce trigliseridlerin lipoprotein lipaz (LPL) enzimiyle gliserol ve yağ asitlerine ayrıştırılması sağlanır. Daha sonra gliserol ATP varlığında gliserol kinaz enzimiyle gliserol- 3- fosfata (G- 3- P)' a dönüştürülür. G- 3- P, gliserol fosfat oksidaz enziminin katalizörlüğünde oksitlenerek dihidroksi aseton fosfat (DAP) ve H_2O_2 oluşturmaktadır. Oluşan H_2O_2, 4- aminofenazon ve 4- aminofenol varlığında peroksidaz enzimiyle oksitlenir. Reaksiyon sonucu oluşan kırmızı renkli kromojenin absorbansı trigliserid konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

Çalışmada kullanılan parametrelerin birim ve normal değerleri Atatürk Üniversitesi Biyokimya laboratuarına göre aşağıda belirtilmiştir.

Serum serbest tiroksin (ST4) : 0.93-1.7 ng/dl

Triiyodotironin (ST3) : 1.8-4.6 pg/ml

Serum tirotropin (TSH) : 0.27-4.2 μIU/mL

Total kolesterol: 120-200 mg/dl

Trigliserid: 40-200 mg/dl

HDL kolesterol: 40-60 mg/dl

LDL kolesterol: <130 mg/dl

3.2.5. Fibrinojen Tayini

Fibrinojen tayini STA Compact Diagnostica Stago marka cihazda, cihaz uyumlu STA- Fibrinojen ticari kiti kullanılarak yapıldı. Kan örneği 0,109 M trisodyum sitrat solüsyonu içeren tüpe, 9 ölçek kan için 1 ölçek sitrat eklenerek kondu. En az 2000 devirde 15 dakika süreyle santrifüj edildi. Ayrılan plazma + 15 ile + 25 derece arasında muhafaza edildi ve 8 saat içerisinde kullanıldı. Plazma fibrinojen düzeyini ölçmek için birçok farklı yöntem bulunmaktadır. Gravimetrik metod referans olarak değerlendirilmesine rağmen Clauss clotting metodu çok düşük ve çok yüksek plazma fibrinojen düzeylerini ölçmede kısa ve uzun dönemleri kapsayan, fibrinojenin fibrine

dönüşü esas alan çalışmalarda güvenilir yöntem olarak önerilmektedir. Yakın zamanlarda elde edilen datalarda nefelometrik yöntemin de Clauss metodu ile benzer öngörüler sağladığını göstermektedir. Bu gözlemler gelecekteki epidemiyolojik çalışmalarda Clauss metodu dışında referans yöntemlerin kullanılabileceğini göstermektedir. Kolay uygulanabilirliliği, tekrar edilebilirliliği ve yapılan daha önceki çalışmalarda güvenirliliği gösterildiği için Clauss clotting metodu fibrinojen ölçüm yöntemi olarak belirlenmiştir. Birim ve normal değeri Atatürk Üniversitesi Biyokimya laboratuarına göre aşağıda belirtilmiştir.

Fibrinojen: 180- 350 mg/dl

3.2.6. Homosistein Tayini

Homosistein tayini HP-Agilent 1100 marka cihazda, High Pressure Likit Kromotografi (HPLC) metodu ile cihaz uyumlu İmmu Chrom marka ticari kit kullanılarak yapıldı. Bu yöntem kromotografi temeline dayanır. Yani iki faz arasında (katı-sıvı, sıvı-sıvı, gaz-sıvı ya da gaz-katı) şekilleri, büyüklükleri, taşıdıkları fonksiyone grup ve benzeri özelliklerinden yararlanarak ayırmaktır. Homosistein HPLC'de İmmu Chrom kiti kullanılarak analiz edildi. Bu kitte homosistein florasan özellik taşıyan bir maddeye bağlanarak HPLC sistemine verildi. Kolonda ayrıldıktan sonra florasan dedektörde dedekte edildi. Birim ve normal değerleri Atatürk Üniversitesi Biyokimya laboratuarına göre aşağıda belirtilmiştir.

Homosistein: 5- 15 μmol/ dL

3.2.7. HsCRP Tayini

HsCRP tayini Siemens Dade Behring BN- 2 marka cihazda, nefelometri yoluyla, cihaz uyumlu Siemens Dade Behring ticari kiti kullanılarak yapıldı. İnsan CRP'sine spesifik monoklonal antikorlarla kaplı polistiren partikülleri CRP içeren örneklerle karıştırıldığında agrege olur. Bu agregatlar örnekten geçirilen bir ışık demetinin dağılmasına yol açar. Dağılan ışığın şiddeti örnekteki ilgili proteinin konsantrasyonuyla orantılıdır. Sonuç, konsantrasyonu bilinen bir standart ile karşılaştırma yapılarak

değerlendirilir. Birim ve normal değerleri Atatürk Üniversitesi Biyokimya laboratuarına göre aşağıda belirtilmiştir.

HsCRP: 1- 3 mg/dl

3.2.8. Kan Basıncı, Boy ve Kilo Ölçümleri

Kan basıncı ölçümleri, hasta muayene öncesi oturur pozisyonda en az 5 dakika dinlendikten sonra sağ brakial arterden standart Erka marka (Almanya) kol sfigmomanometresi kullanılarak yapıldı. Vücut ağırlığı hastaların üzerinde hafif giyecekler varken, ayakkabısız olarak, kalibrasyonu yapılmış hastane tartısında ölçüldü. Boy ölçümleri hasta ayakta durmaktayken, ayakkabısız olarak yapıldı. BKİ vücut ağırlığı boyun karesine bölünerek (kg/m2) hesaplandı.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Veriler bilgisayar ortamına aktarıldı. İstatistiki analiz SPSS for Windows 15.0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Analizlerde tanımlayıcı istatistikler, Paired Samples T testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama ± SD olarak verildi ve $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Tedavi ve Kontrol Gruplarının Özellikleri

Bu çalışma prospektif olarak tasarlandı. Subklinik Hipotiroidi'si olan ve TSH seviyesi 4.2-10 μIU/mL arasında, yaşları 18-80 arası olan 60 hasta çalışmaya alındı. 30 olgu tedavi grubuna alınırken, 30 olgu kontrol grubunda izlendi. Tedavi verilen hastalar rastgele olarak belirlendi. Eşlik eden renal ve hepatik yetmezlik, koroner arter hastalık, kronik inflamatuar hastalık, son 3 ay içerisinde LT4 tedavisi öyküsü, statin kullanımı ve statin kullanım gereksinimi, hormon replasman tedavisi, pitüiter ve hipotalamik bozukluk, kan şekeri regülasyonu iyi olmayan (HbA1c > %7) diabetes mellituslu hastalar her iki grupta da çalışma dışı bırakıldı.

Tedavi ve kontrol grupları olgu sayısı, demografik özellikler, BKİ, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, diyabetli hasta sayısı ve sigara kullanan hasta sayısı açısından birbirine benzerdi. Her iki grupta da SKH nedenine bakılmadı. Tablo 4'te kontrol ve tedavi gruplarının demografik ve klinik özelliklerine ait veriler mevcuttur.

