

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SUBKLİNİK VE KLİNİK HİPERTİROİDİ-HİPOTİROİDİ OLGULARINDA
SERUM PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR İNHİBİTÖR-1 DÜZEYİ VE
KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI ÖLÇÜMÜ
İLE ATEROSKLEROZ ARASINDAKİ İLİŞKİ

TEZ DANIŞMANI
YARD. DOÇ. DR. MESUT ÖZKAYA

DR. MEHMET GÜNDÜZ
UZMANLIK TEZİ

KAHRAMANMARAŞ 2009

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca deneyim ve desteğini esirgemeyen, etik kurallara bağlılığına, insana duyduğu saygıya ve bilimselliğine hayran kaldığım, kendisiyle çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum saygıdeğer tez danışman hocam; Yard. Doç. Dr. Mesut Özkaya'ya,

Eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım çalışmalarında ve yetişmemde emeği geçen çok değerli hocalarım; Doç. Dr. Bülent Kantarçeken, Doç. Dr. M. Akif Büyükbeşe, Doç. Dr. Ekrem Doğan, Doç. Dr. Hayriye Sayarlıoğlu, Doç. Dr. Mehmet Sayarlıoğlu'na, istatistiksel analizlerin yapılmasında ve çalışmalarında ki katkılarından dolayı hocam Doç. Dr. Ali Çetinkaya'ya, radyolojik görüntüleme de ki katkılarından dolayı da Yard. Doç. Dr. Nazan Okur'a, bu dönem boyunca aynı ortamı paylaştığım asistan arkadaşlarıma ve Dr. Çağatay Çıtırık ve Dr. Sedat Köroğlu'na , tüm servis hemşirelerime ve hastane personellerime ,

Eğitimim boyunca destekleri ve sevgileriyle her zaman yanımda olduklarını hissettiren canım anneme, babama, kayınvalidem ve kayınpederime ,

Duygusal, kırılgan, ince ruhlu, vefakar ve fedakar, sevgili hayat arkadaşım ve dostum F.Zehra Gündüz'e,

Beni sabır ve hasretle bekleyen canlarım, kızlarım Berfin ve Elifnaz'a en içten duygularıyla,

TEŞEKKÜR EDERİM

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	I
TABLO LİSTESİ	III
ŞEKİL LİSTESİ	V
GRAFİK LİSTESİ	V
KISALTMALAR	VI
ÖZET	VII
SUMMARY	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tiroid Bezi Embriyolojisi ve Anatomisi	3
2.2. Tiroid Bezi Fizyolojisi	4
2.2.1. Tiroid Hormonlarının Sentezi	4
2.2.2. Tiroid Hormonlarının Yapısı	5
2.2.3. Tiroid Sekresyonunun Regülasyonu	6
2.2.4. Tiroid Hormonlarının Etki Mekanizması	6
2.2.5. Tiroid Hormonlarının Etkileri	6
2.2.6. Tiroid Hormonlarının Regülasyonu	7
2.3. Tiroid Hastalıklarına Genel Bakış	8
2.3.1. Subklinik Hipotiroidizm	8
2.3.2. Klinik Hipotiroidizm	11
2.3.3. Subklinik Hipertiroidizm	14
2.3.4. Klinik Hipertiroidizm	16
2.4. Ateroskleroz	19
2.4.1. Aterosklerozun Tanımı	19
2.4.2. Aterosklerozun Risk Faktörleri	19
2.5. Fibrinojen	20
2.6. Homosistein	21
2.7. C- Reaktif Protein	22
2.8. Plazminojen aktivator inhibitör I	23
2.9. Karotis İntima Media Kalınlığı	23

3. MATERYAL VE METOD	26
3.1. Çalışma Dizaynı	26
3.2. Metod	27
3.2.1. Klinik ve Fizik Muayene	27
3.2.2. Kan Örneklerinin Alınışı ve Hazırlanışı	27
3.2.3. Tiroid Fonksiyon Testlerinin Tayini	27
3.2.4. Biyokimyasal Parametrelerin Tayini	27
3.2.5. Fibrinojen Tayini	28
3.2.6. Homosistein ve C-Reaktif Protein Tayini	28
3.2.7. Plazminojen aktivatör İnhibitör 1 Düzeyinin Tayini	28
3.2.8. Karotis İntima Media Kalınlığının Ölçümü	28
4. BULGULAR	29
4.1. Hasta ve Kontrol Grubu Özellikleri	29
4.2. Hasta ve Kontrol Grubu Sonuçları	29
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇLAR	38
7. KAYNAKLAR	39
8. EKLER	48

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1: Hipotiroidizmde Kardiyovasküler Hemodinamik Değişiklikler	14
Tablo 2.2: Tirotoksikozis Nedenleri	17
Tablo 2.3: Tirotoksikozun Belirti ve Semptomları (Azalan Sıklıkla)	18
Tablo 2.4: Aterosklerozun belirlenmiş risk faktörleri	19
Tablo 3.1: Tiroid hormon tetkikleri, referans aralıkları ve birimleri	27
Tablo 4.1: Çalışmaya alınan kontrol ve hasta gruplarının genel özellikleri	29
Tablo 4.2: TSH, Total Kolesterol, LDL, PAI-1 ve KİMK'in korelasyon verileri	33

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1: Vücutta iyot metabolizması	5
Şekil 2.2: Monoiodotirozin (MIT) ve Diiyodotirozin (DIT) oluşumu	5
Şekil 2.3: Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid eksenini	8
Şekil 2.4: Fibrinolitik sistem	23
Şekil 2.5: Solda normal intima-media kalınlığı olan karotis arter, sağda ise intima media kalınlığı artmış karotis arter	24

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 4.1: Hasta ve kontrol grubunun VKİ (kg/m ²) karşılaştırılması	30
Grafik 4.2: Hasta ve kontrol grubunun total kolesterol düzeylerinin karşılaştırılması	30
Grafik 4.3: Hasta ve kontrol grubunun LDL düzeylerinin karşılaştırılması	31
Grafik 4.4: Hipotiroidi ve kontrol grubunun homosistein düzeylerinin karşılaştırılması	31
Grafik 4.5: Hasta ve kontrol grubunun PAI-1 düzeylerinin karşılaştırılması	32
Grafik 4.6: Hasta ve kontrol grubunun sağ ve sol karotis arter intima media kalınlıklarının karşılaştırılması	32
Grafik 4.7: Hasta ve kontrol grubunun, sağ ve sol karotis arter intima media kalınlıklarının ortalama değerlerinin karşılaştırılması	33

KISALTMALAR

AF	:	Atrial fibrilasyon
AKA	:	Ana karotis arter
ABD	:	Amerika Birleşik Devletleri
ATIII	:	Antitrombin 3
BMH	:	Bazal Metabolik Hız
CRP	:	C-Reaktif Protein
CBC	:	Tam kan sayımı
EDTA	:	Etilen diamin tetra asetikasit
ELISA	:	Enzyme linked immuno sorbent assay
DIT	:	Diiyodotirozin
HDL-C:		Yüksek dansiteli lipoprotein (High-density lipoprotein cholesterol)
Hs-CRP:		High sensitif C-Reaktif protein
KİMK	:	Karotis intima media kalınlığı
KAH	:	Koroner arter hastalığı
LCA	:	Sol karotis arter
LDL-C:		Düşük dansiteli lipoprotein Kolesterol (Low density lipoprotein cholesterol)
LT4	:	Levotiroksin
MIT	:	Monoiyodotirozin
MI	:	Myokard infarktüsü
MMI	:	Metimazol
NCEP	:	National Cholesterol Education Program
NIS	:	Na/I symporter
OAB	:	Ortalama arter basıncı
PAT	:	Premature atrial taşikardi
PTU	:	Propiltiourasil
PAI-1	:	Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (Plasminogen activator inhibitor-1)
RAI	:	Radyoaktif iyot

RCA	:	Sağ karotis arter
SPSS	:	Statistical Package for the Social Sciences
sT3	:	Serbest T3
sT4	:	Serbest T4
TRH	:	Tirotropin releasing Hormon
t-PA	:	Doku plazminojen aktivatörü
TSH	:	Tiroid Uyarıcı Hormon
T.Kol	:	Total kolesterol
TBG	:	Tiroksin Bağlayıcı Globulin
TPO	:	Tiroid Peroksidaz
T3	:	Triiyoditironin
T4	:	L-Tiroksin
USG	:	Ultrasonografi
u-PA	:	Ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü
VKİ	:	Vücut kitle indeksi
VWF	:	Vonwillbreand faktör

ÖZET

Giriş ve Amaç: Tiroid hormonları normal büyüme ve iskelet gelişimi için önemli bir role sahiptir. Hipertiroidizm dokuların yüksek miktarda tiroid hormonları ile karşılaşması sonucu bazal metabolik hız (BMH) artışına sebep olan klinik bir durumdur. Hipotiroidizmde ise tiroid hormonlarının eksikliği ve/veya etkisizliği sonucu metabolik yavaşlama görülür. Biz bu çalışmamıza tiroid stimulan hormon (TSH) seviyesi yüksek, serbest T3 (sT3) ve serbest T4 (sT4)'ü normal olan subklinik hipotiroid hastalar, TSH seviyesi yüksek, sT3 ve sT4'ü düşük klinik hipotiroid hastalar, TSH seviyesi düşük, sT3 ve sT4'ü normal subklinik hipertiroid hastalar ve TSH seviyesi düşük, sT3 ve sT4'ü yüksek olan klinik hipertiroidi hastalarında, vücut kitle indeksi (VKİ), ortalama arter kan basıncı (OAB), tiroid stimulan hormon (TSH), vitamin B12, folik asit, total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserid ve aterosklerotik süreçte rol alan fibrinojen, homosistein, C-reaktif protein (CRP), plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) ve karotis intima media kalınlığı (KİMK) ölçümü yaparak sağlıklı popülasyona göre ateroskleroz ile ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmaya alınan hastaların tiroid patolojileri laboratuvar olarak TSH, sT3 ve sT4 ölçümleri ile ortaya kondu. Ateroskleroz yapabilecek ek sistem hastalığı olanlar çalışma dışında tutuldu. VKİ'leri < 30 kg/m² olanlar çalışmaya alındı. Aynı zamanda çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan ve tiroid bozukluğu olmayan gönüllülerden de kontrol grubu oluşturuldu. Bu çalışmada; 16 klinik hipertiroid, 16 subklinik hipertiroid, 16 klinik hipotiroid ve 16 subklinik hipotiroid olmak üzere toplam 64 hasta incelenmiştir. Kontrol grubu; sigara, alkol gibi madde kullanımı ve ilaç kullanımı olmayan, ateroskleroz yapabilecek sistemik hastalığı (diyabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, vb) olmayan sağlıklı 20 birey alınarak oluşturuldu.

Bulgular: Bu çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri benzerdi. VKİ, subklinik hipotiroidi hastalarında; kontrol grubuna göre (p=0,035), klinik hipotiroidi hastalarında; subklinik hipertiroidi grubuna göre (p=0,037), klinik hipertiroidi grubuna göre (p=0,022) ve kontrol grubuna göre (p=0,008) daha yüksek saptadık ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlıydı. Total kolesterol değerlerini; subklinik hipotiroidi hastalarında, kontrol grubuna göre (p=0,05), klinik hipotiroidi hastalarında, klinik hipertiroidi hastalarına göre (p=0,002) ve kontrol grubuna göre

($p=0,037$) daha yüksek saptadık. LDL düzeylerini; subklinik hipotiroidi hastalarında, hipertiroidi grubuna göre ($p=0,014$) ve klinik hipotiroidi hastalarında, klinik hipertiroidi hastalarına göre ($p=0,007$) daha yüksekti ve bu farklar da istatistiksel olarak anlamlıydı. Homosistein düzeyleri; hipotiroidi hastalarında, kontrol grubuna göre ($p=0,003$) daha yüksek saptadık. PAI-1 düzeylerinde ise hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,9$). Sağ ve sol KİMK değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,12$).

Sonuç: Tiroid hastalıklarında, PAI-1 düzeylerini ve karotis intima media kalınlıklarını sağlıklı popülasyona göre farklı bulmadık. Hipotiroidi grubunda, VKİ, homosistein, total kolesterol ve LDL değerlerini, hipertiroidi ve sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulduk. Dolayısıyla ölçümü yapılmış olan bu iki parametreyi ateroskleroz ile ilişkilendirmek pek mümkün olmamaktadır. Ancak elimizdeki veriler halen yeterli değildir ve daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Ateroskleroz, hipertiroidizm, hipotiroidizm, karotis intima media kalınlığı, plazminojen aktivatör inhibitör-1

SUMMARY

INTRODUCTION AND OBJECTIVES: Thyroid hormones have crucial role for growth and skeletal development. Hyperthyroidism is a clinical condition in which basal metabolic rate increases as a result of tissue exposure to high amount of thyroid hormones. In contrast basal metabolic rate (BMR) decreases as a result of thyroid hormone deficiency and and/or ineffectivity, in hypothyroidism. In this study, we enrolled the subclinical hypothyroid patients whose TSH level is between 5-10 $\mu\text{IU/mL}$ and free T3 (fT3), free T4 (fT4) normal, subclinical hypothyroid patients whose TSH $> 10 \mu\text{IU/mL}$ and fT3, fT4 low, subclinical hyperthyroid patients whose TSH $< 0,4 \mu\text{IU/mL}$ and fT3, fT4 normal and finally clinical hyperthyroid patients whose TSH $< 0,1 \mu\text{IU/mL}$ and fT3, fT4 is high. We measured body mass index (BMI), mean arterial pressure, thyroid stimulant hormone (TSH), B12 vitamin, folic acid, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglyceride, fibrinogen, homocysteine, C-reactive protein (CRP), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), which play role in atherosclerosis processes and carotid intima media thickness to establish an association between these thyroid disturbances and atherosclerosis. All of these results were compared to healthy population.

MATERIAL AND METHODS: Thyroid diseases of patients were diagnosed by evaluating serum TSH, fT3, fT4. The individuals with systematic disease which may cause atherosclerosis excluded from the study. The patients whose BMI $< 30 \text{ kg/m}^2$ were enrolled. Besides control group was designed from ones who meet enrollment criteria but don't have thyroid pathology. In these study 16 clinical hyperthyroid, 16 subclinical hyperthyroid, 16 clinical hypothyroid, 16 subclinical hypothyroid were evaluated. On the other hand a control group was formed from of 20 healthy individuals without any smoking or drinking habits, and any other additional disease that may cause atherosclerosis (Diabetes Mellitus, hypertension, dyslipidemia).

RESULTS: The demographics of the patients and control group were similar. BMI measurements were higher in subclinical hypothyroid patients compared with control group ($p=0,035$), and also higher in clinical hypothyroid patients compared with subclinical hyperthyroid ($p=0,037$), hyperthyroid ($p=0,022$), and control group ($p=0,008$), these differences were statistically significant total cholesterol levels were higher in subclinical hypothyroid patients compared with control group ($p=0,05$) and also higher in clinical

hypothyroid patients than clinic hyperthyroid patients ($p=0,002$) and control group ($p=0,037$) LDL levels were statistically significantly higher in subclinic hypothyroid patients compared with clinical hyperthyroid patients ($p=0,014$) and also higher in clinical hypothyroid patients than clinic hyperthyroid patients ($p=0,007$). All these differences were statistically significant.

Homocysteine level was statistically significantly higher in clinic hypothyroid patients than control group ($p=0,003$). There is no statistically significant difference between patients and control group about PAI-1 levels ($p=0,9$) and about right and left carotid intima media thickness as well ($p=0,12$).

CONCLUSION: There is no difference between patients and healthy group about PAI-1 levels and carotid intima media thickness so it is not possible to relate them with atherosclerosis. Nevertheless current data is not enough and large scale studies are needed.

KEYWORDS: Atherosclerosis, carotid intima media thickness, hyperthyroidism, hypothyroidism, plasminogen activator inhibitor-1.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid hastalıkları, toplumda sık görülen endokrinolojik bozukluklardır. Tiroid bezi, birbirleriyle ilişkili olan, tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3) hormonlarının yapım yeridir. Bu hormonlar gelişim süreci içerisinde hücre farklılaşmasında kritik rol oynarlar ve yetişkinlerde termojenik ve metabolik homeostazisin idamesinde yardımcı olurlar. Tiroid hastalıkları primer olarak gerek tiroid bezinde harabiyet ve tiroid hormonunun az yapımı (hipotiroidizm), gerekse tiroid hormonlarının aşırı yapımının (hipertiroidizm) uyarılması ile sonuçlanan otoimmün olaylara bağlı olarak gelişir.

Klinik hipotiroidili hastalar, çoğunlukla ilişkili semptomlar nedeniyle yapılan hormon ölçümleri sonucu tanı almaktadır. Subklinik hipotiroidi olarak isimlendirilen ve kanda serbest tiroid hormonu düzeylerinin normal olduğu, TSH'nin yüksek olduğu hastalarda ise klinik bulgular, daha silik olmakta veya herhangi bir yakınma saptanamayabilmektedir. Hipotiroidili olgularda LDL kolesterol absorpsiyonunun artması, endotel disfonksiyonu hiperkoagulabilite, diastolik hipertansiyon gibi klasik risk faktörlerinin KAH riskini arttırabileceği üzerinde durulmasına rağmen artmış kardiyovasküler riskin mekanizması henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Büyük hasta sayılarına dair veriler ise popülasyonda daha sık olması ve tedavisinin günümüzde bile tartışmalı olması nedeniyle subklinik hipotiroidi grubuna aittir. Büyük ölçekli epidemiyolojik veriler klinik hipotiroidinin yanı sıra subklinik hipotiroidinin de aterosklerotik hastalıklar için bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir.¹

Hipertiroidi tiroid hormon yapımının artışıyla oluşan klinik tablodur. Tiroksikoz, kanda tiroid hormonlarının (T3, T4) artmasıyla metabolizmanın hızlanması sonucu oluşan hastalıktır.^{1,2} Enerji metabolizması ve ısı oluşumu normale nazaran daha çok uyarıldığından bazal metabolizma hızı artmaktadır.^{2,3}

Son yıllarda, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar için yeni risk faktörleri tanımlanmaktadır. Bunlar; homosisteinemi, yüksek C-reaktif protein (CRP) düzeyleri, yüksek plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) seviyesi, koagülasyon anormallikleri, endotel disfonksiyonu ve insülin direnci olarak sıralanabilir.⁴

PAI-1 doğal fibrinolitik sistemin endojen bir inhibitörü olarak görev yapar. PAI-1; düz kas hücreleri, hepatosit, adiposit ve plateletlerden salgılanan glikoprotein yapısında bir serin proteaz inhibitörüdür.