Tablo 4. Kontrol ve tedavi gruplarının demografik ve klinik özellikleri

	Kontrol grubu	**Tedavi grubu**	**p**
Olgu sayısı	30	30	
Cinsiyet	23 kadın, 7 erkek	25 kadın, 5 erkek	
Yaş (yıl)	30.73 ± 13.40	32.33 ± 13.76	p> 0.05
BKİ (kg/m2)	24.32 ± 4.85	25.88 ± 5.93	p> 0.05
Sistolik kan basıncı (mmHg)	111.16 ± 12.15	109.16 ± 14.02	p> 0.05
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	73.00 ± 7.02	72.00 ± 8.86	p> 0.05
Diyabetli hasta sayısı	2	3	
Sigara kullanan hasta sayısı	2	2	

Kontrol ve tedavi gruplarından çalışma başında elde edilen fibrinojen, HsCRP, total kolesterol, LDL-K, HDL-K, TG değerleri birbirine benzerdi (Tablo 5). Tedavi grubunda ki çalışma başlangıcı TSH seviyeleri daha yüksekti ve kontrol grubuna göre anlamlı farklılık mevcuttu (Tablo 5). Çalışma başlangıcı homosistein düzeyinde anlamlı farklılık olup, kontrol grubu hastalarda daha yüksekti.

Tablo 5. Kontrol ve tedavi gruplarının başlangıç değerleri

	Kontrol grubu	**Tedavi grubu**	**p**
TSH (µIU/ml)	5.06 ± 0.69	7.20 ± 1.63	**p<0.001**
Fibrinojen (mg/dl)	338.30 ± 85.74	358.06 ± 76.68	p>0.05
Homosistein (µmol/ dL)	19.29 ± 12.23	14.03 ± 5.24	**p<0.05**
HsCRP (mg/dl)	1.87 ± 2.69	2.35 ± 2.37	p>0.05
TK (mg/dl)	162.13 ± 34.31	161.33 ± 27.86	p>0.05
LDL-K (mg/dl)	97.56 ± 28.88	96.96 ± 23.14	p>0.05
HDL-K (mg/dl)	47.60 ± 14.54	47.26 ± 13.73	p>0.05
TG (mg/dl)	115.20 ± 51.55	117.16 ± 54.11	p>0.05

4.2. Kontrol Grubu Sonuçları

Yaptığımız çalışmada 6 aylık takip sonrasında kontrol grubunda izlenen hastaların beden kitle indeksi, sistolik ve diyastolik kan basıncı, homosistein, HsCRP, TK, LDL-K, HDL-K, TG, fibrinojen değerlerinde istatistiksel öneme sahip bir değişiklik olmadığını ($p > 0.05$) bulduk (Tablo 6). TSH değerlerinde ise çalışma sonunda istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p < 0.001$) azalma belirledik (Tablo 6).

Tablo 6. Kontrol grubundaki hastaların çalışma başlangıcı ve sonu laboratuar sonuçları

	Çalışma başlangıcı	Çalışma sonu	p
BKİ (kg/m2)	24.32 ± 4.85	24.39 ± 4.56	p>0.05
Sistolik kan basıncı (mmHg)	111.16 ± 12.15	111.00 ± 8.84	p>0.05
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	73.00 ± 7.02	70.50 ± 6.99	p>0.05
TSH (µIU/ml)	5.06 ± 0.69	3.76 ± 1.61	**p<0.001**
Fibrinojen (mg/dl)	338.30 ± 85.74	290.00 ± 56.35	p>0.05
Homosistein (µmol/ dL)	19.29 ± 12.23	15.48 ± 11.77	p>0.05
HsCRP (mg/dl)	1.87 ± 2.69	1.12 ± 1.12	p>0.05
Total K (mg/dl)	162.13 ± 34.31	170.56 ± 36.65	p>0.05
LDL-K (mg/dl)	97.56 ± 28.88	100.66 ± 29.78	p>0.05
HDL-K (mg/dl)	47.60 ± 14.54	54.33 ± 14.72	p>0.05
TG (mg/dl)	115.20 ± 51.55	116.16 ± 65.16	p>0.05

4.3. Tedavi Grubu Sonuçları

Bu çalışmamızda 6 aylık takip sonrasında tedavi grubunda izlenen hastaların TSH seviyelerinin azaldığını ($p< 0.001$), fibrinojen seviyelerinin azaldığını ($p< 0.001$), HDL-K seviyelerinin arttığını ($p< 0.05$), total kolesterol (TK) seviyelerinin azaldığını ($p< 0.05$) ve homosistein seviyelerinin azaldığını ($p< 0.05$) bulduk (Tablo 7). Beden kitle indeksi (BKİ), trigliserid (TG), LDL-K, HsCRP, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinde ise istatistiksel öneme sahip bir değişiklik olmadığını ($p> 0.05$) bulduk (Tablo 7).

Tablo 7. Tedavi grubundaki hastaların çalışma başlangıcı ve sonu değerleri

	Çalışma başlangıcı	Çalışma sonu	p
BKİ (kg/m2)	25.88 ± 5.93	25.86 ± 5.33	p>0.05
Sistolik kan basıncı (mmHg)	109.16 ± 14.02	109.66 ± 11.29	p>0.05
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	72.00 ± 8.86	71.50 ± 8.62	p>0.05
TSH (µIU/ml)	7.20 ± 1.63	3.56 ± 2.02	**p<0.001**
Fibrinojen (mg/dl)	358.06 ± 76.68	316.13 ± 85.81	**p<0.001**
Homosistein (µmol/ dL)	14.03 ± 5.24	11.48 ± 5.37	**p<0.05**
HsCRP (mg/dl)	2.35 ± 2.37	1.76 ± 2.12	p>0.05
Total K (mg/dl)	161.33 ± 27.86	153.50 ± 31.00	**p<0.05**
LDL-K (mg/dl)	96.96 ± 23.14	92.10 ± 23.36	p>0.05
HDL-K (mg/dl)	47.26 ± 13.73	50.86 ± 12.07	**p<0.05**
TG (mg/dl)	117.16 ± 54.11	109.13 ± 44.48	p>0.05

5. TARTIŞMA

SKH, serum serbest tiroksin (ST4) ve triiyodotironin (ST3) seviyelerinin normal, serum tirotropin (TSH) seviyesinin ise yüksek olduğu, tedavisi üzerinde henüz kesin kriterler konulmamış en sık görülen tiroid fonksiyon bozukluğudur. Pek çok toplum çalışmasında genel populasyondaki sıklığı % 4-10 arasında bulunan yaygın bir bozukluktur (1,2). SKH'nin etiyolojisi aşikar hipotiroidinin etiyolojisi ile benzerdir. Dünyada en sık karşılaşılan Subklinik hipotiroidi nedeni iyot eksikliğidir (53). Subklinik hipotiroidi olgularında ya hiç klinik belirti yoktur veya çok az klinik belirti vardır. Genellikle asemptomatik olmasına rağmen hastaların bazılarında hafif tiroid fonksiyon yetersizliğinden kaynaklanan belirtiler vardır (59,60). SKH hafif tiroid yetersizliği ile ilişkili semptomlara neden olabilmekle birlikte aşikar hipotiroidiye de ilerleyebilir. Subklinik hipotiroidi, aşikar hipotiroidinin gelişimine neden olan tiroid rahatsızlığının ilk adımını oluşturur. Subklinik hipotiroidili hastaların yılda yaklaşık %3-18'i klinik hipotiroidiye ilerler (62-64).