Son yıllarda değişik hasta gruplarında yapılan çalışmalarda karotis intima media kalınlığı (KİMK) ölçümünün aterosklerotik süreci tanımlamada non-invaziv, güvenilir bir yöntem olduğu anlaşılmıştır.

Toplumda KİMK'in ortalama değerleri 0,4-1,0 mm arasında değişmektedir ve yılda 0,01-0,03 mm'lik artış görölmektedir.^{5,6} Artmış KİMK birçok kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkilidir (yaş, diyabetes mellitus, total kolesterol, sigara, kan basıncı artışı).⁷ Ayrıca KİMK, angina pektoris, miyokard enfarktüsü, aort anevrizması ve periferik arter hastalığı prevelansları ile de yakından ilişkilidir.⁸ Bu yakın ilişkidenden dolayı KİMK aterosklerotik hastalığın orta ölçekli prognozunda sıkça kullanılmaya başlanmıştır.

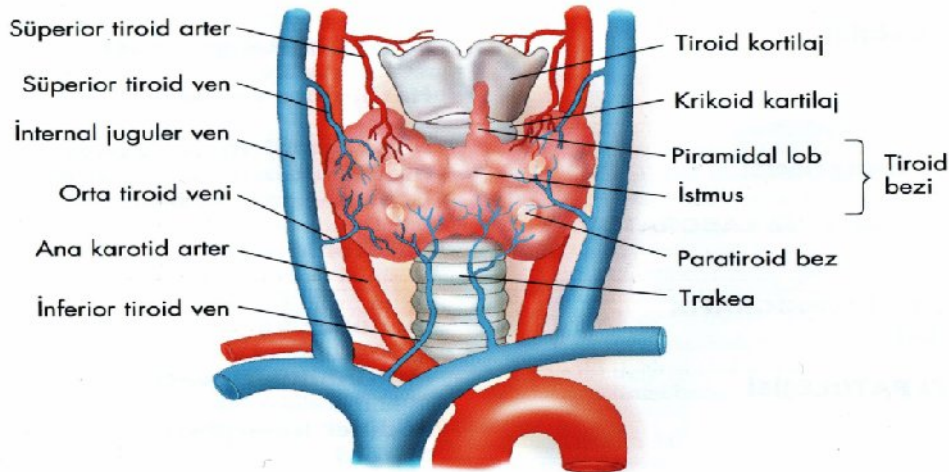
Biz, subklinik hipotiroidi hastalar, klinik hipotiroidi hastalar, subklinik hipertiroidi hastalar ve klinik hipertiroidi hastalarında, vücut kitle indeksi (VKİ), ortalama arter kan basıncı (OAB), total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid ve aterosklerotik süreçte rol alan fibrinojen, homosistein, CRP, PAI-1 ve KİMK ölçümü yaparak sağlıklı populasyona göre ateroskleroz ile ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezi Embriyolojisi ve Anatomisi

Tiroid bezi filogenetik ve embriyolojik açıdan gastrointestinal sistem ile yakın ilişkilidir. Tiroid bezinin embriyolojik gelişimi birinci ayda başlar. İlk olarak farinks tabanındaki epitelde kalınlaşma ortaya çıkar, daha sonra divertikül oluşur. Bu divertikül aşağıya trakeanın önüne doğru uzanır. Daha sonra bifurkasyon yaparak hücre kümelerini oluşturur. Bu kümeler birbirine ince bir istmusla bağlı olan iki tiroid lobuna dönüşürler.⁹

Tiroid bezi, vücuttaki en büyük endokrin organdır. Sağ lobu, sol loba göre belirgin olarak daha büyük olmak üzere yaklaşık 20 gram ağırlığındadır.¹⁰ Her iki lateral lob, tiroid kıkırdağının anterioruna yapışık durur ve küçük bir istmus ile bağlıdır. Loblar kendi içlerinde fibröz septalar aracılığı ile psödoloblara ayrılmıştır ve bu psödoloblar da follikül adı verilen küresel oluşumlar tarafından oluşturulur.¹¹ Bu foliküller etrafında yoğun bir kapiller ağ mevcuttur ve bu ağın etrafında da yoğun bir sempatik ve parasempatik inervasyon bulunur. Tiroid anatomisi resim 2.1'de gösterilmiştir. Foliküllerin içinde, içeriğinin %75'inden fazlasını tiroglobülinin oluşturduğu proteinöz kolloid vardır ve bunun etrafını tek katlı epitelyum kaplar. Tiroglobülin, hormonu sentezleyen ve depolayan epitelyum tarafından üretilir.¹²



Resim 2.1: Tiroid bezi anatomisi.¹³

Hipotalamus, pitütier ve tiroid bezinin arasında bir geriye dönüşlü (feedback) düzenleme mekanizması mevcuttur. Hipotalamustan tiroid-releasing hormon (TRH) salgılanarak pitütier bezden tiroid stimulan hormon (TSH) uyarımı yapılır. TSH'da

buna bağlı olarak tiroidden hormon salınımını uyarır ve bu salınan hormonlar da hem hipotalamusta hem de pitüiter bezde geriye dönüşüm halkasını tamamlayarak kontrol halkası kurulmuş olur.^{14,15}

2.2. Tiroid Bezi Fizyolojisi

2.2.1. Tiroid Hormonlarının Sentezi

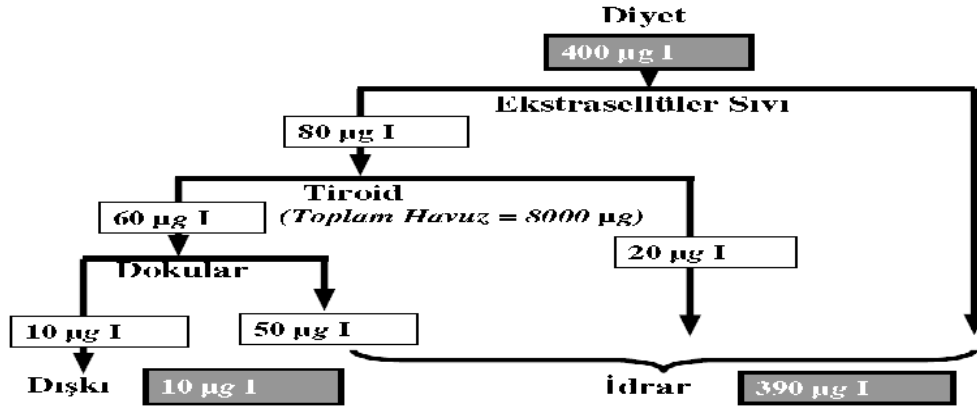
Tiroid hormonları büyük bir iodinize glikoprotein olan tiroglobulinden elde edilir. Tiroid folikülün içine salındıktan sonra tiroglobulin daha sonra eter bağları ile birleşecek olan belirlenmiş tirozin rezidüleri üzerine iodine hale getirilir. Tiroglobulinin tiroid folliküler hücreleri içine geri alımı, proteolizise bu da T4 ve T3 salınımına olanak sağlar.

İyot tutulması tiroid hormon sentezinde kritik olan birinci aşamadır. Oral alınan iyot serum proteinlerine özellikle albümine bağlanır. Bağlanmayan iyot idrarla atılır. Tiroid bezi dolaşımdan oldukça etkili bir biçimde iyot alır. Örneğin normal bir tiroid bezi tarafından 24 saatin üzerinde bir sürede radyoaktif işaretleyicinin (tracer) %10-25'i alınabilirken, bu değer graves hastalığında %70-90'a kadar çıkar.

İyot tutulumu tiroid folliküler hücrelerinin bazolateral membranında eksprese olan Na⁺/I symporter (NIS) aracılığıyla olur. NIS tiroid bezinde en çok oranda eksprese olurken, tükürük bezleri, süt veren meme bezleri ve plasentada da düşük düzeyde eksprese olur. İyot transport mekanizması diyetle alınan miktardaki değişikliklere adaptasyonu mümkün kılacak kadar düzenlidir. Düşük iyot düzeyleri NIS'i ve tutulumu suprese eder. NIS'in tiroide selektif olarak eksprese olması tiroidin izotipik görüntülenmesini, hipertiroidizmin tedavisini ve diğer organlarda anlamlı etkiler oluşturmaktan tiroid kanserlerinin iyot radyoizotoplarıyla ablasyonunu mümkün kılmaktadır.

İyot eksikliği birçok dağlık bölgede, Orta Afrika, Orta Güney Amerika ve Kuzey Asya'da yaygındır. Relatif iyot eksikliği olan bölgelerde guatr ve eğer bu eksiklik şiddetli ise hipotiroidizm ve kretenizm prevalansında da artış sözkonusudur. Kretenizm, mental gerilik ve büyüme geriliği ile karakterize olup, iyot eksikliği olan bölgelerde yaşıyan çocukların erken çocukluk döneminde, normal tiroid fonksiyonlarını sağlamak için iyot veya tiroid hormonu ile tedavi edilmediği zaman oluşur. Beraberinde selenyum eksikliğinin de olması kretenizmin nörolojik bulgularına katkıda bulunabilir. Tuz, ekmek ve diğer gıda maddelerine iyot ilave edilmesi

kretenizm prevalansını belirgin olarak azaltmıştır. İyotun önerilen dozu erişkinler için 150 µg/gün, çocuklar için 90-120 µg/gün ve hamile kadınlar için 200 µg/gün'dür.

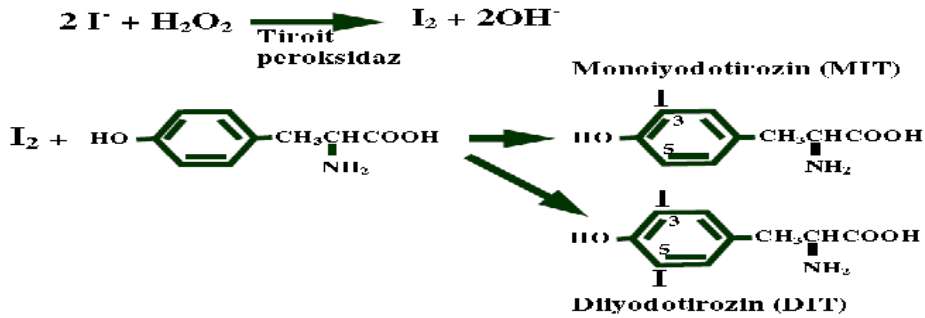


Şekil 2.1: Vücutta iyot metabolizması¹⁶

2.2.2. Tiroid Hormonlarının Yapısı

a. Tiroksin (3', 5'- 3,5 tetraiodotironin; T4)

T4 iki Diiyodotirozin (DIT) molekülünün birleşmesi ile oluşmaktadır. Tiroglobulindeki iyodinin yaklaşık % 30-40'ı T4 üzerindedir. Serumda ise proteinlere bağlı iyodinin %90'ı T4'e aittir. T4 hormonunun tamamı tiroide yapılır. Serum normal değeri ortalama 7,5 µg/ml olup, yarı ömrü yedi gündür. T4'ün çok az bir kısmı % 0,03 gibi serumda serbest halde bulunur.^{2,16}



Şekil 2.2. Monoiyodotirozin (MIT) ve Diiyodotirozin (DIT) oluşumu.¹⁶

b. Triiyodotironin (3'-3,5 triiyodotironin; T3)

Sağlıklı bir insanda serum total T3 düzeyi 110-180 ng/dl olup, total T3'ün yaklaşık % 0,3'ü serbest halde bulunur. Dolaşımdaki T3'ün % 20'si tiroidden salınırken; %80'i periferik dokularda T4'den 5' iyodinaz enzimi aracılığıyla oluşur. T3'ün yarı ömrü bir gündür.^{1,2}

2.2.3. Tiroid Sekresyonunun Regülasyonu

Tiroid hormon salınımı, hipofizden salgılanan TSH tarafından stimüle edilir. Hipofizer TSH salınımı hipotalamustan salgılanan üç peptiden oluşan TRH tarafından stimüle edilir. Dolaşan sT4 ve sT3, direkt veya hipotalamustaki TRH biyosentezini de düzenleyerek dolaylı yolla hipofizer TSH salınımını baskılar. Stres, TRH salgılanmasını baskılar. Dopamin ve somatostatin, hipofiz düzeyinde TSH salgılanmasına baskılayıcı etkiye sahiptir, fakat TSH salgılanmasının düzenlenmesinde fizyolojik bir rol oynayıp oynamadıkları bilinmemektedir. Glukokortikoidler de TSH salgılanmasını baskılar.¹⁷

2.2.4. Tiroid Hormonlarının Etki Mekanizması

Tiroid hormonlarının hücre içine girişi pasif difüzyon veya sitoplazma ve hücre zarında bulunan özel transport sistemleriyle olur. Hücre sitoplazması içinde sT4'ün büyük çoğunluğu sT3'e dönüşür ve çekirdekdeki reseptörlere bağlanır. Hormon-reseptör karması daha sonra DNA'ya bağlanır ve hücre işlevlerini düzenleyen enzimleri kodlayan çeşitli farklı genlerin ifadesini artırır veya bazı koşullarda azaltır.¹⁷

2.2.5. Tiroid Hormonlarının Etkileri

Tiroid hormonları oksijen tüketimi ve ısı üretimini artırır. Gerçekte sT4, olasılıkla TSH salgılanmasını inhibe etmesinden ötürü, adenohipofizin oksijen tüketimini azaltır.¹⁷ Hipotiroidizmde, zihinsel etkinlik yavaştır ve beyin-omurilik sıvısının protein düzeyi yükselmiştir. Tiroid hormonları bu değişiklikleri tersine çevirir. Yüksek dozlarda zihinsel etkinlikte artış, iritabilite ve huzursuzluğa neden olur. Ayrıca tiroid hormonları, özellikle serebral korteks ve bazal ganglionlar olmak üzere beyin gelişimine ve kohlea üzerine önemli etkiye sahiptir. Yetersizliği zeka geriliği, motor katılık ve sağır-dilsizliğe neden olur.¹⁷

Tiroid hormonları, kalpte ve olasılıkla bazı başka dokularda β -adrenerjik reseptörlerin sayı ve afinitesini artırır ve tiroid hormonlarının kalpteki etkileri β adrenerjik uyarıma benzer. Bu sebeple propranolol ve diğer β -blokörler tirotoksikozun ve tiroid fırtınası denen ağır hipertiroidizm nöbetlerinin tedavisinde yaygın olarak kullanılır.

Kalp üzerine olan etkilerin bazıları sT3'ün miyositler üzerine doğrudan etkisi ile oluşurken tiroid hormonları, kalbin katekolaminlerin kronotropik ve inotropik etkilerine duyarlılığını artırır.¹⁷

Bazal metabolizma hızı artışı (BMH) sonucu oksijen tüketimi artar, karbondioksit üretimi artar. Bunların sonucunda solunum frekans ve derinliği artar. Gastrointestinal motiliteyi artırır, bunun sonucunda hipertiroidide ishal ortaya çıkar. Hipotiroidide ise motilite azalır ve konstipasyon olur. Tiroid hormonlarının aşırı artışı, kaslarda kuvvetsizliğe neden olur. İnce kas tremorunun oluşmasına yol açar. Diğer endokrin bezlerin sekresyonunda artışa yol açar. İmpotans, libido azalması, oligomenore, amenore, polimenore gibi bozukluklara yol açar. Tiroid hormonları karbonhidrat metabolizmasının her aşamasını stimüle eder. Sindirim kanalından karbonhidrat emilim hızını artırır ve bu etki, olasılıkla, bunların kalorijenik etkilerinden bağımsızdır. Glikoliz ve glikojenolizi artırır. Glikozun hücreler tarafından kullanımını artırır. İnsülin düzeyinin artışına yol açar. Tiroid hormonları yağ dokusunu mobilize ederek kanda serbest yağ asitlerinin artışına neden olur. Aynı zamanda serbest yağ asitlerinin hücreler tarafından kullanılmasını sağlar. Karaciğerde LDL (düşük dansiteli lipoprotein) reseptör sayısını artırarak kan kolesterol seviyesinin azalmasına sebep olur.^{17,18}

Tiroid hormonları, birçok enzim miktarını ve aktivitesini artırdığı için bu enzimlerde kofaktör olarak rol alan vitaminlerde eksiklik görülür.^{17,18} Tiroid hormonları beyin, retina, dalak, testis, akciğer, uterus, adenohipofiz dışında vücudun büyük kısmında metabolizma hızını artırır. Hipotiroidi durumunda büyüme önemli ölçüde geri kalır. Hipertiroidide aşırı iskelet büyümesi ve boy uzaması olur. Büyüme sırasında epifizler erken yaşta kapandığı için erişkin dönemde boy kısa kalabilir. Tiroid hormonları postnatal dönemin ilk birkaç yılında beynin büyüme ve gelişmesini sağlar. Tiroid hormonlarının büyümeyi artıran etkisi protein sentezini artırmasına bağlıdır. Tersine olarak tiroid hormonlarının aşırı miktarı, protein sentezinden daha hızlı protein yıkımına yol açmaktadır.¹⁸

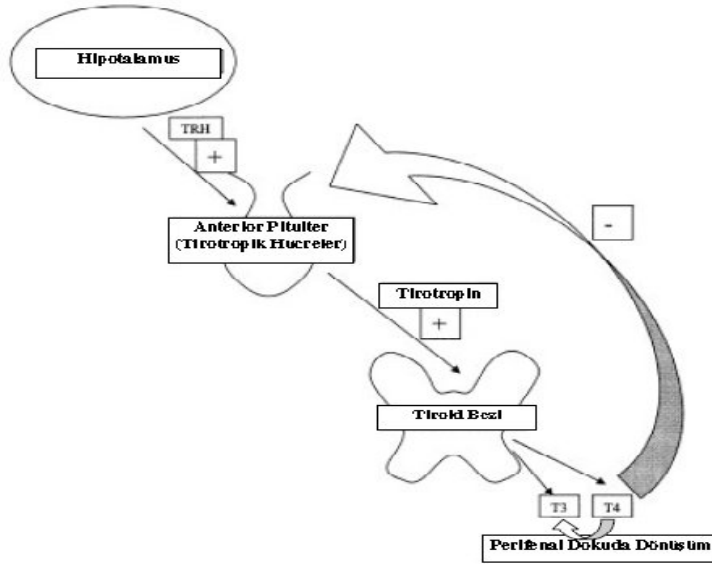
2.2.6. Tiroid Hormonlarının Regülasyonu

Tiroid hormonlarının yapımının ve salınmasının kontrolü hipotalamus-hipofiz tiroid eksenini ile periferik dokulardaki tiroid hormon seviyeleri ile düzenlenmektedir.²