Lipidler, fibroblastlar, makrofajlar, düz kas hücreleri ve hücre dışı maddeleri değişik oranlarda içeren intimal plaklara bağlı olarak meydana gelen, ilerleyici arteriyel darlık ve tıkanmalara, arterlerin esneklik ve antitrombotik özelliklerinin bozulmasına yol açan hastalığa ateroskleroz denir. Ateroskleroz, nedenleri tespit edilip tedavi edilebildiği takdirde durdurulabilen veya geriletilebilen multifaktöryel, morbid ve mortal, sadece koroner damarları değil tüm arteryel yapıları etkileyen sistemik bir hastalıktır (73). Aterosklerotik süreci hangi olay veya olaylar dizisinin başlattığı bilinmemektedir. Bu süreci açıklamaya yönelik geliştirilen hipotezler içinde en fazla kabul göreni hasara tepki hipotezidir. Ross tarafından ortaya atılan bu varsayımda olayları endotel disfonksiyonu başlatmaktadır (74).

Kardiyovasküler sistem tiroid hormonlarının etkisine hassastır. Tiroid hormonu kalpte pozitif inotropik ve kronotrop etki gösterir. Hipotiroidide kardiyak debi ve kalp hızı azalır. Aşikar tiroid hormon bozukluğu olan hastalarda çok sayıda kardiyak anomali olabileceği bilinmektedir. Aşikar hipotiroidinin erken ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu bilinmektedir (3,26). SKH ateroskleroz için

risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Bu durum serum total kolesterol seviyesi ile LDL kolesterol seviyesinin artması ve HDL kolesterol seviyesinin azalması ile bağlantılıdır. Aşikar hipotiroidide tarif edilen diğer aterosklerotik risk göstergelerinin SKH ve koroner arter hastalığı birlikteliğinden sorumlu olabileceği bildirilmektedir. Klinik ve otopsi çalışmaları, SKH ile koroner arter hastalığı (KAH) arasında ilişki olduğunu göstermiştir (65-67). SKH'nin aterosklerotik hastalık ve miyokard infarktüsü için bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar vardır (68). Bazı çalışmalarda ise 20 yıllık takip sonrasında iskemik kalp hastalığı ve mortalite artışı ile SKH arasında ilişki olmadığı tespit edilmiştir (69). Yapılan çalışmalarda SKH'li hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı bildirilmektedir. Bu çalışmaların bazılarında SKH'nin ateroskleroz gelişimine katkıda bulunacak şekilde lipid metabolizması üzerindeki olumsuz etkileri gösterilmiştir. Bir grup çalışmada ise SKH'nin lipid profilinden bağımsız olarak tiroid hormonunun endotelyal etkileri nedeniyle ateroskleroza yol açtığı gösterilmiştir (91,92). SKH ve kardiyovasküler hastalık ilişkisini araştıran çalışmalarda farklı sonuçların elde edilmesi hasta seçim kriterlerine ve hastaların TSH düzeylerine bağlı olabilir. Sonuç olarak SKH'de kardiyovasküler hastalık riskinin arttığını savunan görüşler ağırlıktadır (72).

Literatürde daha önce SKH ile kardiyovasküler hastalık riski araştırılmış ancak çalışmamızda bulunan parametreler beraber değerlendirilmemiştir. Biz TSH seviyesi 4.2-10 μIU/ml arasında olan SKH'li hastaları tedavi edilenler ve edilmeyenler olarak iki gruba ayırmayı ve 6 aylık takip süresi sonunda her iki gruptaki hastalardan da çalışma başlangıcında ve sonunda elde edilen kan basıncı, beden kitle indeksi (BKİ), total kolesterol (TK), LDL kolesterol (LDL-K), HDL kolesterol (HDL-K), trigliserid (TG), homosistein, HsCRP ve fibrinojen seviyelerini karşılaştırmayı planladık.

TSH seviyesi 4.2-10 μIU/ml arasında olan SKH'li hastalarda LT4 tedavisinin kardiyovasküler risk parametreleri üzerine etkilerini değerlendirerek, çalışma kriterleri dışındaki hastalıklar hariç eşlik eden diğer hastalıklara bakılmaksızın kardiyovasküler sistem hastalıklardan primer korunma amacıyla rutin tedavilerinin gerekip gerekmediği sorusuna yanıt bulmayı amaçladık

Beden kitle indeksi (BKİ), vücut yağ dokusu miktarı ile iyi kolere olan bir parametredir. Literatürde SKH'li olgularda levotiroksin tedavisi ile beden kitle indeksinin değerlendirildiği az sayıda çalışma bulunmaktadır (11,93,94).

Serter ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada TSH seviyesi 5-10 μIU/L arasında olan 30 SKH'li hastaya 6 ay süresince LT4 tedavisi verilmiş ve takip süresi sonunda hastaların BKİ değerlerinin değişmediği gösterilmiştir (11). Aksine Arinzon ve arkadaşlarının yaşlılar üzerinde yaptığı bir çalışmada 26 SKH'li olguda, 3 ay süren LT4 tedavisi sonrası hastaların BKİ değerlerinin azaldığı tespit edilmiştir (93). Fadeyev ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise koroner arter hastalığı olan 19 SKH'li olgu 6 ay süresince takip edilmiş ve LT4 tedavisiyle birlikte hastaların BKİ değerlerinin azaldığı gösterilmiştir (94).

Bu çalışmamızda LT4 tedavisine rağmen hastaların BKİ değerlerinin değişmediğini ($p>0.05$) bulduk. Bizim sonucumuz Serter ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonucuyla uyumlu olmakla birlikte, Arinzon ve Fadeyev tarafından yapılan çalışmaların sonuçlarıyla farklılık arzetmektedir. Arinzon ve Fadeyev tarafından yapılan çalışmalarda olgu sayılarının daha az olması ve her iki çalışmada da değerlendirilen SKH'li olguları sırasıyla yaşlıların ve KAH tanısıyla izlenen hastaların oluşturması farklı sonuçları izah edebilir. Çünkü her iki çalışmada da değerlendirilen hastalarda iştah problemleri, gıdaya ulaşmada zorluk yaşanması ve diyet uygulamaları gibi farklılıklar olabilir.

SKH istirahatte sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu, eforla sistolik disfonksiyon, artmış ateroskleroz ve miyokard infarktüs riski ile beraber olabilir. Subklinik hipotiroidide kalsiyum ATP- az aktivitesinin azalması ventrikül diyastolik fonksiyonlarını bozar (26). SKH'li hastalarda endotel fonksiyonunun, sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının bozulduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bu çalışmalar, subklinik hipotiroidide 6 aylık levotiroksin replasman tedavisinden sonra sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun düzeldiğini göstermişlerdir (26-30).