TRH, hipotalamusun supraoptik ve paraventricüler bölgesindeki nükleusların hormonları tarafından sentezlendikten sonra hipotalamusun median eminence'ında depolanır. Hipofizin portal venöz sistemi ile adenohipofize taşınır. Adenohipofizde tirotrofların spesifik membran reseptörlerine bağlanır ve TSH salınımını sağlar.^{2,19} Böylece G proteinin aktivasyonu sağlanmış olur. Fosfolipaz C'nin reseptöre bağlanması ve aktivasyonunun eşleşmesi özgün G proteini ile gerçekleşir. Fosfolipaz C,

fosfatidil inozitol 4, 5 bifosfatın inozitol trifosfat ve 1, 2 diaçil gliserol'e hidrolizini katalizler.^{2,3} Diaçil gliserol, protein kinaz C'yi aktifleyebilme kapasitesine sahiptir. **Fosfatidil inozitol** 4, 5 bifosfatın hidrolizi protein kinaz C'nin aktivasyonunu sağlar ve sitoplazmik kalsiyum iyonu artışı uyarır. Hücre içi Ca^{+2} iyon konsantrasyonunun artışı TSH'nin ilk salınımını uyarır. TRH, TSH'nin glikolizasyonunu sağlayarak biyolojik aktivitesini artırır.^{2,3,20}

Tiroid hormonları ile adenohipofiz kaynaklı TSH ve hipotalamus kaynaklı TRH arasında negatif feedback mekanizması mevcuttur (Şekil 2.3). Ancak bu mekanizma sT3 ile TRH ve TSH arasında işler. sT3, prepro-TRH geninin transkripsiyonunu ve böylece TRH'nun hipotalamusda ki sentez ve sekresyonunu önler. Diğer taraftan T3, TSH yapımı üzerine de inhibitör etkilidir. Öyleyse hipofizde TSH'yı baskılayan T3'ün yarısı, hipofizdeki T4'ün T3'e dönüşümünden, diğer yarısı ise dolaşımdan gelir.^{2,3,16}



Şekil 2.3: Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid eksenini

2.3. Tiroid Hastalıklarına Genel Bakış

2.3.1. Subklinik Hipotiroidizm

3.2.1.1. Tanımı

Subklinik hipotiroidizm, serum sT4 ve sT3 seviyelerinin normal, serum TSH seviyesinin ise yüksek olduğu tiroid fonksiyon bozukluğudur.²¹ Genellikle, asemptomatik olmasına rağmen hastaların bazılarında, hafif tiroid fonksiyon yetersizliğinden kaynaklanan belirtiler vardır. Bu durumu tanımlamak için; asemptomatik hipotiroidi, kompanse hipotiroidi, preklinik hipotiroidi ve hafif hipotiroidi terimleri de kullanılmaktadır.^{22,23}

2.3.1.2. Subklinik Hipotiroidi Prevalansı

Subklinik hipotiroidi en sık görülen tiroid fonksiyon bozukluğudur.²⁴ 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. Genel populasyondaki sıklığı %4-10 arasında değişmekteyken, 60 yaş üstü kadınlarda bu oran % 20 ye ulaşmaktadır.²¹ Subklinik hipotiroidinin aşikar hipotiroidiye progresyonu antikor (+) olgularda yıllık %4,3 oranındayken, antikor (-) olgularda yıllık %2,1 oranındadır.²²

2.3.1.3. Subklinik Hipotiroidi Etiyolojisi

Dünyada en sık karşılaşılan subklinik hipotiroidi nedeni iyot eksikliğidir. Yeterli iyot alımı durumunda ise hashimoto tiroiditi, tiroid cerrahisi, tiroid ablasyon tedavisi, boyun bölgesine eksternal radyoterapi ve ilaçlar (lityum, amiodaron ve interferon alfa) subklinik hipotiroidiye sebep olabilir.²⁵

2.3.1.4. Subklinik Hipotiroidi Ayırıcı Tanısı

Tiroid dışı hastalıktan iyileşme dönemi, aşikar hipotiroidinin yetersiz tedavisi, TSH salgılayan pitüiter adenom, tiroid hormonu rezistans sendromu, TSH heterofilik antikorlarına bağlı TSH yüksekliği, rekombinant insan TSH enjeksiyonları, 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.^{22,26}

2.3.1.5. Subklinik Hipotiroidi Klinik Sonuçları

a. Hafif tiroid yetersizliği

Genellikle asemptomatiktir, ancak hastaların %30'unda tiroid hormon yetersizliğini düşündürecek bulgular olabilir.²⁷ Yirmibeş bin kişiyi kapsayan Colorado çalışmasında²⁴ TSH seviyesi 5-10 µIU/L arasında olan subklinik hipotiroidili hastalarda sistemik hipotiroidi ile ilişkili semptomların 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.

b. Aşık hipotiroidiye progresyon

Tiroid yetersizliği dört evreye ayrılabilir:

Evre A; Normal ST4 ve TRH'ye abartılı yüksek TSH cevabı veren, normalin üst sınırında TSH mevcuttur.

Evre B; TSH 5-10 µIU/L arasındadır (tespit edilen subklinik hipotiroidi vakalarının %55-85'i bu evrededir).

Evre C; TSH 10 µIU/L nin üzerindedir.

Evre D; Aşık hipotiroidinin geliştiği dönemdir.²⁷⁻²⁹

Subklinik hipotiroidinin aşık hipotiroidiye progresyonunu öngören risk faktörleri vardır. Bu risk faktörleri; 60 yaş ve üzerinde olmak, kadın cinsiyet, başlangıç TSH değerinin 10 µIU/L üzerinde olması ve tiroid antikor titrelerinin yüksek olmasıdır.^{30,31}

2.3.1.6. Subklinik Hipotiroidi ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi

Subklinik hipotiroidi 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.^{32,33} Ancak subklinik hipotiroidili hastaların lipid profillerinin ötiroid kontrol gruplarından farklı olmadığını bildiren çalışma sonuçları da vardır.^{34,35} Bazı çalışmalarda ise LT4 tedavisine rağmen, hastaların lipid profillerinin değişmediği gösterilmiştir.^{36,37} Ateroskleroz gelişiminde bağımsız risk faktörü olarak rol aldıkları bilinen homosistein³⁸, HsCRP³⁹ ve fibrinojen⁴⁰ seviyelerinin subklinik hipotiroidili hastalarda arttığı bildirilmektedir. Ancak homosistein, HsCRP ve fibrinojen için bu artışların olmadığını gösteren çalışmalar da vardır.^{41,42} Bir çalışmada subklinik hipotiroidili hastalarda global fibrinolitik kapasitenin azaldığı gösterilmiş ve bu hastalarda relatif hiperkoagulan durum olabileceği bildirilmiştir.⁴³ Subklinik hipotiroidili hastalarda, endotel fonksiyonlarının bozulduğunu, KİMK'in arttığını, sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonlarının bozulduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bu çalışmalarda LT4 tedavisi ile endotel ve sol ventrikül fonksiyonlarının düzeldiği, KİMK'da azalma olduğu gösterilmiştir.^{44,45}

2.3.1.7. Subklinik Hipotiroidi Tedavisi

Subklinik hipotiroidili hasta grubunun tedavisi ile mevcut semptomların düzeltilebileceği, aşık hipotiroidi gelişiminin engellenebileceği ve kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrol altına alınabileceği düşünülebilir. Ancak ötiroidili kontrol gruplarında da benzer semptomların görülebilmesi, subklinik hipotiroidili 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.²⁸

Mevcut klavuzlarda, TSH seviyesi 10 µIU/L'nin üzerinde olan hastaların tedavisi önerilirken, TSH seviyesi 5-10 µIU/L arasında olan hastalarda tedavi kararının bireyselleştirilmesi gerektiği savunulur. Bu hasta grubunda tiroid antikörlerinin 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 adolesanlarda da rutin tedavi önerilmektedir. Bahsi geçen özelliklere sahip olmayan ve TSH seviyesi 5-10µIU/L arasında olan hastaların rutin tedavisi önerilmez.^{46,47}

2.3.2. Klinik Hipotiroidizm

2.3.2.1. Tanımı

Tiroid bezinin, gerekli olduğu kadar hormon üretememesi durumuna 'hipotiroidizm' denir. Bu hastalarda kilo alımı, uyku eğilimi, egzersiz kapasitesinde azalma ve soğuğa karşı intolerans görülür. Daha ağır hastalarda, seste kalınlaşma, saç dökülmesi, tırnaklarda kırılma, kolesterol seviyelerinde artış, miksödem, kretinizm ciltte kuruluk ve guatr görülür.

Hipotiroidizm nedenleri arasında halen en sık görüleni iyot eksikliğidir.⁴⁸ İyotun yeterli olduğu bölgelerde, otoimmün hastalıklar (Hashimoto tiroiditi) ve iatrojenik nedenler en sık nedenlerdir.

Kardiyovasküler, gastrointestinal ve metabolik hastalıklar (sinus bradikardisi, gastrointestinal sekresyon ve motilitesinin değişimi gibi) hipotiroidizmin ana bilinen klinik semptomlarıdır. Ayrıca iskelet gelişiminin gecikmesine ve mental bozukluklara neden olmaktadır.⁴⁹

2.3.2.2. Klinik Hipotiroidi Prevalansı

Hipotiroidizm, toplumda en sık rastlanan endokrinolojik hormon eksikliğidir. İngiltere'de yapılmış olan Whickham çalışmasında; kadınlarda %7,5, erkeklerde ise %2,8 oranında yüksek TSH düzeyleri saptanmıştır.⁵⁰ Amerika Birleşik Devletleri'nde (A.B.D.) yapılan NHANES III araştırmasında ise %4,6 bireyde yüksek TSH değerleri saptanmıştır.⁵¹ Bu oranın %0,3'ü klinik hipotiroidi, %4,3'ü ise subklinik hipotiroidi olgularından oluşmaktadır. 55 yaş üstünde bayan hastalarda subklinik hipotiroidi riski % 10,8 iken, 65 yaş ve daha yaşlı bireyler dikkate alındığında klinik hipotiroidi oranı

%1,7'ye, subklinik hipotiroidi oranı da %13,7'ye, 75 yaş üstünde subklinik hipotiroidi oranı ise %17,4 olarak ortaya çıkmaktadır.^{51,52}

2.3.2.3. Klinik Hipotiroidi Etiyolojisi

Primer hipotiroidizm tüm vakaların %90-95'ini oluştururken geriye kalanları hipofizer, hipotalamik, ve genetik orjinli olanlar oluşturur. Primer hipotiroidizmlili hastaların çoğunda, erişkinlik döneminde tiroid hormon eksikliği gelişir. Hastaların sadece küçük bir kısmında tiroid hormonu sentezi için gerekli enzimlerde defektler, tiroid agenezisi, disgenezisi ya da ektopik tiroid dokusundan kaynaklanan konjenital hipotiroidizm vardır. Maternal iyot ya da antitiroid ilaç kullanımı ile geçici konjenital hipotiroidizm ortaya çıkabilir.

2.3.2.4. Klinik Hipotiroidi Ayırıcı Tanısı

Ayırıcı tanı da; Nefrotik sendrom ve hipoalbüminemiye yol açan renal hastalığı olan bu hastalarda; yüzde şişlik, periferik ödem, solgun ve yumuşak deri, anemi ve hiperkolesterolemi gelişebilir. Renal hastalığı olan hastalarda guatr ve tiroid nodüllerinin sıklığı artmıştır. Tiroid bağlayıcı globulin (TBG) düzeylerindeki azalma total T4 düzeylerinin azalmasına yol açar. Bununla birlikte, hipotiroidizmin tersine serbest T4 azalmamış ve TSH artmamıştır. Çocuklarda Down sendromu hipotiroidizmi taklit edebilir. Down sendromlu hastalarda Hashimoto tiroiditinin artmış sıklığı ve bunun hipotiroidizmle sonuçlanması ayırıcı tanıyı güçleştirmektedir. Fakat tiroid hastalığı olmayan Down sendromlu hastalarda tiroid hormon düzeyleri normaldir.

2.3.2.5. Klinik Hipotiroidi Klinik Sonuçları

Hipotiroidi bulgu ve belirtileri, tiroid hormon eksikliğinin gelişme hızına, şiddetine ve ortaya çıktığı yaşa göre değişir. Genellikle tiroid hormon eksikliği yavaş geliştiğinden hipotiroidi sinsi ve yavaş bir başlangıç gösterir. İlk değişiklikler pek belirgin değildir. Yorgunluk, soğuk intoleransı, kabızlık gibi non spesifik ve iyi tolere edilir. Buna mukabil bu semptomların farkına varılmadığı zamanda, hipotiroidi ilerler ve değişik organ ve sistemlerde eksiklik veya etkisizlik derecesine göre değişik bulgu ve belirtilerle seyredir. Klinik hipotiroidide sık görülen bulgular soğuk intoleransı, kilo alımı, konstipasyon, ciltte kuruma, bradikardi ve mental işlevlerde yavaşlama şeklinde sıralanabilir. Bu tipik bulguların yanı sıra hastalar hipotermi, konjestif kalp yetmezliği, plevral efüzyon, ileus, psiko, psödoobstrüksiyon, koagulopati, depresyon, ataksi, nöbet, koma gibi bulgular ile de karşımıza çıkabilmektedir.²¹

2.3.2.6. Klinik Hipotiroidi ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi

Tiroid hormonları kalbin gerim gücünü artırır. Fakat aşırı ve uzun süreli tiroid hormon salınımında aşırı protein yıkımına bağlı olarak kalbin atım gücü de azalır ve dolayısıyla kalp kası zarar görür. Tiroid hormonların yetersizliğinde; oksijen tüketimi, kalbin dakika hacmi, nabız sayısı, kan oluşumu azalır ve hipokrom anemi oluşur, kan basıncı düşer.⁵³ Tablo2.1 de hipotiroidizmdeki kardiyovasküler hemodinamik değişiklikler görülmektedir.

Tiroid hormonları, sistemik vasküler direnci düşürür ve kan hacmini artırır. Dolaşımda ve kalpte tiroid hormonların bu etkileri kardiak girişin artmasına neden olmaktadır. Hipertiroidizmli hastalarda, kalp debisi artarken hipotiroidizmli hastalarda kalp debisi azalmaktadır. Hipotiroidizmli hastalarda atım volümü, vasküler hacim azalır ve sistemik vasküler direnç artmaktadır.⁵⁴ Tiroid hormonları tarafından kardiak fonksiyondaki bu değişimler kalpte hedef genlerin düzenlenmesine bağlıdır. Tiroid hormonları kalpte protein sentezini artırır. T3 total kardiak protein sentezinde etkili olan vasküler sistemin düzenlenmesinde etkilidir. Bunun yanında miyozin ağır zincir genleri gibi kalp fonksiyonu için önemli olan bazı özel proteinlerin transkripsiyonunu düzenler.⁵⁵ Atriyal natriüretik faktör kalpte atriyum miyositlerinde üretilir ve T3, atrial natriüretik faktörlerin protein ve mRNA seviyelerini artırır. Tiroid hormonları kalbin metabolik aktivitesini etkiler.⁵⁶

Tablo 2.1: Hipotiroidizmde Kardiyovasküler Hemodinamik Değişiklikler.

Sistemik vasküler direnç	% 50-60 oranında artar
Kardiyak output	% 50 azalır
Sistolik kan basıncı	Normal ya da düşüktür, nabız basıncı azalır
Diastolik kan basıncı	% 20 olguda yükselmiştir
Kalp hızı	Normal ya da yavaşlamıştır
Kontraktilite	Azalmıştır, sistolik ve diastolik fonksiyonlar subnormaldir
Kardiyak kütle	Azalmıştır
Kan volumü	Azalmıştır

2.3.2.7. Klinik Hipotiroidi Tedavisi

Hipotiroidi tedavisinde, ana prensip yerine koyma (replasman) tedavisidir. Rezidüel tiroid fonksiyonu yoksa, LT4'ün günlük replasman dozu 1,5 mcg/vücut ağırlığıdır (100-150 µg). Bununla birlikte, çoğu hastada, rezidüel tiroid dokusu ortadan kalkana kadar daha düşük dozlar yeterli olmaktadır. Graves hastalığının tedavisi sonrası

hipotirodizm gelişen hastalar, sıklıkla altta yatan otonom fonksiyon olduğundan, daha düşük dozlar gerektirirler (75-125 µg). Kalp hastalığı olmayan 60 yaş altı erişkinlerde levotroksin 50-100 µg dozunda başlanabilir. Tedavinin hedefi TSH düzeylerini normale getirmek olup doz TSH düzeylerine bağlı olarak ayarlanır.

2.3.3. Subklinik Hipertiroidizm

2.3.3.1. Tanımı

Asemptomatik kişilerde, serum TSH düzeyinde supresyon ve tiroid hormon düzeylerinin (total ve serbest T3 ve T4) normal olması ile karakterize bir klinik tablodur.⁵⁷

2.3.3.2. Subklinik Hipertiroidizm Prevalansı

Bilinen tiroid hastalığı olmayan kişilerde yapılan çalışmalarda prevalans %2-16 arasında bulunmuştur.⁵⁷ Kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülür. Önceden mevcut nodüler tiroid hastalığının varlığı ve ileri yaş, hastalığın görülme sıklığını artırmaktadır. Multinodüler guatrı olan hastalarda subklinik hipertiroidinin belirgin hipertiroidiye ilerleme riski yıllık olarak %5 civarındadır.

2.3.3.3. Subklinik Hipertiroidizm Etiyolojisi

Etiyoloji, endojen ve ekzojen nedenler olarak iki başlıkta incelenebilir. Endojen nedenler arasında, yeterince tedavi edilmemiş hipertiroidi, erken dönem Graves hastalığı, toksik soliter adenom ve tiroiditler sayılabilir. Dışarıdan verilen tiroid hormon tedavisi, kortikosteroid yada dopamin kullanımı ve aşırı iyot alımı gibi nedenler de, subklinik hipertiroidinin ekzojen nedenlerini oluşturur.⁵⁷

2.3.3.4. Subklinik Hipertiroidizm Ayırıcı Tanısı

Hastalığın tanısında serum TSH, total veya sT3 ve sT4 düzeylerinin ölçümü önemlidir. İzole düşük TSH düzeyleri ile karşılaşıldığı çeşitli nedenler ayırıcı tanıda düşünülebilir:

1. Subklinik hipertiroidi,
2. Santral hipotiroidi,
3. Düşük TSH ile seyreden kritik hasta sendromu,
4. Gebelik seyri esnasında, gebeliğin ilk trimestrinin sonunda TSH değerlerinde fizyolojik bir düşme olmaktadır.
5. Bazı sağlıklı yaşlılar. Yaşlanma sonucu hipotalamus-hipofiz- tiroid aksı ayar noktasındaki değişimler düşük TSH düzeylerine yol açabilmektedir.^{58,59}

2.3.3.5. Subklinik Hipertiroidizm Klinik Sonuçları

Subklinik hipertiroidi başlıca 3 sistem üzerinde etkilerini göstermektedir: Kardiyovasküler sistemde; taşikardi, atriyal ve ventriküler erken vurulara rastlanabilir.⁶⁰⁻⁶³ Asıl önemli olan AF gelişmesidir. Hastalarda ötiroidinin sağlanması ile yakınmalarda azalma sağlanabilir.⁶⁴ Böyle hastalarda tromboembolik olay riski de yükselmiş görünmektedir⁶¹.

Aşık hipertiroidinin; kemik yapım ve yıkımını (turnover) artırdığı, osteoporoz ve kemik kırıkları için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Bu nedenle subklinik hipertiroidizmde kemik bütünlüğünde bozulma ve mineral yoğunluğunda azalma beklenmektedir. Serum TSH düzeyi 0,1 mIU/ mL ve altında olanlarda, kalça kırığı riski normal TSH düzeyleri olanlardan daha yüksek bulunmaktadır.^{59,65}

Subklinik hipertiroidizimli hastalarda ayrıca anksiyete, iritabilite, dikkat azalması gibi psikiyatrik yakınmalar da görülebilir. Bunlar ise yaşlılıkla ilgili değişimler sanılabilir.^{66,67}

2.3.3.6. Subklinik Hipertiroidizm ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi

Birçok hipertiroidik hasta hipertansiftir, fakat bugün için, tam anlamıyla hipertiroidik hastalarda kan basıncı değişikliklerini içeren yapılmış geniş bir çalışma yoktur. Hipertansiyon muhtemelen vasküler yatağın artmış kardiyak outputa ve atım volümüne yetersiz uyumundan kaynaklanmaktadır. Bu mekanizma aynı zamanda diyastolik hipertansiyonun sık olmamasının nedenini de açıklar. Tiroid hormonları kalpte protein sentezini artırır. T3 total kardiyak protein sentezinde etkili olan vasküler sistemin düzenlenmesinde etkilidir. Bunun yanında miyozin ağır zincir genleri gibi kalp fonksiyonu için önemli olan bazı özel proteinlerin transkripsiyonunu düzenler.^{55,56} Atriyal natriüretik faktör, kalpte atriyum miyositlerinde üretilir ve T3, atrial natriüretik faktörlerin protein ve mRNA seviyelerini artırır. Tiroid hormonları kalbin metabolik aktivitesini etkiler⁵⁶

Hipertiroidi de olduğu gibi kalp hızında, supraventriküler aritmi riskinde ve sol ventrikül kitlesinde artma, diyastolik fonksiyonlarda bozulma, egzersiz toleransı ve sistolik performansta azalma olabilmektedir. Atrial fibrilasyon (AF), premature atrial taşikardiler (PAT), sinus taşikardisi, TSH ≤ 0,1 mU/l ise AF riski 3 kat artmıştır. Ayrıca ventriküler kitle ve kontraktilite artışı yapar.⁵⁶

2.3.3.7. Subklinik Hipertiroidizm Tedavisi

Karar vermeden önce bir süre hastalığı takip etmek faydalı olabilir. AF ya da osteoporoz açısından risk olmadığı takdirde ya da hastanın semptomları ciddi değilse olgular tedavisiz izlenebilir. Kalıcı subklinik hipertiroidi hastaların tedavisi ile ilgili yeterli çalışma yapılmamıştır. Spesifik bulguları ya da semptomları (guatr, tremor, nodül gibi) olan hastalara antitiroid tedavisi, radyoaktif iyot (RAI) veya cerrahi seçeneklerinden uygun olabilecek yöntem düşünülmelidir.

2.3.4. Klinik Hipertiroidizm

2.3.4.1. Tanımı

Hipertiroidi fazla tiroid hormon yapımının sonucu oluşan klinik tablodur. Tiroid hormonları bazı durumlarda ektopik olarak struma ovarii ve metastatik folliküler kanser gibi dokulardan da salgılanır, bu durumda hepsine birden tirotoksikoz denir.⁶⁸

2.3.4.2. Klinik Hipertiroidizm Prevalansı

Prevalansı değişken olmakla beraber daha çok iyot alımına bağlı olmak üzere, tirotoksikozislerin %60-80'de Graves hastalığı ile karşılaşılır. Graves hastalığı kadınların %2'sinden fazlasında oluşur ve erkeklere göre on kat daha fazla görülür. Tipik olarak 20-50 yaşları arasında oluşur.⁶⁸

2.3.4.3. Klinik Hipertiroidizm Etiyolojisi

Hipertiroidinin majör etyolojik nedenleri Graves hastalığı, toksik multinoduler guatr ve toksik adenomların neden olduğu tirotoksikozlu hipertiroidizmdir (Tablo 2.2).

Tablo 2.2: Tirotoksikozis Nedenleri.⁶⁸

-
- Primer hipertiroidizm
 - Graves hastalığı
 - Toksik multinoduler guatr
 - Toksik adenom
 - Fonksiyonel tiroid kanseri
 - TSH reseptörünün aktive edici mutasyonları (otozomal dominant)
 - Struma ovarii
 - İlaçlar; iyot fazlalığı (Jod-Basedow fenomeni)
 - Hipertiroidizmin olmadığı durumlar
 - Subakut tiroidit
 - Sessiz tiroidit
 - Tiroid hasarının diğer nedenler: amiodaron, radyasyon, adenom infarktı
 - Tiroid hormonunun veya tiroid dokusunun fazla alınması (tirotoksikozis factitia)
 - Sekonder hipertiroidizm
 - TSH salgılayan hipofiz adenomu
 - Tiroid hormonuna direnç sendromu
 - Koryonik gonadotropin salgılayan tümörler
 - Gestasyonel tirotoksikoz
-

TSH: Tiroid stimülan hormon

2.3.4.4. Klinik Hipertiroidizm Ayırıcı Tanısı

Biyokimyasal olarak kesinleşmiş hipertiroid hastada, palpasyonda diffüz guatr, oftalmopati, pozitif tiroid peroksidaz (TPO) antikorları ve sıklıkla bireysel ve ailesel otoimmün bozukluk öyküsü de mevcutsa Graves hastalığının tanısı aşıkardır. Bu özelliklerinin eksik olduğu hastalarda ayırıcı tanı; Graves hastalığındaki diffüz ve artmış tutulum, diğer noduler tiroid hastalığı, destrüktif tiroiditis, ektoptik tiroid dokusu ve factitious tiroiditisten radyonükleid inceleme ile ayrılır. TSH salgılayan hipofiz tümörüne bağlı gelişen sekonder hipertiroidizmde de diffüz guatr olur.

Tirotoksikozun klinik özellikleri, panik atak, mania, feokromasitoma ve malignensi ile birlikte olan kilo kaybı gibi diğer bozukluklarla karışabilir. TSH düzeyi normal ise kolaylıkla ekarte edilebilir. Normal TSH, diffüz guatr nedeni olarak Graves hastalığını da ekarte ettirir.⁶⁸

2.3.4.5. Klinik Hipertiroidizm Klinik Sonuçları

Hipertiroidi, artmış iştaha rağmen, artmış metabolik hıza bağlı olarak aşırı kilo kaybına neden olabilir. Diğer özellikler hiperaktivite, sinirlilik ve irritabiliteyi içerir (tablo 2.3). Uykusuzluk ve konsantrasyon bozukluğu siktir; apathetic tirotoksikozis yaşlı hastalarda yanlılıkla depresyonla karıştırılabilir.⁶⁸

Tablo 2.3 Tirotoksikozun Belirti ve Semptomları (Azalan Sıklıkla).⁶⁸

<i>Semptomlar</i>	<i>Belirtiler</i>
<ul style="list-style-type: none">• Hiperaktivite, irritabilite, disfori• Sıcak intoleransı ve terleme• Çarpıntı• Yorgunluk ve zayıflık• Artmış iştahla birlikte kilo kaybı• Diare• Poliüri	<ul style="list-style-type: none">• Taşikardi; yaşlılarda atriyal fibrilasyon• Tremor• Guatr• Sıcak, nemli cilt• Kas zayıflığı, proksimal myopati• Göz kapağı retraksiyonu-geri kalması• Oligomenore, libido kaybı

Tedavi edilmeyen vakalarda klinik kötüleşir, uygun tedaviler öncesinde mortalite % 10-30 idi. Antitiroid ilaçlarla tedavi sonrası remisyona giren hastaların % 15'inde, destrüktif otoimmün proçesin sonucu olarak hipotiroidizm gelişir. Oftalmopati, başlangıçtaki 3-6 ayda kötüleşir ve bunu takip eden 12-18 ayda özellikle yumuşak doku değişikliklerinde düzelmelerin olduğu plato fazı izler. Tiroid dermopatisi oluştuğunda, sıklıkla Graves hipertiroidizmin gelişiminden 1-2 yıl sonra görülür ve spontan olarak düzelebilir.

2.3.4.6. Klinik Hipertiroidizm ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi

En sık kardiyovasküler belirti sinüs taşikardisi olup çoğu kez palpasyon ile birlikte. Yüksek kardiyak output sıçrayıcı nabız, genişlemiş nabız basıncı ve aortik üfürüme yol açar ve yaşlı hastalar veya kalp hastalığı olanlarda anjinayı ve kalp yetmezliğini kötüleştirebilir. 50 yaş üstü hastalarda AF daha sıktır.

2.3.4.7. Klinik Hipertiroidizm Tedavisi

Tiyonamid türevleri propiltiourasil (PTU) ve metimazol (MMI), gravesli hastalarda kontrendikasyon yoksa ilk seçenektir. PTU T4'ün T3'e periferik dönüşümünü engelleyerek T3 düzeylerinde %10-20 azalma sağlar. Bu etki MMI ile görülmez, fakat MMI, PTU'dan en az 10 kat daha potenttir. RAI tedavisi(¹³¹I) orta dereceli hipertiroidizmi ve tiroid büyümesi olan yaşlı hastalar, daha önce antitiroid ilaçlarla allerjik ya da toksik reaksiyonları gelişen hastalar ve ilaç alımının garanti edilemediği durumlarda tercih edilir. Cerrahi ise obstrüksiyona yol açan durumlarda, kozmetik bozukluğu varsa ve tiroid ince iğne aspirasyonunda malign ya da şüpheli olarak tanımlanan nodüller için endikedir.⁶⁸

2.4. Ateroskleroz

2.4.1. 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 arteriyel yapıları tutabilen ve etkileyen sistemik bir hastalıktır.⁶⁹

2.4.2. Aterosklerozun Risk Faktörleri

Kardiyovasküler hastalık ve ateroskleroz gelişimi için iyi bilinen risk faktörleri (tablo 2.4) 2001 yılında “National Cholesterol Education Program” (NCEP) tarafından yayınlanmıştır.⁷⁰

Tablo 2.4: Aterosklerozun belirlenmiş risk faktörleri.⁷³

Klasik risk faktörleri	Diğer risk faktörleri
<ul style="list-style-type: none">▪ Yaş: Erkek > 45 Kadın > 55▪ Hipertansiyon (kan basıncı >140/90 yada antihipertansif tedavi alan)▪ Sigara içimi▪ Ailede erken yaşta koroner kalp hastalığı:<ul style="list-style-type: none">- 1. dereceden erkek akraba <55 yaş- 1. dereceden kadın akraba <65 yaş▪ Dislipidemi▪ Diabetes mellitus	<ul style="list-style-type: none">▪ Serum Lipoprotein(a) > 33 mg/dl▪ Serum homosistein > 10 nmol/l▪ Küçük yoğun LDL partikülleri▪ Hiperinsülinemi ve insülin direnci▪ Abdominal obezite▪ Yüksek serum CRP konsantrasyonu▪ Yüksek lökosit ve/veya hematokrit▪ ACE için DD genotipi▪ Antioksidan vitaminlerin eksikliği▪ Klamidya enfeksiyonu▪ Yüksek plazma fibrinojen, Faktör VII, VIII, plazminojen aktivatör inhibitör tip 1 konsantrasyonları

Yapılan çeşitli çalışmalarda, bu klasik faktörlerin yanısıra diğer başka risk faktörleri de tanımlanmıştır.^{71,72} Bu risk faktörlerine yeni tespit edilmiş bazı faktörler de eklenmiştir. Yeni risk faktörleri; Apolipoprotein B, Apolipoprotein A-1, trigliserid, trigliseridden zengin lipoprotein kalıntıları, bozulmuş açlık glukozu olarak belirlenmiştir.⁷³

2.5. Fibrinojen

Fibrinojen suda çözünen bir plazma glikoproteinidir. Koagülasyonda rol alır ve faktör 1 olarak tanımlanır. Bir akut faz reaktanıdır. 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 ifadesi 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 asimetric, 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.⁷⁴

Clauss yöntemiyle ölçülen değerler itibarıyla normalde 1.5 – 4.0 g/L arasında olan serum fibrinojen seviyeleri, inflamasyon ve doku hasarının olduğu pek çok durumda artmaktadır.⁷⁵ Düşük sosyoekonomik koşullara sahip olanlarda, kronik psikososyal strese maruz kalanlarda, sigara kullananlarda, obezlerde, yaşlılarda, hipertansiyonlularda ve diyabetlilerde de serum seviyeleri artmaktadır.⁷⁶

Yapılan çalışmalarda fibrinojenin kardiyovasküler hastalık ve inme riski için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.^{76,77}

2.6. Homosistein

Homosistein, metionin ve sistein aminoasitleri arasında ara bir metabolittir. Metionin aminoasidinin demetilizasyonu ile meydana gelir.⁷⁸ 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-Adenozil homosistein homosistein ve adenezine 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 demetile olmuş olarak tetrahidrofolata dönüşür.⁷⁹

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.⁸⁰

Homosistein değerinin 15 µmol/L'nin üzerinde olmasının koroner arter hastalığı (KAH) için bağımsız risk faktörü olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir⁸¹. 'Physicians' Health Study Çalışmasında homosistein düzeyi bu değerin üzerinde bulunanlarda myokard infarktüsü (Mİ) geçirme riskinin 3.4 kat arttığı tespit edilmiştir.⁸² Diyete B12 vitamini 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.

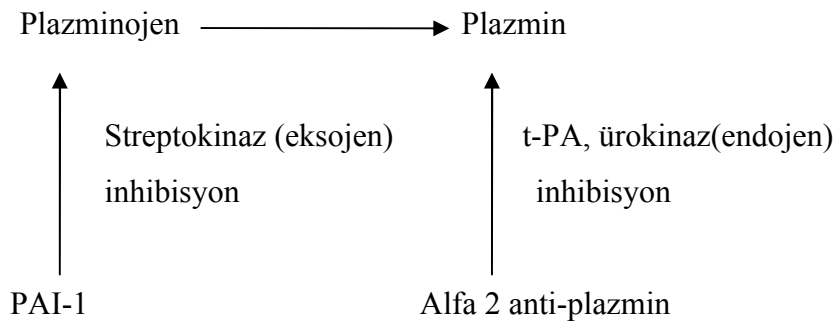
2.7. C - Reaktif Protein

Akut faz reaktanlarının prototipidir. Streptococcus 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 hücreli lizisi başlatır. Oluşan bütün olaylar inflamatuvar reaksiyon cevabıdır. CRP'nin başlıca olası rolünün hasarlanmış dokulardan salınan potansiyel toksik maddelere bağlanmak ve temizlemek olduğu varsayılmaktadır. CRP seviyeleri, myokard infarktüsü (Mİ), stres, travma, infeksiyon, inflamasyon, cerrahi ve neoplazide dramatik olarak artar. Kronik inflamatuvar hastalıkların aktivasyon dönemleri, obezite ve metabolik sendromda da CRP seviyeleri artmaktadır.^{83,84} Yapılan çalışmalarda yüksek High sensitif C-Reaktif protein (Hs-CRP) seviyelerinin ateroskleroz ve KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.⁸⁵ Buna rağmen KAH riskini araştırmak için rutin ölçümü halen önerilmemektedir. HsCRP düzeyleri ölçülen ve yüksek bulunan kişilerde LDL-kolesterol düşürücü tedavide daha agresif olunması gerektiği tavsiye edilmektedir.

2.8. Plazminojen aktivator inhibitör I

PAI-1, kapiller gelişimi ile ortaya çıkan u-PA'nın artmasını ('upregulation') önler, böylece angiogenik damarların ucundaki lokal olaylara karşı proteolizisi kısıtlar. PAI-1 doğal fibrinolitik sistemin (Şekil 2.4) endojen bir inhibitörü olarak görev yapar.