Luboshitzsky ve arkadaşlarının yaptığı iki çalışmada SKH'li hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçlarının kontrol gruplarından daha yüksek olduğu gösterilmiştir (95-96). Taddei ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 14 SKH'li hastada, NO azalmasına bağlı endotel disfonsiyonunun olduğu ve LT4 replasmanı sonrası endotel disfonksiyonunun düzeldiği saptanmıştır (27). Faber ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise SKH'li 16 kadın hastada replasman tedavisi sonrası sistemik vasküler rezistansta (SVR) azalma ($p< 0.05$) tespit edilmiştir (97). Kaya (98) ve Cantürk (20) tarafından yapılan çalışmalarda, SKH'li hastalarda LT4 tedavisinin sistolik ve diyastolik kan basınçlarını değiştirmediği gösterilmiştir.

Mevcut verilere dayanarak LT4 tedavisinin SVR'ı azaltacağı ve buna bağlı olarak sistolik ve diastolik kan basıncı değerlerinin azalacağını düşünüyorduk. Ama çalışmamızda LT4 tedavisinin sistolik ve diyastolik kan basıncı üzerine etkisinin olmadığını ($p> 0.05$) bulduk. Bizim sonucumuz Kaya ve Cantürk tarafından yapılan çalışmaların sonuçları uyumlu olmakla birlikte, Luboshitzsky, Taddei ve Faber tarafından yapılan çalışmaların sonuçlarıyla farklılık göstermektedir. Taddei ve Faber tarafından yapılan çalışmalarda SKH'li olgu sayılarının daha az olması farklı sonuçları izah edebilir.

Hipotiroidi ile dislipidemi ve ateroskleroz arasındaki ilişki çok iyi bilinmesine rağmen, SKH'li olgulardaki serum lipid düzeyleri hakkında çelişkili veriler yayınlanmaktadır. İlk klinik ve otopsi çalışmaları, SKH ile koroner kalp hastalığı arasında ilişki olduğunu göstermiştir (65-67,99). Bazı çalışmalarda serum kolesterol seviyeleri SKH'li olgularda anlamlı şekilde yüksek bulunmuş. Bunun yanında yapılan bazı çalışmalarda ise ötiroid sağlıklı kontrol bireylerle arasında farklılık tespit edilememiştir (13-15). SKH'li olguların kolesterol seviyeleri hakkında farklı veriler elde edilen çalışmaların yanısıra, bu hastalara levotiroksin replasman tedavisi verildikten sonraki lipid profilinde meydana gelen değişimler hakkında da farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda replasman tedavisiyle hastalar ötiroid yapılsa bile lipid profilinin değişmediği gösterilmişken, tersine replasman tedavisinin lipid profilini olumlu yönde etkilediğini gösteren çalışmalarda bulunmaktadır (7,16,17,100).

Perez ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada LT4 tedavisi ile SKH'li hastaların LDL- K değerlerinin azaldığı tespit edilmiştir (101). Serter ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 30 SKH'li hastaya 6 ay süresince LT4 tedavisi verilmiş ve takip süresi sonunda hastaların TK ve LDL-K değerlerinin azaldığı gösterilmiştir (11).

Arinzon ve arkadaşlarının yaşlılar üzerinde yaptığı bir çalışmada 26 SKH'li olguda, 3 ay süren LT4 tedavisi sonrası hastaların TK ve LDL-K değerlerinin azaldığını, TG değerlerinin değişmediğini saptamıştır (93). Yıldırımkaya ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada HDL-K değerlerinin değişmediği, LDL-K ve TK değerlerinin ise azaldığı gösterilmiştir (4).

Daha önce yapılan çalışmalara dayanarak LT4 tedavisinin TK ve LDL-K seviyelerini azaltacağını, HDL-K ve TG seviyelerini ise değiştirmeyeceğini bekliyorduk. Diğer çalışmalar ile benzer olarak total kolesterol (TK) seviyelerinin azaldığını ($p< 0.05$), TG seviyelerinin değişmediğini ($p> 0.05$) bulduk. Ancak diğer çalışmalardan farklı olarak HDL-K seviyelerinin arttırdığını ($p< 0.05$), LDL-K seviyelerinin ise değişmediğini ($p> 0.05$) bulduk.

Homosistein metionin metabolizması esnasında oluşan, yapısında sülfür bulunduran bir aminoasittir (102). Yüksek homosistein seviyeleri endotel hücreleri, trombositler ve düz kas hücrelerini etkileyerek protrombotik ve aterojenik zemin oluştururlar. Homosistein değerinin 15 μmol/L'nin üzerinde olmasının KAH için bağımsız risk faktörü olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Homosistein düzeyi bu değerin üzerinde bulunanlarda miyokard infarktüsü (Mİ) geçirme riskinin 3.4 kat arttığı tespit edilmiştir (85-87). Ateroskleroz gelişiminde homosistein, HsCRP ve fibrinojen bağımsız risk faktörleri olarak rol alırlar. Bu parametrelerin SKH'li olgularda arttığını gösteren çalışmaların yanında artışların olmadığını gösteren çalışmalar da bildirilmektedir. Ancak bu çalışmalarda levotiroksin tedavisi ile bu parametrelerdeki değişiklikler beraber değerlendirilmemiştir (18-25).

Subklinik hipotiroidi ile homosistein ilişkisi açısından yapılan çalısma sayısı oldukça kısıtlıdır. SKH'li olgularda homosistein seviyelerinin değerlendirildiği 8

çalışmanın 7'sinde SKH'li hastaların homosistein seviyelerinin konrol gruplarından farklı olmadığı bulunmuştur (22-24,96,97,103,104).

Şengül ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada SKH'li hastalarda homosistein seviyelerinin arttığı ve LT4 tedavisi ile mevcut homosistein seviyelerin azaldığı tespit edilmiştir (18). Üç çalışmada ise LT4 tedavisine rağmen SKH'li olguların homosistein seviyelerinin değişmediği belirlenmiştir (23,101,104). Çakal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 50 SKH'li hastaya LT4 tedavisi verilmiş. SKH'li hastaların homosistein seviyelerinin, kontrol grubundaki sağlıklı bireylerinkinden daha fazla ve LT4 tedavisi ile homosistein seviyelerinin azaldığı saptanmıştır (105).

Biz 6 aylık takip sonrasında LT4 tedavisi verilen SKH'li hastaların homosistein seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olduğunu saptadık ($p< 0.05$). Bizim sonucumuz Şengül ve Çakal tarafından yapılan çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu olmakla birlikte, mevcut çalışma sonuçlarının çoğunluğu ile uyum göstermemektedir.

C-reaktif protein (CRP) insanlarda, enfeksiyon ve doku zedelenmesine yanıt olarak akut ve hızlı yükselen majör bir akut faz reaktanıdır (106). İnflamasyonla karakterize çeşitli hastalıklarda yükselmiş serum düzeyleri, CRP'nin nonspesifik bir inflamatuar belirteç olduğunu göstermektedir. C-reaktif protein (CRP), son zamanlarda aterosklerozun inflamatuar bir hastalık olarak kabul edilmesi ile önemi ortaya çıkan kardiyovasküler risk belirteçlerinden biridir. Ridker ve arkadaşları 1997 yılında yayınlanan çalışmalarında sağlıklı erkeklerdeki yüksek bazal CRP düzeylerinin, gelişebilecek ilk miyokard infarktüsü ve inmenin habercisi olabileceğini rapor etmişlerdir. Araştırmacılar CRP'nin bu etkisinin klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak gerçekleştiğini belirtmişlerdir (107,108). Yapılan çalışmalarda yüksek HsCRP seviyelerinin ateroskleroz ve KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (90). Hipotiroidi ile ateroskleroz arasında yakın ilişki olmasına rağmen tiroid fonksiyon testleri ile CRP arasındaki ilişkiler çalısmalara göre farklılık göstermektedir. SKH'li olgularda HsCRP seviyelerinin değerlendirildiği 8 çalışmanın 4'ünde SKH'li hastalarla kontrol gruplarındaki sağlıklı bireyler arasında HsCRP seviyeleri açısından farklılık olmadığı bulunmuştur (21,97,103,104).