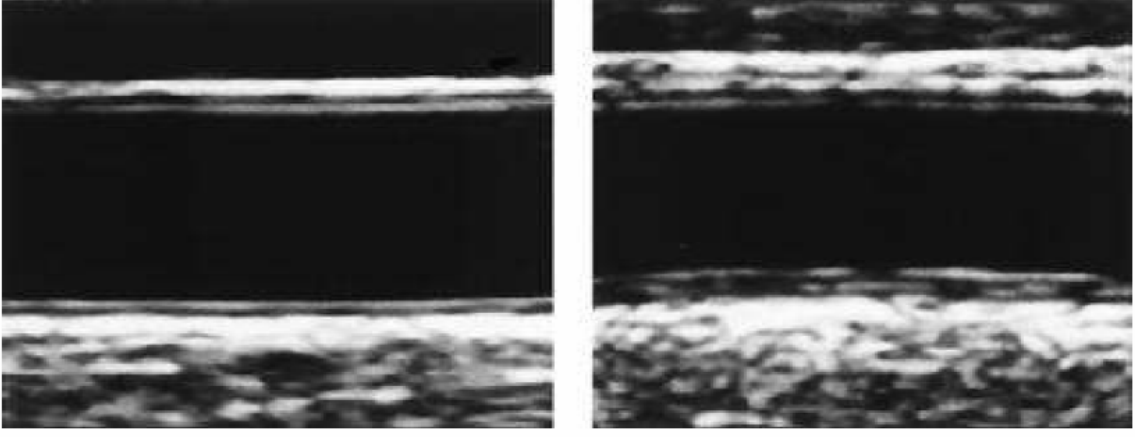
PAI-1: düz kas hücreleri, hepatosit, adiposit ve plateletlerden salınan glikoprotein yapısında bir serin proteaz inhibitörüdür. Koagülasyon, damar duvarı formasyonu, hücre birleşmesi ve ayrılması, yara iyileşmesi, angiogenezis, gr(-) sepsis, gebeliğin 2. - 3. trimesteri, obezite ve diğer insülin rezistansı durumlarında artar. PAI-1 dışında plesentada PAI-2, idrarda PAI-3 bulunur. PAI-1, ateroskleroz ve bozulmuş fibrinolizisin belirleyicisidir. Fibrinolizi inhibe eder. PAI-1 plazminojeni aktivasyonunu inhibe ederken oluşan plazmin ise alfa 2 anti-plazmin tarafından inhibe edilir. Alfa 2 anti-plazmin karaciğerde sentez edilerek plazmin ile kompleks yapar ve plazminin fibrine bağlanmasını engeller. Plak etrafında hiperkoagülabiliteye neden olur. Plak rüptürü sırasında trombus oluşumunda majör rol oynar.



Şekil 2.4: Fibrinolitik sistem

2.9. Karotis İntima Media Kalınlığı

Arterler, en içte intima ortada media ve en dışta adventisya olmak üzere üç tabakadan oluşurlar. İntima, tek sıra endotel hücre tabakasından oluşur, aterosklerotik lezyonun olduğu bölgedir. Media tabakası düz kas hücrelerini, elastik ve kollejen liflerini içerirken, adventisya tabakası en değişken tabaka olup yoğun kollejen ve elastik lifler içermektedir. İntima media kalınlığı (İMK) intima-media kompleksini yani endotel hücrelerini, konnektif dokuyu, düz kas hücrelerini ve de plak oluşumu için gerekli olan lipid yoğunluğunu gösterir.⁸⁶ İMK ilk kez 1986 yılında Pignoli tarafından B-mod ultrason ile ölçülmüştür.⁸⁷ 1990'lı yıllarda ölçümlerin daha rahat yapılabilmesi ve karotis arterin sık olarak incelenmesinden dolayı İMK ölçümünde karotis arteri kullanılmaya başlanılmıştır.⁸⁸ O tarihten beri yapılan çeşitli çalışmaların sonucunda KİMK ateroskleroza belirlemede yeni bir parametre olarak kullanılmaya başlanmıştır.^{89,90} KİMK'nın ultrason ile gösterilmesi intima ile mediayı birbirinden ayıramaz. İMK'nın artışı intima ve media tabakasının kalınlaşması sonucunda olmaktadır.^{90,91} İntimal kalınlaşmadan primer olarak endotel fonksiyon bozukluğu sonucu oluşan ateroskleroz, medianın kalınlaşmasından ise genellikle hipertansiyona bağlı oluşan düz kas hipertrofisi sorumlu tutulmaktadır.



Şekil 2.5: Solda normal KİMİK; sağda ise KİMİK’i artmış

KİMİK ölçümü kalp ritminden etkilenmediğinden ilaç kesilmesine gerek duyulmadan yapılabilir. İMK ölçümü diyastol sırasında, lümen çapının en dar, İMK’nın ise en geniş olduğu an yapılır.⁹² Sağlıklı bireylerde normal İMK 0.25-1.0 mm olarak kabul edilir. İMK yaşla ilişkilidir, yıl başına 0.01-0.02 mm artış gösterir.⁹³ Bu nedenle yetişkinlerde normal olarak kabul edilen 1.0 mm sınırı gençlerde normal olarak kabul edilemez. Bugün için yaşa göre ayarlanmış bir skala bulunmasa da genellikle gençlerde 0.75 mm üzerindeki değerler anormal olarak kabul edilmektedir. Bazı çalışmalarda ise anormal demek için o popülasyonun ortalama değerlerinin üzerinde olması gerektiği savunulmaktadır.^{93,94} KİMİK progresyon hızında ise 0.02-0.05 mm/yıl artış anormal olarak kabul edilmektedir.⁹⁵ KİMİK yaygınlığı ve derecesi kardiyovasküler risk faktörleri ile, semptomatik KAH’nın yaygınlığı ile ilişkili bulunmuştur. KAH ve inme gelişme riskini belirleyebilmiştir.^{96,97} Bir çok çalışmada KİMİK ile KAH sıklığı arasındaki ilişki tespit edilmiştir. Rotterdam çalışmasında 55 yaş üzerindeki 8000 vaka ortalama 2.7 yıl takip edilmiş ve KİMİK’da 0.163 mm’lik bir artışın Mİ görülme riskinde 1.43 oranında bir artışa neden olduğu tespit edilmiştir.⁹⁸

Cardiovascular Health Study çalışmasında kardiyovasküler hastalık hikayesi olmayan 65 yaş üzerindeki 4476 vaka ortalama 6.2 yıl izlenmiştir. İMK arttıkça yıllık inme ve KAH insidansinin arttığı tespit edilmiştir.⁹⁹ Diğer risk faktörlerinin de değerlendirildiği ikinci bir analizde ise mevcut risk artışının biraz azaldığı, ancak anlamlı kaldığı gösterilmiştir.

Diğer risk faktörlerinin de değerlendirildiği ikinci bir analizde; Mİ riskinin 1.25 kat arttığı gösterilmiştir. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) çalışmasında da KİMİK ile Mİ ilişkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada bilinen inme ve KAH olmayan 45-64 yaş arasındaki 15792 kişi 6 ila 9 yıl arasında takip edilmiştir. KİMİK ana karotis arter

(AKA), internal karotis arter ve bifürkasyonun uzak duvarından alınmıştır. Çalışma sonunda KİMK ile KAH arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir. Bu ilişki, risk faktörlerine göre ayarlanma yapıldığında bir miktar azalsa da tamamen ortadan kalkmamıştır. Mİ'yi belirlemede AKA diğer bölgelere göre daha üstün bulunmuştur.¹⁰⁰

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hastalar ve Kontrol Grubu

Bu çalışmaya, Haziran 2007 - Ağustos 2008 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Endokrinoloji polikliniklerine başvuran, tiroid fonksiyon bozukluğu saptanan ve, her poliklinik gününde çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan ilk iki hasta alınarak, toplam 4 hasta grubu oluşturuldu.

1. Grubu; TSH seviyesi yüksek, sT3, sT4'ü normal olan subklinik hipotiroidi hastalar,
2. Grubu; TSH seviyesi yüksek, sT3, sT4'ü düşük olan klinik hipotiroidi hastalar,
3. Grubu; TSH seviyesi düşük, sT3, sT4'ü normal subklinik hipertiroidi hastalar,
4. Grubu; TSH seviyesi düşük, sT3, sT4'ü yüksek olan klinik hipertiroidi hastalardan oluşturuldu.

Kontrol grubu, tiroid fonksiyon testleri normal ve çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan sağlıklı gönüllülerden oluşturuldu.

Çalışmaya alınan hastaların, tiroid bozukluklarını laboratuvar olarak ortaya kondu. Ateroskleroz yapabilecek ek sistem hastalığı olanlar çalışma dışında tutuldu. VKİ'leri, 20-30 kg/m² olanlar çalışmaya alındı. Hastaların grublandırılması, klinik özellikleri ve fizik muayenelerine ek olarak, serum TSH, sT3, sT4 düzeylerinin ölçümleri sonucunda yapıldı.

Bu çalışmaya; 16 subklinik hipotiroidi, 16 klinik hipotiroidi, 16 subklinik hipertiroidi, 16 klinik hipertiroidi hastası ve çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan, sağlıklı 20 bireyden oluşturulan kontrol grubuyla birlikte toplam 84 hasta alındı.

Her gruba, yapılacak olan çalışma hakkında bilgi verildi ve her dört hasta grubundan ve sağlıklı kontrol grubundan bilgilendirilmiş olur formu alınarak çalışmaya başlandı.

Hastaların Çalışmaya Alınma Kriterleri:

- ▶ 18-65 yaş arasında olmak
- ▶ Tiroid ile ilgili, operasyon öyküsü olmamak
- ▶ Tiroid bozukluğu için ilaç kullanmıyor olmak
- ▶ Tiroid bozukluğunun laboratuvar olarak ortaya konması.
- ▶ VKİ'si, 20- 30 kg/m² olanlar

Hastaların Çalışmaya Alınmama Kriterleri:

- ▶ Diyabetes mellitus
- ▶ Koroner arter hastalığı
- ▶ Hipertansiyon
- ▶ Lipid düşürücü ilaç kullanan
- ▶ Ailevi hiperlipidemi öyküsü olan
- ▶ VKİ: <20 kg/m² ve > 30 kg/m²)
- ▶ Ateroskleroza neden olabilecek diğer durumlardan birinin bulunması

3.2. Metod

3.2.1. Klinik ve Fizik Muayene

Çalışmaya katılma kriterlerini taşıyan hastaların ve kontrol grubunun ayrıntılı tıbbi öyküleri alındı ve sistemik fizik muayeneleri yapıldı. Kan basıncı ölçümleri, ortalama arter basıncı olarak hasta muayene öncesi oturur pozisyonda en az 5 dakika dinlendikten sonra sağ brakial arterden standart Erka marka 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. VKİ'si, hastanın kilosunun kendi boyunun karesine bölünerek (kg/m²) hesaplandı.

Tüm hasta gruplarına ve sağlıklı kontrol grubuna; VKİ, OAB, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid ve aterosklerotik süreçte rol alan fibrinojen, homosistein, CRP, PAI-1 ile KİMK ölçümü yaparak ateroskleroz ile ilişkisi ortaya konmak amaçlandığından yukarıdaki parametrelere bakıldı.

3.2.2. Kan Örneklerinin Alınışı ve Hazırlanışı

Tam kan sayımı için EDTA (Etilen Diamin Tetra Asetik asit)' lı tüpe iki cc kan alındı. Tüpler 10 defa alt-üst edildi ve kanlar Cell-Dyne 3700 cihazında çalışıldı.

3.2.3. Tiroid Fonksiyon Testlerinin Tayini

Tiroid fonksiyon testleri 5 cc'lik enjektörler ile alınan ve hemen biyokimya tüplerine konan kan örnekleri oda ısısında koagüle oluncaya kadar 30 dk. bekletildi, 4000 devirde 5 dk. santrifüje edilerek ayrılan serumda Chemiluminencecence İmmunochemistry yöntemiyle immulite 2000 cihazında çalışıldı.

Tablo 3.1: Tiroid hormon tetkikleri ve normal referans aralıkları

Hormonlar	Referans aralıkları	Birim
sT3	1.8 – 4.2	pg/mL
sT4	0.8 – 1.9	ng/dL
TSH	0.4 – 4	µIU/mL

3.2.4. Biyokimyasal Parametrelerin Tayini

Biyokimyasal değişkenler için 5 cc' lik enjektörler ile alınan ve hemen biyokimya tüplerine konan kan örnekleri oda ısısında koagüle oluncaya kadar 30 dk. bekletildi, 4000 devirde 5 dk. santrifüje edilerek ayrılan serumdan ve Dade behring Dimension RxL Max biyokimya otoanalizör cihazında çalışıldı.

3.2.5. Fibrinojen Tayini

Fibrinojen tayini nefelometrik yöntemle çalışan BCS Dade Behring marka cihazda, cihaz uyumlu ticari kitler kullanılarak yapıldı.

3.2.6. Homosistein ve CRP Tayini

Homosistein ve CRP tayini BİO DPC marka immulite 2000 cihazında, cihaz uyumlu ticari kitler kullanılarak yapıldı.

3.2.7. Plazminojen Aktivator İnhibitör-1 Düzeyinin Tayini

PAI-1 için 5 cc' lik enjektörler ile alınan ve hemen biyokimya tüplerine konan kan örnekleri oda ısısında koagüle oluncaya kadar 30 dk. bekletildi, 4000 devirde beş dk. santrifüje edildikten sonra serum örnekleri eppendorf tüplere konarak -20 derecede saklandı. Tüm hasta ve sağlıklı kontrol grubunun, -20 derecede dondurularak saklanan serum örnekleri uygun ısıda ve ortamda çözülerek, Human VASPIN marka PAI-1 kiti ile immulite 2000 cihazında analiz edildi.

3.2.8. Karotis İntima Media Kalınlığının Ölçümü

Her bir olgunun KİMK ölçümü Radyodiagnostik Anabilim Dalımızda supin pozisyonda ultrasonografik olarak yapıldı. Ultrasonografik ölçümler Prosound SSD-3500 SV ALOKA marka 12 MHz yüksek rezolüsyonlu prob ile sağ ve sol ana carotis arterin 1 cm proksimali, orta hattı ve distalinden yüzeysel ultrasonografi ile yapıldı. Her karotis arterin proksimal ve distal ölçümlerinin ortalaması alınarak ortalama KİMK olarak kaydedildi.

İstatistiksel analiz

SPSS 15.0 paket programı yardımı ile bilgisayar programına aktarılan verilerin istatistiksel değerlendirmelerinde, grup istatistiklerinde T testi, hasta ve kontrol grupları arasındaki veriler için Pearson korelasyon testi kullanıldı. İstatistiksel olarak, 0,05' in altındaki p değerleri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Özellikleri

Bu çalışmaya alınan kontrol ve hasta gruplarının cinsiyet dağılımı, ortalama yaş, VKİ, ortalama arter basınçları, TSH, sT3, sT4, Total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, homosistein, CRP, fibrinojen, PAI-1, sol ve sağ KİMK'ı tablo 4.1.'de görülmektedir.

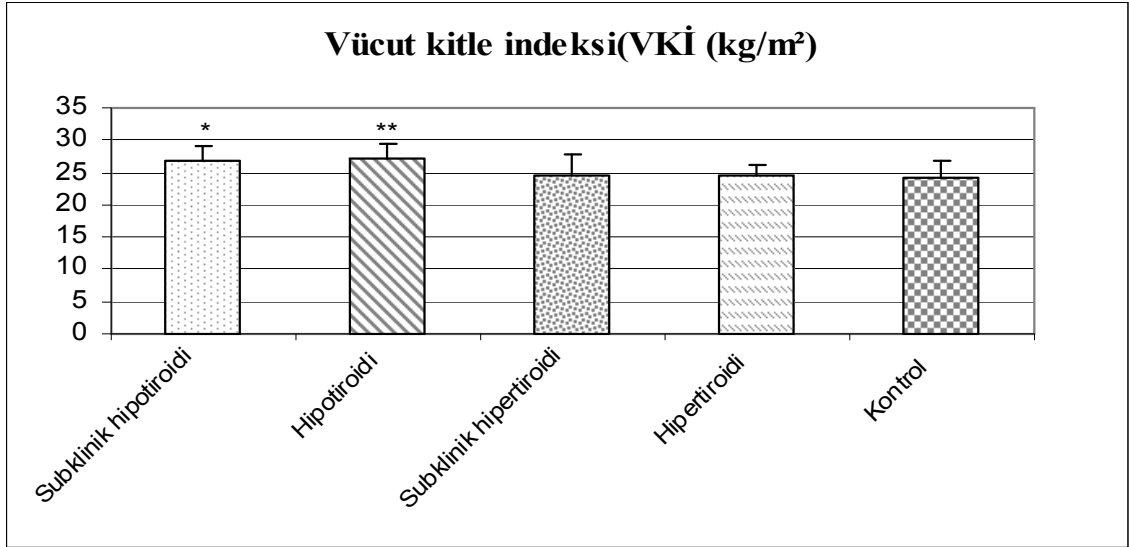
Tablo 4.1: Çalışmaya alınan kontrol ve hasta grubunun genel özellikleri

	Subklinik hipotiroidi	Klinik hipotiroidi	Subklinik hipertiroidi	Klinik hipertiroidi	Kontrol grubu
Cins (K/E)	13/3	14/2	13/3	11/5	9/11
Yaş (yıl)	40,75±11,76	38±10,18	41,6±16,43	41,62±11,76	32,8±5,73
Vucüt Kitle İndeksi (kg/m ²)	26,72±2,32	27,14±2,25	24,65±3,07	24,48±1,84	24,34±2,43
Ortalama Arter Basıncı (mmhg)	88,81±11,95	86,37±9,61	84,87±9,72	88,18±10,55	80±11,74
Tiroid Stimüle Hormon (µIU/mL)	6,91±1,74	29,87±23,65	0,12±0,09	0,01±0,02	1,39±0,68
Serbest T3 (pg/mL)	3,02±0,67	2,52±0,92	3,46±0,53	6,7±3,33	3,22±0,97
Serbest T4 (ng/dL)	1,13±0,24	0,76±0,29	1,33±0,18	2,90±1,70	1,4±0,19
Total kolesterol (mg/dL)	204,06±41,17	206,75±68,94	181,12±27,69	146,87±39,87	164,0±26,68
Trigliserid (mg/dL)	185,75±126,83	140,81±27,69	158,2±75,85	105,18±56,80	104,4±43,59
HDL(mg/dL)	41,37±8,43	43,18±7,17	40,93±6,3	40,87±9,75	42,15±10,98
LDL(mg/dL)	125,5±34,4	134,87±63,06	109,87±27,88	85±30,59	111,38±41,01
Homosistein (Umol/L)	12,76±3,11	15,05±9,87	11,93±3,72	10,23±3,13	8,41±3,86
C-Reaktif Protein (mg/L)	5,98±7,84	5,41±3,48	3,80±1,72	3,93±1,91	3,48±0,64
Fibrinojen (mg/dL)	327,56±100,84	283,00±81,16	275,37±68,42	273,56±76,08	271,50±52,47
Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (ng/mL)	52,21±31,93	42,78±33,65	53,83±37,21	64,19±34,38	54,06±33,78
Sol karotis arter proksimal (mm)	5,62±1,25	5,93±1,98	5,68±2,33	5,25±1,52	4,85±0,93
Sol karotis arter medium (mm)	5,43±1,26	5,56±2,30	5,50±2,28	5,25±1,65	4,95±1,05
Sol karotis arter distal (mm)	6,75±1,57	6,56±1,89	6,37±2,18	6,87±2,94	6,30±1,38
Sağ karotis arter proksimal (mm)	5,50±0,89	5,62±1,08	5,50±1,46	5,56±2,09	5,10±0,96
Sağ karotis arter medium (mm)	5,31±1,30	5,18±1,64	5,31±1,49	5,50±1,41	4,70±0,86
Sağ karotis arter distal (mm)	6,75±1,48	6,37±1,62	6,25±1,98	6,00±1,54	5,80±1,57
Sol karotis arter ortalama (mm)	6,12±1,31	6,37±1,74	5,87±2,18	5,93±1,65	5,30±0,97
Sağ karotis arter ortalama(mm)	6,06±1,06	6,06±1,23	5,81±1,51	5,93±1,56	5,30±0,80

4.2. Hasta ve Kontrol Grubu Sonuçları

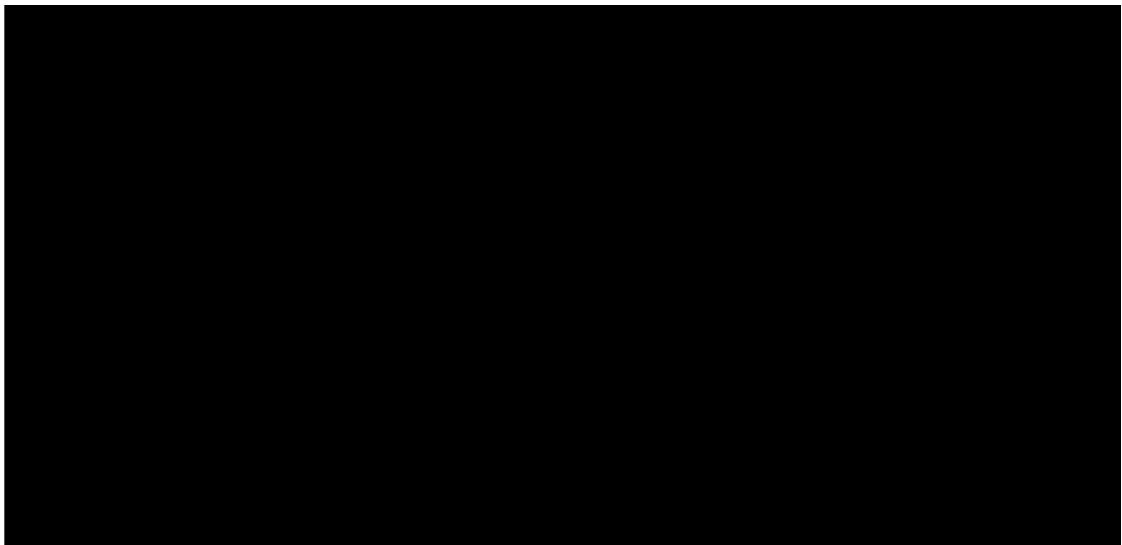
VKİ; subklinik hipotiroidi hastalarında, kontrol grubu hastalarına göre daha yüksekti ($p=0,035$), klinik hipotiroidi hastalarında (Grafik 4.1.), subklinik hipertiroidi gruba ($p=0,037$), klinik hipertiroidi grubuna ($p=0,022$) ve kontrol grubu hastalarına ($p=0,008$) daha yüksekti.

Grafik 4.1: Hasta ve kontrol gruplarının VKİ (kg/m^2) karşılaştırılması



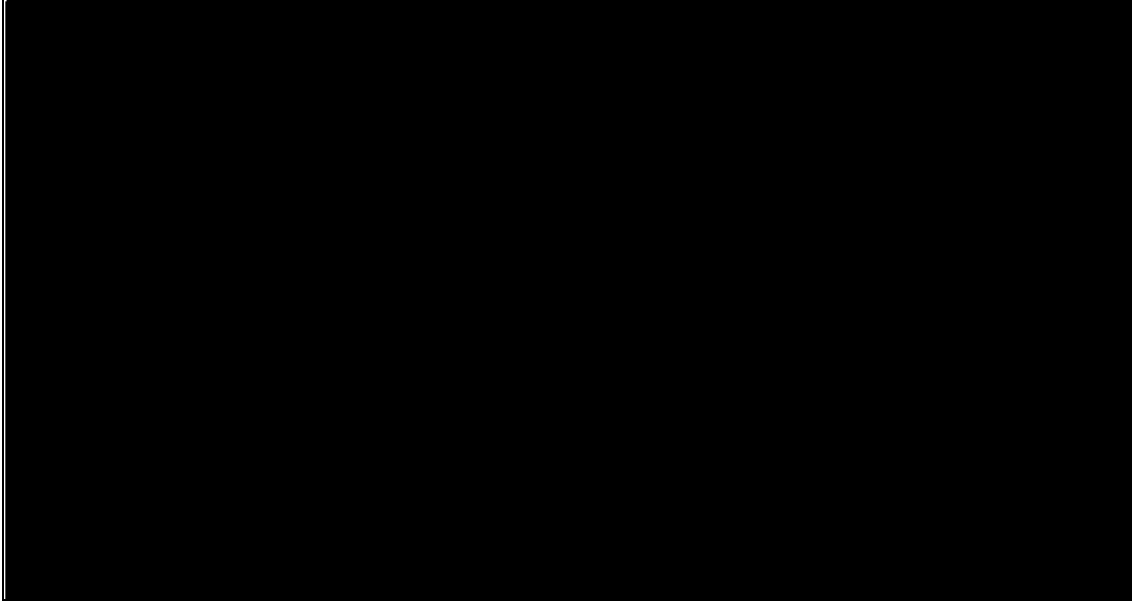
Total kolesterol değerleri; subklinik hipotiroidi grubunda, kontrol grubuna göre ($p=0,05$), klinik hipotiroidi grupta ise, klinik hipertiroidi grubuna ($p=0,002$) ve kontrol grubuna göre ($p=0,031$) daha yüksek bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Grafik 4.2.).

Grafik 4.2: Hastalar ve kontrol grubunun total kolesterol parametrelerinin karşılaştırılması



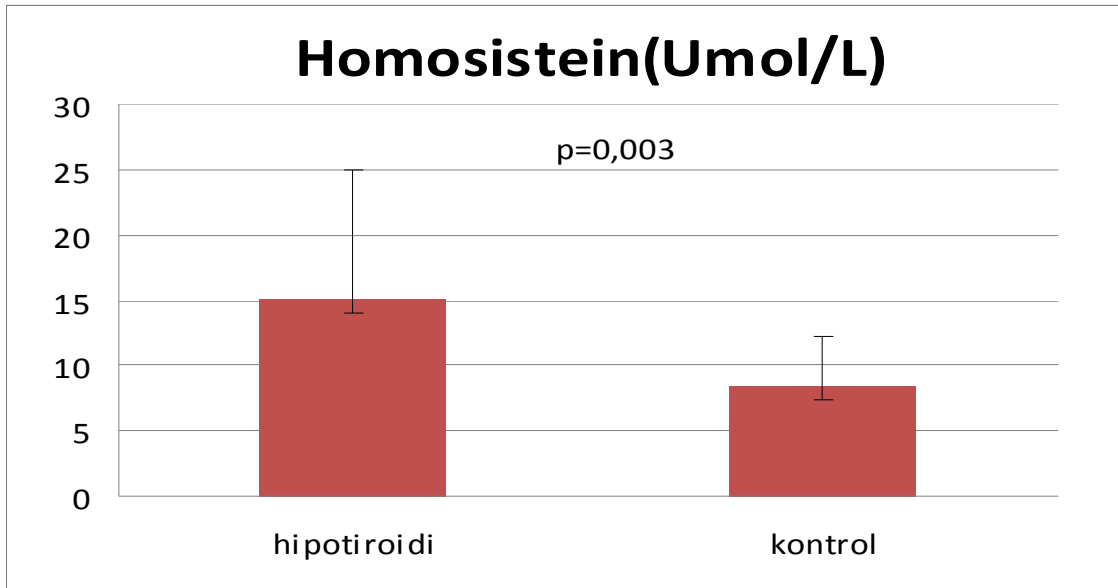
LDL düzeyleri; subklinik hipotiroidi grubunda, klinik hipertiroidi grubuna göre ($p=0,014$) ve klinik hipotiroidi hastalarında da, klinik hipertiroidi hastalarına göre ($p=0,007$) daha yüksek saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Grafik 4.3.).

Grafik 4.3: Hastalar ve kontrol grubunun LDL parametrelerinin karşılaştırılması



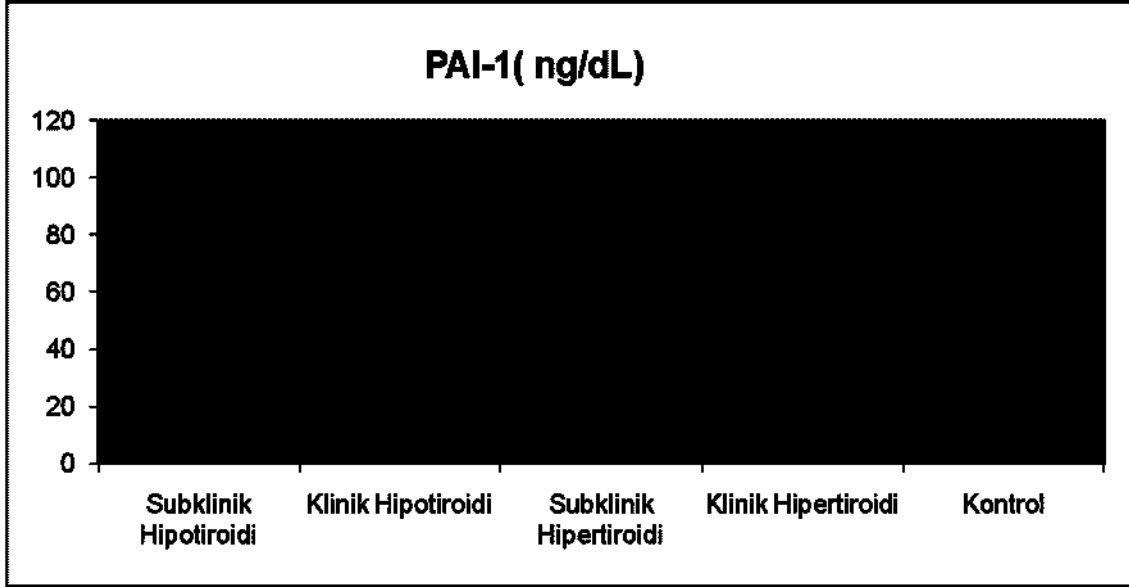
Homosistein düzeyi ise hipotiroidi hastalarında, kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,003$) (Grafik 4.4.).

Grafik 4.4: Hipotiroidi ve kontrol grubunun homosistein düzeylerinin karşılaştırılması



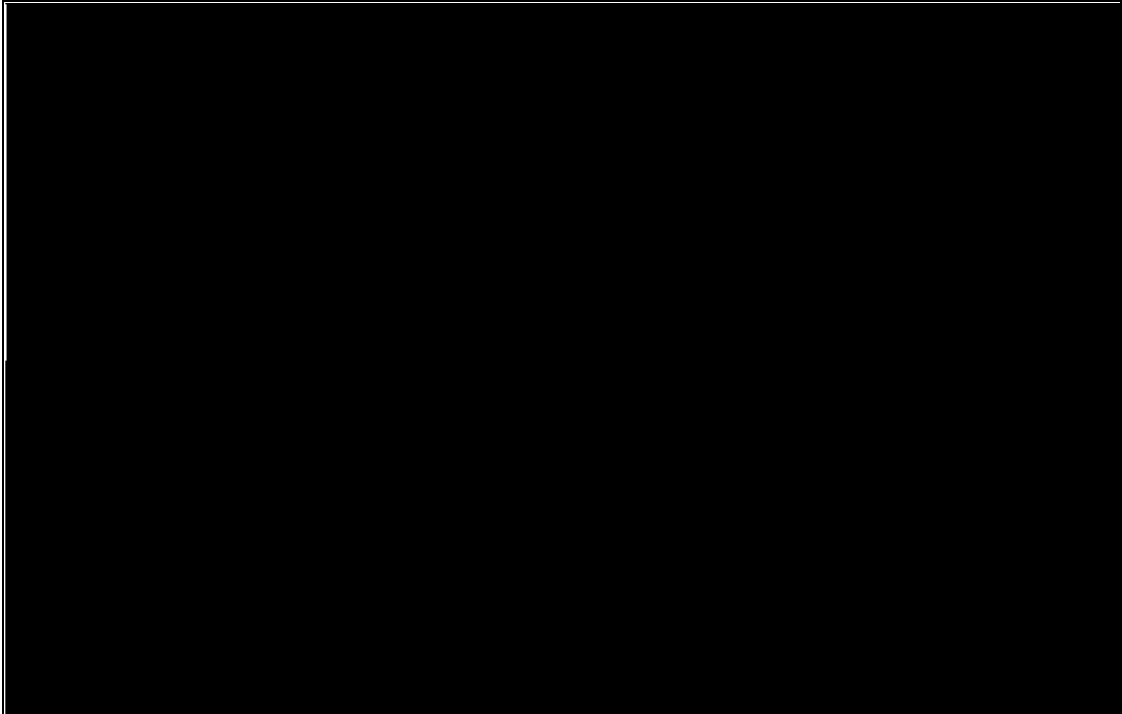
PAI-1 düzeylerinde, hasta grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p=0,9$) bulunmadı (Grafik 4.5.).

Grafik 4.5: Hasta ve kontrol grubunun PAI-1 düzeylerinin karşılaştırılması



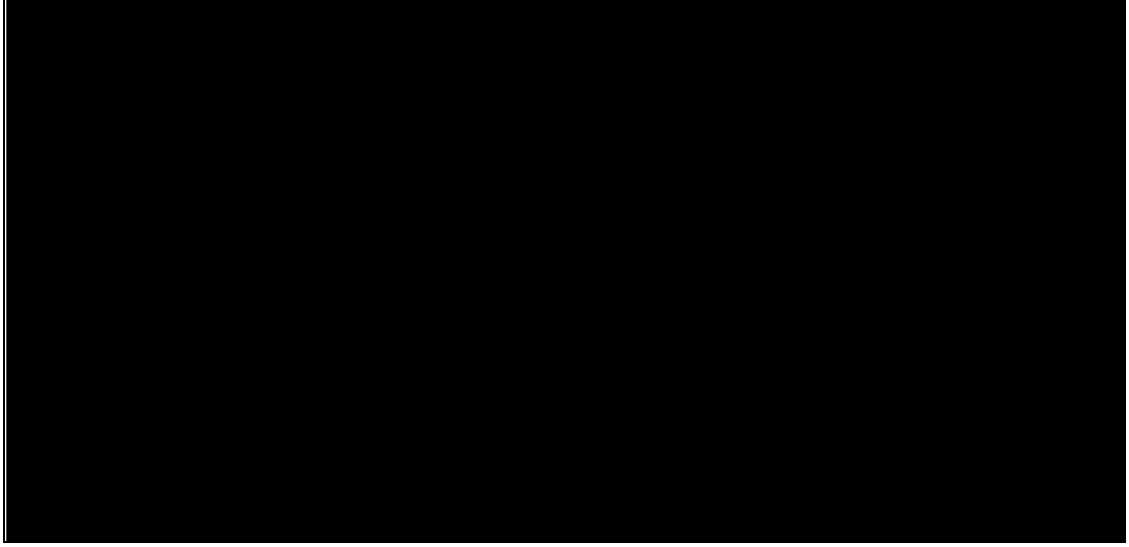
Sağ KİMK ve sol KİMK değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p=0,12$) bulunmadı (Grafik 4.6).

Grafik 4.6: Hasta ve kontrol grubunun sağ ve sol KİMK'lerin karşılaştırılması.



RCA ve LCA ortalama kalınlık değerleri arasında hasta grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p=0.08$) bulunmadı (Grafik 4.7).

Grafik 4.7: Hasta ve kontrol grubunun RCA ve LCA İMK ortalamaları



Çalışmamızın amacı olan, PAI-1, sol ve sağ KİMK düzeyleri ile birlikte, hasta grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunan TSH, total kolesterol, LDL'nin, korelasyon verileri Tablo 4.2'de görülmektedir.

Tablo 4.2: TSH, Total kolesterol, LDL, PAI-1 VE KİMK'in korelasyon verileri

		T Kol	LDL	PAI	LCA ortalama	RCA ortalama	TSH
T Kol	r	1	0,93	-0.01	0,22	0,07	0,47
	p		<0,001	0,92	0,041	0,49	<0,001
LDL	r	0,93	1	-0,35	0,18	0,029	0,47
	p	<0,001		0,75	0,10	0,79	<0,001
PAI	r	-0,011	-0,035	1	0,086	-0,28	-0,111
	p	0,92	0,75		0,436	0,798	0,314
LCA ortalama	r	0,22	0,18	0,086	1	0,73	0,072
	p	0,04	0,10	0,43		<0,001	0,51
RCA ortalama	r	0,076	0,029	-0,28	0,73	1	-0,26
	p	0,49	0,792	0,79	<0,001		0,81
TSH	r	0,47	0,475	-0,11	0,072	-0,026	1
	p	<0,001	<0,001	0,31	0,51	0,81	

5.TARTIŞMA

Dünyada ve ülkemizde giderek artmakta olan tiroid hastalıkları, başta, kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem, nörolojik ve mental bozukluklar, koagulopati gibi problemlere yol açmaktadır. Tiroid hormonlarının dokulardaki bazal metabolik hızı ve enerji metabolizmasını etkilediği bilinmektedir.