Christ-Crain ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada aşikar hipotiroidi ve subklinik hipotiroidili hastalarda normal kontrollere göre serum CRP düzeylerinde anlamlı yükseklik tespit etmişler, fakat CRP ile serbest T3 veya TSH arasında anlamlı korelasyon saptamamışlardır. Aynı zamanda subklinik hipotiroidili hastalarda L-tiroksin replasman tedavisi ile de CRP düzeyinde anlamlı düşüş izlememişlerdir (104).

Deicher ve arkadaşının yaptığı bir çalışmada 3 ay süresince LT4 tedavisine rağmen SKH'li hastaların HsCRP seviyelerinin değişmediği tespit edilmiştir (23). Perez ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada TSH seviyesi 5-10 μIU/L arasında olan 42 SKH'li hastaya 6 ay süresince LT4 verilmiş ve takip sonunda hastaların HsCRP değerlerinin değişmediği saptanmıştır (101). Toruner ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada SKH'li hastalarla kontrol gruplarındaki sağlıklı bireyler arasında HsCRP seviyeleri açısından farklılık olmadığı tespit edilmiştir (109).

Tuzcu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada TSH > 4.2 μIU/L olan 77 SKH'li hastaların HsCRP seviyelerinin kontrol grubundaki sağlıklı bireylerden daha fazla olduğu gösterilmiştir (19). Diğer bir çalışmada ise 84 SKH'li kadın hastaların HsCRP seviyelerinin kontrol grubundaki sağlıklı bireylerden daha fazla olduğu ve LT4 replasmanı ile azaldığı rapor edilmiştir (110). Gen ve arkadaşlarının 27 SKH'li kadın hastada yaptığı bir başka çalışmada, SKH'li hastaların HsCRP seviyelerinin LT4 tedavisine rağmen değişmediği belirlenmiştir (111). Bu çalışmamızda LT4 tedavisi verilen SKH'li hastaların HsCRP seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığını ($p > 0.05$) saptadık. Bizim sonucumuz mevcut çalışma sonuçlarının çoğunluğu ile uyum göstermektedir.

Fibrinojen suda çözünen bir plazma glikoproteini olup, koagülasyonda rol oynayan bir akut faz reaktanıdır (80). İnflamasyon ve doku hasarının olduğu durumlarda, aşikar hipotiroidilerde serum fibrinojen düzeyleri artmaktadır (81). Yapılan çalışmalarda fibrinojenin kardiyovasküler hastalık ve inme riski için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Yüksek plazma fibrinojeni, çeşitli prospektif çalışmalarda koroner arter hastalığı riskinin bir prediktörü olarak ortaya çıkmıştır. Sigara ve yüksek plazma trigliserit düzeyleri, plazma fibrinojenindeki yükselmeye eşlik ederlerse de,

fibrinojenin prediktif değeri bu risk faktörlerinden kısmen bağımsız gibi görünmektedir. Yapılan birçok çalışmada fibrinojenin kardiyovasküler hastalık riski ile anlamlı derecede ilişkili olduğu ve SKH'li hastalarda fibrinojen seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (20,82,105).

Cantürk ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 35 SKH'li hastaya 6 ay süresince LT4 tedavisi verilmiş. SKH'li hastaların fibrinojen seviyelerinin, kontrol grubundaki sağlıklı bireylerinkinden daha fazla olduğu ancak LT4 tedavisine rağmen değişmediği tespit edilmiştir (20).

Çakal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada SKH'li hastaların fibrinojen seviyelerinin kontrol grubundakilerden daha fazla olduğu saptanmıştır (105). Erem C.'nin yaptığı bir çalışmada ise SKH'li hastaların fibrinojen seviyelerinin kontrol grubundakilerden farklı olmadığı rapor edilmiştir (25). SKH'li 40 kadın üzerinde yapılan diğer bir çalışmada ise fibrinojen seviyelerinin, kontrol grubundaki sağlıklı bireylerden daha fazla olduğu tespit edilmiştir (112).

Yaptığımız bu çalışmada 6 aylık takip sonrasında LT4 tedavisi verilen SKH'li hastaların fibrinojen seviyelerinde istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir değişiklik olduğunu saptadık ($p< 0.001$).

Kontrol grubundaki ortalama TSH düşüşü 1.3 µIU/mL iken tedavi edilen grupta bu düşüş 3.6 µIU/mL olarak bulundu. Tedavi grubunda TSH düşüşüne eşlik eden fibrinojen ve homosisteindeki azalışın kontrol grubunda görülmemesi, tedavi grubundaki ortalama TSH düşüşünün daha fazla olması ile açıklanabilir. Bununla birlikte tedavi grubunda tedavi sonrası fibrinojen ve homosistein düzeylerindeki düşüşler, lipid profilindeki düzelmeye bağlı olabilirdi. Ancak yapılan korelasyon testinde anlamlı ilişki saptanmadı. Dolayısıyla her iki parametredeki düşüşün TSH'dan bağımsız olarak tek başına lipid profilindeki düzelmeye bağlı olmadığı görüldü. Mevcut literatürde SKH'li hastalarda LT4 tedavisinin fibrinojen seviyeleri üzerine etkisini değerlendiren sınırlı sayıda çalışma olması nedeniyle, bu konuyu irdeleyen yeni çalışmalara gereksinim vardır.

Sonuç olarak yaptığımız çalışmada, TSH düzeyleri 4.2-10 μIU/mL arasında seyreden SKH'li hastalarda LT4 tedavisinin aterojenik lipid profilinde düzelmeye, fibrinojen ve homosistein seviyelerinde azalmaya neden olduğunu bulduk. Bu yüzden TSH düzeyleri normal değerin üzerinde olan her hastaya L- tiroksin tedavisinin başlanmasının doğru bir yaklaşım olacağı ve bu sırada daha fazla sayıda vakayı içine alan çalışmaların yapılmasına gerek duyulduğu inancındayız.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

TSH seviyesi 4.2-10 μIU/mL arasında olan subklinik hipotiroidi (SKH)'li hastalarda LT4 tedavisinin kardiyovasküler risk parametreleri üzerine etkilerini araştırdığımız çalışmamızın sonucu olarak:

- Her iki gruptaki hastalardan çalışma başlangıcında elde edilen total kolesterol (TK), LDL-K, HDL-K, TG, fibrinojen ve high sensitif CRP (HsCRP) ölçümleri birbirine benzerdi.
- Kontrol grubundaki hastalardan çalışma başlangıcında ve sonunda elde edilen veriler arasında farklılık olmadığı tespit edildi.
- Tedavi grubundaki hastaların çalışma başlangıcı homosistein seviyeleri kontrol grubuna göre daha düşük bulundu.
- Tedavi grubundaki hastaların çalışma sonunda homosistein, fibrinojen ve TK seviyelerinin azaldığı, HDL-K seviyelerinin ise arttığı tespit edildi.

LDL-K, TG ve fibrinojen seviyelerinin yüksekliği, HDL-K seviyelerinin azlığı ve homosistein artışı ateroskleroz gelişimi için önemli risk faktörleridir. Birden fazla risk faktörünün mevcudiyetinde kardiyovasküler riskin katlanarak arttığı gösterilmiştir. Bizim sonuçlarımız, TSH seviyesi 4.2-10 μIU/mL arasında olan hastaların çalışma kriterleri dışındaki hastalıklar hariç eşlik eden diğer hastalıklarına bakılmaksızın, kardiyovasküler sistem hastalıklarından primer korunma amacıyla tedavi edilmelerinin mantıklı bir yaklaşım olduğunu düşündürüyor. Bu yaklaşımla SKH'li hastalarda kardiyovasküler nedenli morbidite ve mortalitenin azaltılabileceğini düşünüyoruz. SKH'li hastalarda LT4 tedavisinin mortalite ve morbidite üzerine etkilerinin araştırıldığı ileri çalışmaların yapılması halinde konunun daha da netleşeceğini, bu hastaların tedaviye ihtiyaç duyup duymayacağı hakkında daha kesin neticeler vereceği kuşkusuzdur.

7. KAYNAKLAR

1. Cooper DS. Clinical practice subclinical hypothyroidism. N Eng J Med. 2001 Jul 26; 345(4): 260-5.

2. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med. 2000 Feb 28; 160(4): 526-34.

3. Vinzio S, Trinb A, Schlienger JC, et al. Cardiac consequences of subclinical dysthyroidism. Presse Med. 2005 Sep; 34: 1161-4.

4. Yıldırımkaya M, Ozata M, Yılmaz K, et al. Lipoprotein a concentration in subclinical hypothyroidism before and after levothyroxine therapy. Endocr J. 1996 Dec; 43(6): 731-6.

5. Efstathiadou Z, Bitsis S, Milionis HJ, et al. Lipid profile in subclinical hypothyroidism: Is L-Thyroxine substitution beneficial? Eur J Endocrinol. 2001 Dec; 145(6): 705-10.

6. Meier C, Staub JJ, Roth JB, et al. TSH controlled L-Thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: A double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). J Clin Endocrinol Metab. 2001 Oct; 86(10): 4860-60.

7. Caraccio N, Ferrannini E, Monzani F. Lipoprotein profile in subclinical hypotyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebocontrolled study. J Clin Endocrinol Metab. 2002 Apr; 87(4): 1533-8.

8. Ganotakis ES, Mandalaki K, Tampalaki M, et al. Subclinical hypothyroidism and lipid abnormalities in older women attending a vascular disease prevention clinic: Effect of thyroid replacement therapy. Angiology. 2003 Sep-Oct; 54(5): 569-76.

9. Caparevic Z, Bojkovic G, Stojanovic D, et al. Dislipidemia and subclinical hypothyroidism. Med Pregl. 2003 May-Jun; 56(5-6): 276-80.

10. Ineck BA. Effects of subclinical hypothyroidism and its treatment on serum lipids. Ann Pharmacother. 2003 May; 37(5): 725-30.

11. Serter R, Demirbaş B, Korukluoğlu B, et al. The effect of L thyroxine replacement therapy on lipid based cardiovascular risk in subclinical hypothyroidism. Endocrinol Invest. 2004 Nov; 27(10): 897-903.

12. Cantürk Z, Çetinarslan B, Tarkun I, et al. Lipid profile and lipoprotein (a) as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. Endocr Res. 2003 Aug; 29(3): 307-16.

13. Tundbridge WMG, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: The Whickam Survey. Clin Endocrinol (Oxf). 1977 Dec; 7(6): 481-93.

14. Geul KW, Van Sluisveld IL, Grobbee DE, 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 (Oxf). 1993 Sep; 39(3): 275-80.

15. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, et al. Circulating lipids and minor abnormalities of thyroid function. Clin. Endocrinol (Oxf). 1992 Nov; 37(5): 411-4.

16. Tzotzas T, Krassas GE, Kostantinidis T, et al. Changes in lipoprotein(a) levels in overt and subclinical hypothyroidism before and during treatment. Thyroid. 2000 Sep; 10(9): 803-8.

17. Merchante-Alfaro AA, Civera-Andres M, Atienzar-Herraez N, et al. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile in patients with mild subclinical hypothyroidism. Med. Clin (Barc). 2006 Feb 25; 126(7): 246-9.

18. Şengül E, Çetinarslan B, Tarkun I, et al. Homocysteine concentrations in subclinical hypothyroidism. Endocr Res. 2004 Aug; 30(3): 351- 9.

19. Tuzcu A, Bahçeci M, Gökalp D, et al. Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high sensitive c-reactive protein (low grade inflamation) and fasting hyperinsulinemia. Endocr J. 2005 Feb; 52(1): 89-94.

20. Cantürk Z, Çetinarslan B, Tarkun I, et al. Hemostatic system as a risk factör for cardiovasculer disease in women with subclinical hypothyroidism. Thyroid 2003 Oct; 13(10): 971-7.

21. Lee WY, Suh JY, Rhee EJ, et al. Plasma CRP, apolipoprotein A-1, apolipoprotein B and Lp a levels according to thyroid function status. Arch Med Res. 2004 Nov-Dec; 35(6): 540-5.

22. Aldasouqi S, Nkansa-dwamena D, Bokhari S, et al. Is subclinical hypothyroidism associated with hyperhomocysteinemia? Endocr Pract. 2004 Sep-Oct; 10(5): 399- 403.

23. Deicher R, Vierhapper H. Homocysteine: a risk factor for cardiovascular disease in subclinical hypothyroidism? Thyroid. 2002 Aug; 12(8): 733-6.

24. Lindeman RD, Romero LJ, Schade DS, et al. İmpact of subclinical hypothyroidism on serum total homocysteine concentrations, the prevalence of coronary heart disease (CHD), and CHD risk factors in the New Mexico Elder Health Survey. Thyroid. 2003 Jun: 13(6): 595-600.

25. Erem C. Blood coagulation, fibrinolytic activity and lipid profile in subclinical thyroid disease: Subclinical hyperthyroidism increases plasma factor 10 activity. Clin Endocrinol (Oxf). 2006 Mar; 64(3): 323- 9.

26. Guldiken S, Demir M, Turgut B, et al. Global fibrinolitik capacity in patients with subclinical hypothyroidism. Endocr J. 2005 Jun; 52(3): 363-7.

27. Taddei S, Caraccio N, Virdis A, et al. Impaired endotethelium dependent vasodilation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Aug; 88(8): 3731-7.

28. Monzani F, Caraccio N, Kozakowa M, et al. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima media thickness in hypothyroidism: a double blind, placebo controlled study. J Clin Endocrinol Metab. 2004 May; 89(5): 2099-2106.

29. Brenta G, Mutti LA, Shinitman M, et al. Assesment of left ventriküler diastolic by radionuclventriculography at rest and exercise in subclinical hypothyroidism, and its response to L Thyroxine therapy. Am J Cardiol. 2003 Jun 1; 91(11): 1327-30.

30. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, et al. Subclinical hypothyroidism and cardiac function. Thyroid. 2002 Jun; 12(6): 505-10.

31. Chu JW, Crapo LM. Clinical perspective: The treatment of subclinical hypothyrodism is seldom necessary. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Oct; 86(10): 4591-9.

32. Haddow JE, Palomaki GE, Alan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. N Engl J Med. 1999 Aug 19; 341(8): 549-55.

33. Fatourechi V. Subclinical hypothyroidism: How should it be managed? Treat Endocrinol. 2002; 1(4): 211-6.

34. Lerch M, Meier C, Staub JJ. Is there a need for treatment in subclinical hypo and hyperthyroidism. Ther Umsch. 1999 Jul; 56(7): 369-73.

35. Sadler GP, Clark OH, van Heerden JA, Farley DR. Thyroid and parathyroid. In Schwartz SI (Ed). Principles of Surgery. 7th Ed. New York: Mc Graw Hill Co; 1999: 1687-1734.

36. Pintar JE. Normal development of the hypothalamic-pituitary-thyroid Axis. In Braverman LE, Utiger RD (Eds). The thyroid. 7th Ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996: 6-18.

37. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Cerrahi anatomi ve teknik. New York: Springer-Verlag, 2000: 19-54.

38. İşgör A, Hüseyinova G. Tiroidin fonksiyonel histolojisi ve ultrastrüktürü. İçinde İşgör A (ed). Tiroid hastalıkları ve cerrahisi. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık; 2000: 13-23.

39. İşgör A, Akaydın M, Çolak T. Moleküler biyoloji - fizyoloji. İçinde İşgör A (ed). Tiroid hastalıkları ve cerrahisi. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık; 2000: 33-135.

40. Gökhan N, Çavuşoğlu H. Tiroid bezi ve Metabolik Hormonlar. İçinde Gökhan N, Çavuşoğlu H (eds). Tıbbi Fizyoloji. 3. baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi; 1989: 1293-1309.

41. İşgör A. Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. 1. baskı. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapıçılık; 2000: 69-122.

42. Klein I. Thyroid Hormone and The Cardiovascular System. Am J Med. 1990; 88: 631-7.

43. İşgör A. Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. 1. baskı. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık; 2000: 233-238.

44. Hanks JB. Thyroid. In Sabiston D.C (ed). Textbook of Surgery. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders Comp; 2001: 603-628.

45. O'Donnell AL. Hyperthyroidizm: Systemic Effects and Differential Diagnosis. In Falk SE (ed). Thyroid Disease. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Raven; 1997: 241-252.

46. Oğuz M, Cihan A, İşgör A. Tiroiditler. İçinde İşgör A (ed). Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. 1. baskı. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık; 2000: 465-473.

47. Weetman AP. Hypothyroidism: Screening and Subclinical Disease. BMJ. 1997; 314: 1175-1178.

48. Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, et al. Treatment Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Well-differentiated Thyroid Cancer. Arch Intern Med. 1996; 156: 2165-2172.

49. Özyeğin A, Yavuz N. Benign tiroid tümörleri. İçinde İşgör A (ed). Tiroid hastalıkları ve cerrahisi. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık; 2000: 365-6.

50. Hurng-Seng Wu J, Young MT, Clark OH. Tiroid kanserlerine genel bakış. İçinde İşgör A (ed). Tiroid hastalıkları ve cerrahisi. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık; 2000: 367-81.

51. Hüsrev H, Taylan K, Gürbüz E, (ed). Primer Hipotiroidizmler. İstanbul. Kelebek matbaacılık. 2001: 237-42.

52. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. Lancet. 2004; 363: 793–803.

53. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG. Epidemiology and Prevention of Clinical and Subclinical Hypothyroidism. Thyroid. 2002 Oct; 12(10): 839-47.

54. Devdhar M, Ousman YH, Burman KD. Hypothyroidism. Endocrinol Metab Clin N Am. 2007; 36(3): 595–615.

55. Uzunalimoğlu A. Hipotiroidi. İçinde Erdoğan G (ed). Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. 2. baskı. Ankara: MN Medikal & Nobel; 2005: 211-28.

56. Bharaktiya S, Orlaner PR, Woodhause WR, Davis AB. Hypothyroidsm. http://www.emedicine.com. Article last update: 2010.

57. LeBeau SO, Mandel SJ. Thyroid disorders during pregnancy. Endocrinl Metab Clin North Am. 2006; 35(1): 117-36.

58. Wartofsky L. Myxedema coma. Endoerinol Metab Clin North Am. 2006; 35(4): 687-98.

59. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease; Scientific review and guidelines for diagnosis and managament. JAMA 2004 Jan 14; 291(2): 228-38.

60. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, et al. Subclinical thyroid dysfunction: A Joint statement on management from the American Assosiciation of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association and the Endocrine Society. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90(1): 581-585.

61. Uzunalimoğlu A. Subklinik hipotiroidi. İçinde Erdoğan G (ed). Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. 2. baskı. Ankara: MN Medikal & Nobel; 2005: 217.

62. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, et al. Prevalence and follow-up abnormal TSH concentrations in the elderly in the United Kingdom. Clin Endocrinol (Oxf). 1991 Jan; 34(1): 77-83.

63. Rosenthal MJ, Hunt WC, Garry PJ, et al. Thyroid failure in the elderly: Microsomal antibodies as discriminant for therapy. JAMA1987 Jul 10; 258(2): 209-13.

64. Kabadi UM. Subclinical hypothyroidism natural course of the syndrome during a prolonged follow-up study. Arch Intern Med 1993 Apr 26; 153(8): 957-61.

65. Bastenie PA, Vanhaelst L, Neve P. Coronary artery disease in hypothyroidism: observation in preclinical myxoedema. Lancet 1967 Dec 9; 2(7528): 1221-2.

66. Bastenie PA, Vanhaelst L, Bonnyns M, et al. Preclinical hypothyroidism: a risk factor for coronary heart disease. Lancet 1971 Jan 30; 1(7692): 203-4.

67. Fowler PBS, Swale J, Andrews H. Hypercholesterolemia in borderline hypothyroidism: stage of premyxoedema. Lancet 1970 Sep 5; 2(7671): 488-91.

68. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk faktör for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: The Rotterdam Study. Ann intern Med. 2000; 132: 270-8.

69. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The development of iskemic heart disease in relation to autoımmune thyroid disease in a 20 year folow-up study of an English community. Thyroid 1996; 6: 155-60.

70. İmauzimi M, Akahoshi M, Ishimaru S, et al. Risk for İskemik heart disease and all cause mortality in subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89: 3365-70.

71. Gussekloo J, Van Exel E, De Craen AJ, et al. Thyroid status, disability and cognitive function and survival in old age. JAMA 2004; 292: 2591-9.

72. Palmieri EA, Fazio S, Lombardi G, et al. Subclinical hypothyroidism and cardiovasküler risk: a reason to treat. Treat Endocrinol. 2004; 3(4): 233-44.