Hipotiroidi de azalmış olan bazal metabolizma, ileri yaş ve hiperlipidemi sonucu olarak ateroskleroza yatkınlık artmıştır. Literatürde geniş katımlı çalışmaların yanı sıra, hipotiroidinin bilinen ve yeni kardiyovasküler risk faktörleri (fibrinojen, CRP, PAI-1, homosistein) ile ilişkilerini inceleyen çalışmalar da bulunmaktadır.¹⁰¹⁻¹⁰⁵

Biz bu çalışmamızda, hem hipotiroidili hem de hipertiroidili hasta gruplarında ve sağlıklı kontrol grubunda PAI-1 ve KİMK'nın ölçümünü yaparak ateroskleroz ile ilişkisinin olup olmadığını ortaya koymayı amaçladık. Beraberinde diğer risk faktörleri, CRP, homosistein, fibrinojen düzeylerini de, değerlendirip ateroskleroz ile ilişkilerinin olup olmadığını ortaya koymayı amaçladık.

Ateroskleroz, koroner arterlerin yanısıra büyük ve orta genişlikteki müsküler arterleri de etkileyen sistemik bir hastalıktır. Ateroskleroz ve ilişkili hastalıklar dünya çapında, 45 yaş altı nüfusun en önemli ikinci ölüm sebebi olup, 45 yaş üstü nüfusta ise birinci sıradaki ölüm sebebidir. Tüm yaş grupları göz önüne alındığında ise morbiditenin en önemli etkeni olup, görülme sıklığı gittikçe artmaktadır. Bu nedenle bir çok araştırmacı, ateroskerozu organ tutulumu olmadan teşhis edebilmek ve aterosklerotik hastalığın yaygınlığını saptayabilmek için bir çok yöntem geliştirmektedirler. Aterosklerotik hastalığın erken subklinik döneminde en önemli değişiklikler tüm arteryel yatakta görülen endotelial disfonksiyon ve intima-media kalınlığında artmadır.¹⁰⁶

Endotelial disfonksiyon ve intima-media kalınlığındaki artma basit, ucuz ve girişimsel olmayan yöntemlerle belirlenebilirler. Bu sayede aterosklerotik tutulum yaygınlaşmadan gerekli tedavi edici yöntemler uygulanabilir. Distal AKA'de KİMK'in non-invazif B-mode USG ile ölçümü klinik koroner hadiseler için iyi bir belirteçtir ve aterosklerozun ilerlemesini ve gerilemesini takip için epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda kullanılan non-invaziv bir yöntemdir.¹⁰⁷⁻¹¹¹

KİMK'in, KAH için yeni bir belirteç olarak kullanılabileceği yönündeki hipotezler giderek artmaktadır. Fakat yine KİMK'in yaşla olan ilgisi diğer parametrelerden daha sıkı bir ilişki göstermektedir. Özellikle 0,8 mm üzerindeki

KİMK, artmış KAH ve kardiyovasküler olay riskini beraberinde getirmektedir. KİMK'nin endotelial organ hasarının erken bir belirteci ve sistemik aterosklerotik hastalığın başlangıç bulgusu olduğu gösterilmiştir.¹¹² KİMK'in artmasına en önemli belirteçlerin yaş ve lipid düzeyleri olduğu vurgulanmıştır.^{112,113}

Daha önce Nagaski ve ark. klinik hipotiroidi olgularda, LT4 tedavisinin KİMK'da düzelme meydana getirdiğini göstermiştir. Lipid profilindeki azalmanın KİMK'da değişikliğe yol açabileceği üzerinde durulmuştur.¹¹⁴

Birçok klinik çalışmada KİMK artışı koroner ateroskleroz için göstere olarak kabul edilmiştir.^{7,115} Diğer büyük arterlerdeki kalsifikasyon ve plak varlığının, koroner arterlerdeki kalsifikasyonu ve plak varlığını gösterdiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur.^{116,117} Hipotiroidi hastalarının alındığı bir çalışmada KİMK, LT4 ile tedavi öncesi 1 yıl ve tedaviden 1 yıl sonra değerlendirilmişler. Bazal KİMK, hipotiroidi hastalarında artmış, 1 yıl ötiroidi sonrası hastalarda da KİMK'da azalma izlenmiştir. KİMK, total kolesterol, LDL ve total kolesterol/HDL kolesterol oranıyla yakın ilişkili saptanmıştır.

Baldassarre ve ark. KİMK'nı etkileyen faktörleri araştırmıştır. Araştırmalarında cinsiyet, yaş, sistolik kan basıncı, total kolesterol, trigliserid düzeylerinin pozitif belirleyiciler, HDL kolesterol düzeylerinin negatif belirleyici olduğu bulunmuştur.⁷ Baldassarre⁷ ve Folsom¹¹⁸ KİMK'nı alırken sadece sağ veya sol karotis arterleri değil, karotis görüntülerinin her iki segmentin proksimal ve distal bölgeleri ile ortalamalarının önemli olduğunu vurgulamıştır.

Çalışmamızda, subklinik hipotiroidi ve klinik hipotiroidi hasta gruplarımızda, LDL kolesterol değerlerini, klinik hipertiroidi grubuna göre daha yüksek bulduk. Ayrıca subklinik hipotiroidi ve klinik hipotiroidi hasta gruplarımızda da total kolesterol değerlerini subklinik hipertiroidi, klinik hipertiroidi ve sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulduk. Bu nedenle, hipotiroidi saptadığımız hastaların ateroskleroza neden olduğunu bildiğimizden dolayı, gerekli klinik değerlendirmeden sonra tiroid hormon replasmanına başlanmalıdır. Çünkü, KİMK'ı artmış hipotiroidi hastalarında, LT4 tedavisi sonrası belirgin olarak KİMK'da gerileme görülmüştür. Bu çalışmamız daha önceki benzer çalışmaları da destekler niteliktedir.

İzole veya kombine hiperkolesterolemi olan hastalarda kan hücreleri ve endotel hücreleri, yüksek LDL düzeyleri ile ve bazen yüksek VLDL lipoprotein, trigliserit düzeyleri ile temas halindedirler. Bazı araştırmalarda LDL'nin oksidasyonunun, aterosklerotik lezyon oluşumunun erken evrelerinde gerçekleştiğini göstermiştir.¹¹⁹

LDL ve fibrinojen seviyelerinin yüksekliği, HDL seviyelerinin azlığı, obezite ve KİMK'nın artışı ateroskleroz gelişimi için önemli risk faktörleridir. Framingham çalışmasında birden fazla risk faktörünün mevcudiyetinde kardiyovasküler riskin katlanarak arttığı gösterilmiştir.¹¹⁹ Aterosklerotik lezyonların gelişim sürecinde LDL kolesterol büyük bir önem taşımaktadır.

Henriksen ve arkadaşlarının hipotezine göre arter duvarına sıkışan LDL oksidasyona uğrar ve neticede makrofajların intimaya geçişine neden olur. Bu makrofajlar okside olmuş lipoproteini makrofaj çöpçü reseptörleri ile alırlar. Kolesterol birikimi, makrofajlar tarafından kontrol altına alınamadığından, hücreler tıka basa kolesterol ile dolarlar ve kolesterol-esterler tarafından erken aterosklerotik lezyonlarda izlenen “köpük hücreleri” haline getirilirler.¹²⁰ Köpük hücre oluşumundan sonraki basamaklar ise zincirleme tepkimeler şeklinde aterosklerotik plak oluşumuna ve hatta tromboembolik hadiseler sonucu ölümle sonuçlabilmektedir. Dolayısıyla ateroskleroz gelişiminin takibi için LDL kolesterol düzeylerinin ölçümünün gerekli olduğu anlaşılmaktadır.

Yüksek total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri ateroskleroz için önemli risk faktörleridir.¹²⁰ Hiperkolesterolemi ile LDL kolesterol ilişkisi göz önüne alınırsa kolesterol değerleri ile LDL kolesterol değerlerinin ilişkili çıkması beklenir. Bir araştırmada aşikar hipotiroidili hastaların lipid ölçümleri değerlendirildiğinde % 91,4 hastada yüksek bulunmuştur.¹²¹ Karaciğer hücre yüzeyindeki LDL reseptör sayısının azalması, LDL'nin azalmış katabolizmasına neden olmakta ve bu durum da kolesterol ekskresyonun azalmasına ve apo B100 lipoproteinlerindeki artışına yol açmaktadır.¹²² Hipotiroidi olgularda periferik vasküler resistansın artması ve arteriyel sertleşme olabileceği görülmektedir.^{123,124}

Subklinik hipotiroidi olguları kapsayan Rotterdam çalışmasında yaşlı kadınlarda subklinik hipotiroidi ile ateroskleroz ve myokard infarktüsü prevalansı doğru orantılı bulunurken literatürde bu görüşü desteklemeyen veriler de mevcuttur.¹²⁵

Hipotiroid hastalarda azalmış bazal metabolik hıza bağlı olarak kilo alımı söz konusudur. Çalışmamızda VKİ'ni, subklinik ve klinik hipotiroidi gruplarda, subklinik ve klinik hipertiroidi gruplar ile kontrol grubu hastalarına göre daha yüksek saptadık. Bizim çalışmamızda, daha önce yapılmış olan bu tür çalışmaları desteklemektedir.

Hipotiroidlilerde fibrinolitik aktivite ve kan koagulasyon sistemi ile ilgili yapılmış bir çalışmada, PAI-1 ve antitrombin III (ATIII) seviyesi, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hipotiroidi hastalarında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu

çalışmada hipotiroidi hastalarında hipofibrinolitik bir durum bulunmuştur. Bu sonuçlara göre hipotiroidi hastalarında PAI-1 artışına bağlı tromboz riski artmıştır.¹²⁶ Subklinik hipotiroid bayanlarda kardiyovasküler risk faktörlerini içeren bir çalışmada, fibrinojen, PAI-1 seviyesi artmış ATIII seviyesi ise azalmış olarak bulunmuştur. Yine başka bir çalışmada ise, PAI-1 aktivitesi, graves hastalarında, tedavi öncesi, tedavi sırasındaki değerlere göre ve tirotoksik hastalarda ise ötiroid kontrollere göre artmış bulunmuştur.¹²⁷

PAI-1 ekspresyonu ve sekresyonu visseral yağ dokusunda, subkutan yağ dokusundan daha fazladır. PAI-1 düzeyleri, obezite ve insülin direncinde artmıştır, metabolik sendrom bulgularıyla pozitif korelasyon gösterir.

Hipertiroidi hastalarında, vasküler endotel disfonksiyonu ve kanda azalmış fibrinolitik aktivite saptanmıştır. Kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında. hipertiroidi hastalarında, plazma PAI-1 artışı gösterilmiştir.¹²⁸ Hipertiroid hastalarda PAI-1 seviyelerinin ölçümünün amaçlandığı başka bir çalışmada da, PAI-1 seviyesi artışı gösterilmiştir.¹²⁹ Kontrollerle karşılaştırıldığında hipotiroidi hastalarında fibrinolitik aktivitede azalma izlenmiş, t-PA ve PAI-1 seviyeleri artmış izlenmiştir. ST4 seviyesi, fibrinojen, PAI-1 ile anlamlı ilişkili bulunmuştur. Sonuç olarak hipotiroidi hastalarında kardiyovasküler risk yüksek görülmüştür. Başka bir çalışmada hipotiroidi hastalarda fibrinolitik aktivite artmış bulunmuştur.¹³⁰

Biz çalışmamızda, subklinik hipotiroidi, klinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidi klinik hipertiroidi hasta grublarımızda ve sağlıklı kontrol grubumuzda PAI-1 düzeyini artmış olarak saptamadık. Bu nedenle, PAI-1 düzeyi ile ateroskleroz arasındaki ilişkiden bahsedemiyoruz belki fakat, benzer yapılmış çalışmalar sonucunda PAI-1 ile ateroskleroz arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden belki daha geniş ve takip gerektiren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Birçok çalışmada homosistein düzeyleri ile ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar arasında kuvvetli ilişkiler tespit edilmiştir.¹³¹⁻¹⁴⁰ Harker¹⁴¹ ve Wall¹⁴² homosisteinin ileri derecede reaktif bir aminoasit olduğunu ve genellikle endotel hücrelerine zarar vererek prematür ateroskerozu başlattığını bildirmiştir.

Çalışmamızda, homosistein düzeylerini hipotiroidi hastalarında, kontrol grubuna göre daha yüksek saptadık. Ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu nedenle, homosistein ile ateroskleroz arasında bir ilişkiden bahsedebiliriz. Bizim çalışmamız yukarıda adı geçen çalışmaları destekler niteliktedir.

Subklinik hipotiroidi olgularında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında CRP düzeylerini yüksek tespit eden çalışmalar⁴ olduğu gibi, kontrol gruplarından farksız bulan çalışmalarda mevcuttur.^{143,144} CRP düzeyini yüksek bulan çalışmalardaki ortak özellikler, hipotiroidi olgularında dislipideminin mevcut olmasıdır. Dislipideminin stabil plağın, stabil olmayan hale gelmesine neden olarak CRP düzeylerini arttırmaktadır.¹⁴³⁻¹⁴⁶

Biz çalışmamızda CRP düzeylerini de, gerek klinik gerekse subklinik grupta, kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda anlamlı bir fark bulamadık.

Sonuç olarak; Klinik ve subklinik hipotiroidi hastalarda serum total kolesterol ve LDL kolesterol seviyelerini hipertiroidi ve sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek saptadık. Gerek klinik ve subklinik hipotiroidililer de, gerekse klinik ve subklinik hipertiroidililer de ateroskleroza eğilim ve dolayısıyla artmış kardiyovasküler risklerin arttığı bilinmektedir. Literatürde, bu dört farklı tiroid hastalık grubunun beraber çalışıldığı ve serum PAI-1, KİMK'in beraber değerlendirildiği başka bir çalışma yoktu. Bizim çalışmamızın, bu nedenle öncülük teşkil edeceğini düşünüyoruz. Çalışmamızın, tiroid hasta gruplarında, serum PAI-1 düzeylerini ve KİMK'ni sağlıklı kontrol grubumuzdan farklı bulmadık. Yine çalışmamız da, total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri, hipotiroidi hastalarında, hem hipertiroidi hem de sağlıklı kontrol grubu hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulduk. Ancak, daha önce yapılmış çalışmalara göre tiroid hastalıkları ateroskleroz gelişimine neden olduğundan dolayı, hastaların klinik durumları ile birlikte değerlendirilip tedavi edilmeleri gerekmektedir. Bu nedenle, vaka sayısı daha fazla olan ve tedavi sonrası oluşan değişiklikleri gözlemlemek için uzun süreli çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

6. KAYNAKLAR

1. Özata M. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavisi. Tiroid hormonları ve tiroid hastalıklarının fizyopatolojisi. Gata Basımevi 2003; 1-15
2. Leslie J, DeGroot MD. Graves' Disease and the manifestations of thyrotoxicosis. The Thyroid and Its Diseases. 2007 <http://www.thyroidmanager.org>
3. Kologlu S. Endokrinoloji Temel ve Klinik. Medical Network & Nobel. 1.Baskı 1996; 139-158
4. Crain M.C MC, Guglielmetti M et al Elevated C-reaktive protein and homocysteine values:cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and double-blind, placebo-controlled trial. Atherosclerosis 2003; 166:379-386
5. Crouse JR, Byington RP, Bond MG et al. Pravastatin, lipids, and atherosclerosis in the carotid arteries (PLAC-II). Am J Cardiol 1995; 75:455-459
6. Salonen R, Salonen JT, Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population based ultrasonography study. Atherosclerosis 1990; 81:33-40
7. Baldassarre D et al Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors. Stroke 2000; 31:2426-30
8. Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond G Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall: verification of intima-media thickness. Arterioscler Thromb 1993; 13:482-486
9. Greenspan F S. The thyroid gland. Basic and clinical endocrinology. Editors: Greenspan, Strewler. Fifth edition. Appleton and lange, London UK, 1997
10. Hagiuda J, Kuroda I, Tsukamoto T et al. Ectopic thyroid in an adrenal mass a case report BMC Urology, 2006; 6:18
11. Yılmaz C.Embriyoloji. Tiroid, Paratiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. 1. baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi 2005; 6-8
12. LaFranchi SH, Hanna CE, Kappy MS et al. The thyroid gland and its disorders. Principles and Practice of Pediatric Endocrinology, Charles C. Thomas, Springfield, IL, 2005; p.343
13. Hagen-Ansert SL. Thyroid gland anatomy. Diagnostic Ultrasonography. Mosby Inc 2006; 395-405.
14. Henry JF. Surgical anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands and recurrent and external laryngeal nerves. Clark OH, Duh QY (ed). Textbook of endocrine surgery. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders 1997; 2:8-14
15. Greenspan FS. The thyroid gland, in: F.S. Greenspan, D.G. Gardner (Eds.), Basic and Clinical Endocrinology, 7th ed., McGraw Hill, New York, 2004; p.215–247
16. Ede B. Tiroit cerrahisinde tiroit hormonlarının peroperatif degisimleri. Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2006
17. William F Ganong. Ganong Medical Physiology 20. Edition Part IV 2002; 308-321.
18. Physiology Arthur C GUYTON. Textbook of Medical Physiology 7. Edition Part XIII 2001: 1291-1301

19. Mariotti S. Normal physiology of the hypothalamic-pituitary-thyroid system and relation to the neural system and other endocrine gland. *The Thyroid and Its Diseases*. 2006 <http://www.thyroidmanager.org>
20. Tokullugil A., Dirican M., Ulukaya E. *Lippincott's Illustrated Reviews Serisinden*:
21. Cooper DS. Clinical practice subclinical hypothyroidism. *N Eng J Med*. 2001 Jul 26; 345(4):260-5
22. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease; Scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004 Jan 14; 291(2):228-38
23. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, et al. Subclinical thyroid dysfunction: A Joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(1):581-585
24. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*. 2000 Feb 28; 160(4):526-34
25. Vanderpump MP, Tunbridge WM. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002 Oct; 12(10): 839-47
26. Koloğlu Endokrinoloji (MN Medikal ve Nobel 2005 2. baskı). Subklinik hipotiroidi. Sayfa: 217
27. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease; Scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004 Jan 14; 291(2): 228-38.
28. Chu JW, Crapo LM. Clinical perspective: The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Oct; 86(10):4591-9.
29. Geul KW, Van Sluisveld ILL, Grobbee DE, et al. The importance of thyroid microsomal antibodies in the development of elevated serum TSH in middle-aged women: *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993 Sep; 39(3):275-80
30. 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.
31. 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
32. 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
33. 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
34. 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
35. 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
36. 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
37. 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