73. Gimbrone MA Jr. Vascular endothelium, hemodynamic forces and atherosclerosis. Am J. Pathol 1999; 155: 1-5.

74. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. Nature 1993; 362: 801-809.

75. Koing W. Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation. Eur Heart J. 1999 (supp T): T19- T26.

76. Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) 2001 Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. JAMA 2001 May 16; 285(19): 2508-9.

77. Maher VNG, Brown BG, Marcovina SM, et al. Effects of lowering elevated LDL cholesterol on the cardiovascular risk of lipoprotein(a). JAMA 1995 Dec 13; 274(22): 1771-4.

78. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. N Eng J Med. 1999 Aug 12; 341(7): 498-511.

79. Fruchard JC, Nierman MC, Stroes ESG, et al. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. Circulation 2004 Jun 15; 109 (23 Supp 1): III 15-9.

80. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Harper's Biochemistry. Çeviri: Dikmen N, Özünen T. Harper Biyokimya. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., 2004: 755

81. Paramo JA, Belequi O, Roncal C, et al. Validation of plasma fibrinogen as a marker of carotid athersclerosis in subjects free of clinical. Haematologica 2004 Oct; 89(10): 1226-31.

82. Kannel WB. Overview of hemostatic factors involved In atherosclerotic cardiovascular disease. Lipids 2005 Dec; 40(12): 1215-20.

83. Selhub J, Miller JW. The pathogenesis of homocysteinemia. Am J Clin Nutr. 1992; 55: 131-138.

84. Champe PC, Harvey RA. Lipid metabolism. Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry, 2nd ed. Phliladelphia: J.B. Lippincott Company, 1994; 248.

85. Chauveau P, Chadefaux B. Hyperhomocysteinemia, a risk factor for arteriosclerosis in chronic uremic patients. Kidney Int. 1993; 43: 72-77.

86. Duell PB, Malinow MR. Homocysteine: an important risk factor for atherosclerotic vascular disease. Curr Opin Lipidol. 1997; 8: 28-3.

87. Stampfer MJ, Malinow MR, Willet WC, et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. JAMA 1992; 268: 877-81

88. Myron A, Rohts E. Proteins. In Burtis CA, Ashwood ER eds. Tietz Textbook of Clinical Chemistry 3. ed. WB. Saunders Company Philadelphia, USA, 1999: 493.

89. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. Circulation. 2003; 107: 391-7.

90. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining the risk of first myocardial infarction. Circulation 1998; 98: 731-3.

91. Rivolta G, Cerutti R, Colombo R, et al. Prevalance of subclinical hypothyrodism in a population living in the Milan metropolitan area. J Endocrinol. Invest. 1999 Oct; 22(9): 693-97.

92. Lindeman RD, Schade DS, LaRue A, et al. Subclinical hypothyrodism in a biethnic, urban community. J Am Geriatr Soc. 1999 Jun; 47(6): 703-709.

93. Arinzon Z, Zuta A, Eisakh A, et al. Evaluation response and effevtiveness of thyroid hormone replacement treatment on lipid profile and function in elderly patients with subclinical hypothyroidism. Arch Gerontol Geriatr. 2006 Apr 16.

94. Fadeyev VV, Sytch J, Kalashnikov V, et al. Levothyroxine replacement therapy in patients with subclinical hypothyroidism and coronary artery disease. Endocr Pract. 2006 Jan-Feb; 12(1): 5-17.

95. Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, et al. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. Thyroid 2002 May; 12(5): 421-5.

96. Luboshitzky R, Herer P. Cardiovascular risk factors in middle aged women with subclinical hypothyroidism. Neuro Endocrinol Lett. 2004 Aug; 25(4): 262-6.

97. Faber J, Petersen L, Wiinberg N, et al. Hemodynamic changes after levothyroxine treatment in subclinical hypothyroidism. Thyroid 2002 Apr; 12(4): 319-24.

98. Kaya A, Kısakol G, Uluer B**.** Klinik ve subklinik hipotiroidide tedavi öncesi ve sonu kan lipid düzeyleri. Endokrinolojide Yönelişler Şubat 2004; 13 (1): 6-9.

99. Kinlaw WB. Atherosclerosis and the throid. Thyroid Today. 1991; 14: 1-8.

100. 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 Sep; 85(9): 2993- 3001.

101. Perez A, Cubero JM, Sucunza N, et al. Emerging cardiovascular risk factors in subclinical hypothyroidism: lack of change after restoration of euthyroidism. Metabolism. 2005 Apr; 54(4): 559.

102. Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, et al. Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical application.Clin Chem 1993; 39: 1764-79.

103. Hueston WJ, King DE, Geesey ME. Serum biomarkers for cardiovascular inflammation in subclinical hypothyroidism. Clin Endocrinol (Oxf). 2005 Nov; 63(5): 582-7.

104. Christ-Crain M, Meier C, Guglielmetti M, et al. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: Cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A crosssectional and double-blind, placebo-controlled trial. Atherosclerosis 2003 Feb; 166 (2): 379-86.

105. Çakal B, Çakal E, Demirbaş B, Özkaya M, et al. Homocysteine and fibrinogen changes with L- thyroxine in subclinical hypothyroid patients. J Korean Med Scl. 2007 June; 22(3): 431-5.

106. Auer J, Berent R, Lassnig E, Eber B. C-reactive protein and coronary artery disease. Jpn Heart J 2002; 43: 607-19.

107. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflamamation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. N Eng J Med 1997; 336: 973-9.

108. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Eng J Med 2000; 342: 836-43.

109. Toruner F, Altınova A, Karakoc A, et al. Risk factors for cardiovasculer disease in patients with subclinical hypothyroidism. Advances in therapy. 2008 May; 25(5): 430-437.

110. Ozcan O, Çakir E, Yaman H, et al. The effects of thyroxine replacement on the levels of serum asymmetric dimethylarginine (ADMA) and other biochemical cardiovascular risk markers in patients with subclinical hypothyroidism. Clin endocrinol(Oxf). 2005 Aug; 63(2): 203-6.

111. Gen R, Akbay E, Sezer K, et al. Insulin resistance and cardiovascular risk factors in patients with mild and severe subclinical hypothyroidism. The Endocrinologist. 2010 May/June; 20(3): 128-130.

112. Erdem T.Y, Ercan M, Uğurlu S, et al. Plasma viscosity, an early cardiovascular risk factor in women with subclinical hhypothyroidism. J Clin Hemorheology and microcirculation. 2008 March; 38(4): 219-225.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİLİ HASTALARDA LEVOTİROKSİN TEDAVİSİNİN KARDİYOVASKÜLER RİSK PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Mutlu ŞAHİN

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi :12.10.2006
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 12.10.2010
Uzmanlık Sınavı Tarihi : 07.12.2010
Tez Danışmanı : Prof. Dr. İlyas ÇAPOĞLU
Jüri üyesi : Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU
Jüri üyesi : Prof. Dr. İlyas ÇAPOĞLU
Jüri üyesi : Prof. Dr. Mahmut AÇIKEL
Jüri üyesi : Doç. Dr. Hasan KAYNAR
Jüri üyesi : Doç. Dr. Habib BİLEN

Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Aralık-2010
ERZURUM