38. Şengül E, Çetinarslan B, Tarkun I, et al. Homocysteine concentrations in subclinical hypothyroidism. *Endocr Res.* 2004 Aug; 30(3):351-9
39. Tuzcu A, Bahçeci M, Gökalp D, et al. Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high sensitive c-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia. *Endocr J.* 2005 Feb; 52(1):89-94
40. Cantürk Z, Çetinarslan B, Tarkun I, et al. Hemostatic system as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2003 Oct; 13(10):971-7
41. Lindeman RD, Romero LJ, Schade DS, et al. Impact of subclinical hypothyroidism on serum total homocysteine concentrations, the prevalence of coronary heart disease (CHD), and CHD risk factors in the New Mexico Elder Health Survey. *Thyroid.* 2003 Jun; 13(6):595-600.
42. 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
43. Guldiken S, Demir M, Turgut B, et al. Global fibrinolitik capacity in patients with subclinical hypothyroidism. *Endocr J.* 2005 Jun; 52(3):363-7
44. Taddei S, Caraccio N, Viridis A, et al. Impaired endothelium dependent vasodilation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Aug; 88(8):3731-7
45. 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):2099-2163
46. 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
47. Fatourehchi V. Subclinical hypothyroidism: How should it be managed? *Treat Endocrinol.* 2002; 1(4):211-6
48. Schmid C, Zwimpfer C, Brandle M, et al. Effect of thyroxine replacement on serum IGF-I, IGFBP-3 and the acid-labile subunit in patients with hypothyroidism and hypopituitarism *Clinical Endocrinology* 2006; 65:706–711
49. Pu-Qing Y, Hong Y. Hypothyroidism increases Fos immunoreactivity in cholinergic neurons of brain medullary dorsal vagal complex in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 289:892-899
50. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43:55-68
51. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:489-99
52. Hak AE, Pols HA, Visse TJ, reyhage HA, Hofman A, Vittingman JC Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000; 15:270-278

53. Yen PM. Physiological and Molecular Basis of Thyroid Hormone Action. The American Physiological Society. 0031-9333/01 2001; Vol. 81, No. 3
54. Klein I, Ojamaa K. Thyrotoxicosis and the heart. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1998; 27:51–62
55. Dillmann WH. Thyroid hormone action and cardiac contractility-a complex affair. *Endocrinology* 1996; 137:799–801
56. Kahaly GJ, Dillmann WH. Thyroid Hormone Action in the Heart. *Endocrine Reviews in U.S.A*, 2005; 26(5):704–728
57. İşgör A. Tiroit hastalıkları ve cerrahisi. *Avrupa Tıp Kitapçılık* 2000; 253- 281
58. Cooper DS: Approach to the patient with subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3- 9
59. Ross DS: Subclinical thyrotoxicosis. *Advances in Endocrinology and Metabolism*. Volume 2. Eds: ELMazzaferri, RS Bar, Kreisberg RA, St. Louis, Mosby Year Book, 1991; 89- 106
60. Surks MI, Goswami G, Daniels GH: The thyrotropin reference range should remain unchanged. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5489- 5496
61. Dörr M, Robinson DM, Wallaschofski H et al.: Low serum thyrotropin is associated with high plasma fibrinogen. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:530- 534
62. Editorial: Subclinical thyroid dysfunction. Can there be a consensus about the consensus. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:588-590
63. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK et al.: Subclinical thyroid dysfunction and blood pressure. A community based study. *Clin Endocrinol* 2006; 65:486- 491
64. Völzke H, Robinson DM, Schminke U et al: Thyroid function and carotid wall thickness. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2145- 2149
65. Kumeda Y, Inaba M, Tahara H et al.: Persistent increase in bone turnover in Graves' patients with sub clinical hyper thyroidism *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 6:464-8
66. Roberts LM, Pattison H, Roalfe A et al.: Is subclinical thyroid dysfunction in the elderly associated with depression or cognitive dysfunction. *Ann Intern Med* 2006; 145:573-581
67. Wilson S, Parle JV, Roberts L et al Prevalence of subclinical thyroid dysfunction and its relation to socioeconomic deprivation in the elderly. A community based cross sectional survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4809- 4816
68. Harrison's İç Hastalıkları Prensipleri 15. Baskı. Part 15 2004; 2067-75
69. Gimbrone MA Jr. Vascular endothelium, hemodynamic forces and atherosclerosis. *Am J. Pathol* 1999; 155:1-5
70. Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001 May 16; 285(19):2508-9
71. 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
72. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Eng J Med*. 1999 Aug 12; 341(7):498-511

73. 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):III15-9
74. Harper Biyokimya, Nobel Tıp Kitabevleri, 25. baskı. Plazma proteinleri, sayfa 755
75. MA Manual of laboratory and diagnostic tests, Lippincott, Fifth edition. Fibrinogen, page 139
76. Paramo JA, Belequi O, Roncal C, et al. Validation of plasma fibrinogen as a marker of carotid atherosclerosis in subjects free of clinical. *Haematologica* 2004 Oct; 89(10):1226-31
77. Kannel WB. Overview of hemostatic factors involved In atherosclerotic cardiovascular disease. *Lipids* 2005 Dec; 40(12):1215-20
78. Selhub J, Miller JW. The pathogenesis of homocysteinemia. *Am J Clin Nutr.* 1992; 55:131-138
79. Champe PC, Harvey RA. Lipid metabolism. Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry, 2. ed. Philadelphia JB Lippincott Company 1994; 248-52
80. Chauveau P, Chadeaux B. Hyperhomocysteinemia, a risk factor for arteriosclerosis in chronic uremic patients. *Kidney Int.* 1993; 43:S:72-77
81. Duell PB, Malinow MR. Homocysteine: an important risk factor for atherosclerotic vascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 1997; 8:28-33
82. 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
83. 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
84. 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
85. 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
86. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87(suppl II):56-65
87. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74:1399-1406
88. O'Leary DH, Polak JF. Intima-Media Thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol.* 2002; 90(suppl):18L-21L
89. Jadhav UM. Carotid intima media thickness as independent predictor of coronary artery disease. *Indian Heart J.* 2001; 53:458-62
90. Sinha AK, Eigenbrodt M, Mehta JL. Does carotid intima media thickness indicate coronary atherosclerosis? *Curr Opin Cardiol.* 2002; 17:526-30
91. Kingwell BA. Wall changes induced by blood pressure and antihypertensive drugs in large arteries. Touboul PJ, Hennerici M, editors. *Intima-Media Thickness, Drugs and Stroke.* 1st edition. 2002.; p.19-24

92. 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
93. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, et al. Carotid Plaque, Intima Media Thickness, Cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women. *Stroke* 1999; 30:841-850
94. Hennerici M, Meairs S. Ultrasound imaging of early Atherosclerosis. Touboul PJ, Hennerici M, editors. *Intima-Media Thickness, Drugs and Stroke*. 1 st edition. 2002. p. 83-89
95. Fathi R, Marwick TH. Noninvasive tests of vascular function and structure: why and how to perform them. *Am Heart J*. 2001; 141:694-703
96. Rothwell PM. The Interrelation between carotid, femoral and coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2001; 22:11-4.
97. Mukherjee D, Yadav JS. Carotid artery intimal-medial thickness: indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. *Am Heart J*. 2002; 144:753-9
98. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96:1432-7
99. O'Leary DH. Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999; 340:14-22
100. Chambless LE, Heis G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol*. 1997; 146:483-494
101. Akinci B, Comlekci A, Yener S, et al. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor antigen levels are inversely correlated with plasminogen activator inhibitor-1 antigen levels in hyperthyroid patients. *Endocr J*. 2007 Aug; 54(4):593-9
102. Chadarevian R, Bruckert E, Leenhardt L, et al. Components of the fibrinolytic system are differently altered in moderate and severe hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Feb; 86(2):732-7
103. Lindeman RD, Romero LJ, Schade DS, et al. Impact of subclinical hypothyroidism on serum total homocysteine concentrations, the prevalence of coronary heart disease (CHD), and CHD risk factors in the New Mexico Elder Health Survey. *Thyroid* 2003; 13:595-600
104. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2993-3001
105. Papaioannou GI, Lagasse M, Mather JF, Thompson PD. Treating hypothyroidism improves endothelial function. *Metabolism* 2004; 53:278-9
106. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987; 316:1371-1375

107. Allan PL, Mowbray PI, Lee AJ. Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease. Edinburgh Artery Study. *Stroke* 1997; 28:348- 353
108. Blakenhorn DH, Hodis HN. George Lyman Duff Memorial Lecture. Arterial imaging and atherosclerosis reversal. *Arterioscler Thromb* 1994; 14:177- 192
109. Crouse JR 3d, Craven TE, Hagaman AP, Bond MG. Association of coronary disease with segment- spesific intimal- medial thickening of the extracranial carotid artery. *Circulation* 1995; 92:1141-1147
110. Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotis artery intima-media thickness in adulthood. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA* 2003; 290:2277- 2283
111. Reinehr T, Kiess W, Sousa G, Stoffel-Wagner B, Wunsch R. Intima media thickness in childhood obesity: Relations to inflammatory marker, glucose metabolism, and blood pressure. *Metabolism Clinical and Experimental* 2006; 55:113- 118
112. Mayet J. Is carotid artery intima-media thickening a reliable marker of early atherosclerosis? *J Cardiovasc Risk*, 2002; 9:77-81
113. Monzani F, Caraccio M Effect of Levothyroxine Replacement on Lipid Profile and Intima-Media Thickness in Subclinical Hypothyroidism:A Double Blind,Placebo-Controlled Study. *The Journal Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 89:2099-2106
114. Nagasaki T, Inaba M, Henmi Y, et al. Decrease in carotid intima-media thickness in hypothyroid patients after normalization of thyroid function.:*Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003 Nov; 59(5):607-12
115. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*. 2004; 291:228-238
116. Geroulakos G, O'Gorman D, Nicolaides A Carotid intima-media thickness: correlation with the British regional heart study risk score. *J Intern Med* 1994; 235:431-433
117. Burke GL, Evans GW, Riley WA Arterial Wall Thickness Is Associated With Prevalent Cardiovascular Disease in Middle-Aged Adults. *Arteriosclerosis* 1995; 13:187-190
118. Folsom AR, PharmD AN, Catellier D, Juneja HS, Wu KK C-Reactive protein and incident coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2002; 144:233-8
119. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987; 316:1371-1375
120. Allan PL, Mowbray PI, Lee AJ. Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease. Edinburgh Artery Study. *Stroke* 1997; 28:348- 353
121. SoRelle R 2002 ATP III calls for more intensive low-density lipoprotein lowering in target groups. *Circulation* 106:e9068-8
122. O'Brien T, Dinneen SF, O'Brien PC, Palumbo PJ Hyperlipidemia in patients with primary and secondary hypothyroidism. *Mayo Clin Proc* 1993; 68:860-6

123. Graettinger JS MJ, Checchia CS et al A correlation of clinical and hemodynamic studies in patients with hypothyroidism. *J Clin Invest* 1958; 9:502-510
124. Obuobie K, Smith J, Evans LM Increased central arterial stiffness in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4662-4666
125. Cappola AR, Ladenson PW Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2438-44
126. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257:79-83
127. Kushlinskiĭ NE, Gershteĭn ES, Kazantseva IA, et al.[Plasminogen activators of urokinase and tissue types and their inhibitor (PAI-1) in cytosol fraction in thyroid diseases]. *Vestn Ross Akad Med Nauk.* 2001; (5):32-4
128. Erem C, Kavgaci H, Ersöz HO, et al. Blood coagulation and fibrinolytic activity in hypothyroidism. *Int J Clin Pract.* 2003 Mar; 57(2):78-81
129. Wahrenberg H, Wennlund A, Hoffstedt J, Increased adipose tissue secretion of interleukin-6, but not of leptin, plasminogen activator inhibitor-1 or tumour necrosis factor alpha, in Graves' hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2002 May; 146(5):607-11
130. Li Y, Chen H, Tan J, Wang X, et al. Impaired release of tissue plasminogen activator from the endothelium in Graves' disease - indicator of endothelial dysfunction and reduced fibrinolytic capacity. *Eur J Clin Invest.* 1998 Dec; 28(12):1050-4
131. A'Brook R, Tavendale R, Tunstall-Pedoe H. Homocysteine and coronary risk in the general population: Analysis from the Scottish Heart Health Study and Scottish Monica Surveys [Abstract]. *Eur Heart J.* 1998; 19[Suppl]: 8
132. Beresford SA, Boushey CJ. Homocysteine, folic acid, and cardiovascular disease risk. In: *Preventive Nutrition. The Comprehensive Guide for Health Professionals.* Bendich A, Deckelbaum RJ, Totowa, NJ, Humana Press 1997, 193–224
133. Bostom AG and Culleton BF.Hyperhomocysteinemia in Chronic Renal Disease. *J AmSoc Nephrol* 1999; 10:891- 900
134. Bostom AG, Silbershatz H, Rosenberg IH, et al. Nonfasting plasma total homocysteine levels and all-cause and cardiovascular disease mortality in elderly Framingham men and women. *Arch Intern Med* 1999; 159:1077- 1080
135. Folsom AR, Nieto FJ, McGovern PG, et al. Prospective study of coronary heart disease incidence in relation to fasting total homocysteine, related genetic polymorphisms, and B vitamins: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 1998; 98:204-210,
136. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al.: Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* 277:1775- 1781, 1997
137. Meleady R, Lindgren A, Boers GH, et al. Plasma homocysteine as a prognostic risk factor for vascular disease. *Eur Heart J* 1998; 19 [Suppl]: 8
138. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337:230-236

139. Omenn GS, Beresford SA, Motulsky AG. Preventing coronary heart disease: B vitamins and homocysteine [Editorial]. *Circulation* 1998; 97:421- 424
140. Wald NJ, Watt HC, Law MR, et al. Homocysteine and ischemic heart disease: Results of a prospective study with implications regarding prevention. *Arch Intern Med* 1998; 158:862-867
141. Harker LA, Ross R, Slichter SJ, Scott CR. Homocysteine-induced arteriosclerosis: the role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. *J Clin Invest* 1976; 58:731-741
142. Wall RT, Harlan JM, Harker LA, Striker GE. Homocysteine-induced endothelial cell injury in vitro: a model for the study of vascular injury. *Throm Res* 1980; 18:113- 121
143. Jorde R, Joakimsen O, Stensland E, Mathiesen EB, Lack of significant association between intima-media thickness in the carotid artery and serum TSH level. The Tromsø Study. *Thyroid*. 2008 Jan; 18(1):21-5
144. Perez A, Cubero N, Sucunza E Emerging Cardiovascular Risk Factors in Subclinical Hypothyroidism: Lack of change after restoration of euthyroidism. *Metabolism* 2004; 53:1512-1515
145. Hueston WJ, King DE, Geesey ME Serum biomarkers for cardiovascular inflammation in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63:582-587
146. Cao JJ, Thach C, Manolio TA, Psaty BM C-Reactive Protein, Carotid Intima-Media Thickness, and Incidence of Ischemic Stroke in the Elderly The Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2003; 108:166-170

7. EKLER

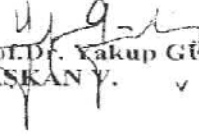
T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ETİK KURULU

SAYI :2007/4-1
KONU :Kurul Kararı

11.04/2007

İLGİLİ MAKAMA

Fakülte Etik Kurulumuzun 05.04.2007 tarih ve 2007/4 -1 nolu karar sureti aşağıda sunulmuştur.


Prof.Dr. Yakup GÜMÜŞALAN
BAŞKAN Y.

KARAR I:

Arş.Gör.Dr. Mehmet GÜNDÜZ tarafından 07.03.2007 tarihinde Kurulumuza sunulan " Hipotiroidi ve Hipertiroidi Olgularında Serum Plazminojen Aktivatör İnhibitör-I Düzeyi ve Karotis Intima Media Kompleksi Kalınlığı Ölçümü Yapılarak, Sağlıklı Populasyona Göre Artmış Ateroskleroz ile İlişkinin Olup Olmadığının Ortaya Konması " başlıklı çalışmanın yapılması kabul edilmiştir.

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı Hipotiroidi ve hipertiroidi olgularında serum plazminojen aktivatör inhibitör -I düzeyi ve karotis intima media kompleksi kalınlığı ölçümü yapılarak, sağlıklı popülasyona göre artmış ateroskleroz ile ilişkisinin olup olmadığını ortaya konmasıdır.

Bu araştırmanın amacı Hipotiroidi(klinik/subklinik): Tiroid bezinin az çalışmasıdır. Ve TSH > 2 olanlarda dislipidemi ve ateroskleroz gelişimi artmaktadır. Hipertiroidi(klinik/ subklinik): Tiroid bezinin fazla çalışmasıdır. Ve TSH < 0.4 olanlarda endotel disfonksiyonu (Artmış kardiyak debi ve periferik vasküler direnç) gelişimi artmaktadır. Hipotiroidi ve hipertiroidi hastalarında serum plazminojen aktivatör inhibitör-I(PAI-I) düzeyi ölçülerek ve karotis intima media kompleksi kalınlığı bakılarak sağlıklı popülasyona göre artmış ateroskleroz (endotel disfonksiyonu) ile ilişkili olup olmadığını ortaya koymaktır.

Bu araştırma ile ilgili olarak uygulanan tetkik-tedavi şemasına özen gösterme, araştırmacının önerilerine uyma, zamanında kontrollere gelmesi istendiğinde gelinmesi, ilaç kutularını getirme v. b.sizin sorumluluklarınızdır.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için **05052668901**. no.lu telefondan **Dr.Mehmet GÜNDÜZ**'e başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır ve herhangi bir ücret alınmayacaktır.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddede bilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (tedavinin gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir).

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırmacı yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

**Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme
tanığının,**

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza: