



T.C.

YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DURSUN ODABAŞ TIP MERKEZİ

**HİPOTİROİDİLİ LEVOTİROKSİN KULLANAN ÇOCUK HASTALARDA LİPİD
PROFİLİ VE KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Aytül EREN

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Mecnun ÇETİN

VAN – 2020

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden çok şey öğrendiğim, tez çalışmamın her aşamasında, bilimsel ve manevi desteğiyle her zaman yanımda olan değerli hocam Doç. Dr. Mecnun Çetin'e,

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, iyi bir doktordan ziyade, iyi bir hekim olmam için çabalayan değerli hocam Prof. Dr. Oğuz Tuncer başta olmak üzere, Prof. Dr. Ahmet Faik Öner'e, Doç. Dr. Kamuran Karaman'a, Dr. Öğretim Üyesi Murat Başaranoğlu'na ve Uzm. Dr. Eda Çelebi Bitkin'e

İstatistik aşamasında, değerli vaktini ayırarak yardımcı olan Prof. Dr. Siddık Keskin'e,

Adını sayamadığım ve eğitimimde emeği geçen tüm hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım yan dal asistanları, uzman doktorlar ve tüm asistan arkadaşlarıma, sonsuz teşekkürler...

Dr. Aytül EREN

ÖZET

Giriş ve Amaç: Hipotiroidi, hipotalamo-pitüiter-tiroid aksının herhangi bir yerinde meydana gelen bir problem sonucu tiroid hormon yapımının azalması ya da hiç olmaması durumudur. Hipotiroidide artmış ateroskleroz riskinin hiperkolesterolemi'ye, özellikle de LDL-K artışına bağlı olduğu ifade edilmektedir. Hipotiroidinin aterosklerozla ilişkisini araştıran bazı çalışmalarda ateroskleroza neden olan değişikliklerin levotiroksin (LT4) tedavisi ile düzeldiği bildirilmiştir. Biz çalışmamızda; çocuk yaş grubundaki hipotiroidili hastalarda, aterosklerozun bağımsız bir göstergesi olan Karotis intima media kalınlığındaki (KİM) artışla, lipid metabolizmasındaki bozukluk arasındaki ilişkiyi araştırmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji bölümünde tanı alan ve takibi yapılan yaşları 1-17 yıl arasında değişen, levotiroksin tedavisi alan 30 hipotiroidili hasta ile 30 kontrol grubu arasında yapıldı. Örneklem grubumuzda TSH, sT4, sT3 LDL-K, Kolesterol, Trigliserid ve HDL-K düzeylerine bakıldı. Ayrıca bütün hastaların boy ve vücut ağırlıklarına, istirahat halindeki sistolik ve diastolik kan basınç değerlerine, karotis intima media kalınlıklarına (KIMK) bakıldı.

Bulgular: Hasta grubu ve kontrol grubu arasında cinsiyet, yaş, boy, vücut kitle indeksi (VKİ), SKB, DKB, sT4, TC, TG, LDL-K, HDL-K, KIMK açısından anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Hasta grubu ve kontrol grubu arasında TSH ve sT3 açısından anlamlı fark mevcuttu ($p<0.05$).

Sonuçlar: Prospektif olarak, 30 levotiroksin kullanan hipotiroidili hasta ve 30 kontrol grubu üzerinde yaptığımız çalışmamızda, hasta grubu ile kontrol grubu arasında lipid profili (TC, TG, LDL-K, HDL-K) ve karotis intima media kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık. Levotiroksin kullanan hipotiroidili hastaların normal popülasyonla karşılaştırılmasında, lipid parametrelerini yüksek bulmayı ve aterosklerozun erken belirteçlerinden olan KIMK değerlerinde artış bulmayı hedeflemiştik. Ancak bu parametreler açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında fark olmamasını, bu hastaların erken dönemde tanı almasına, örneklem grubumuzun yaş ortalamasının düşük olmasına, hastalarımızın düzenli takip ve tedavide olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Yine de hasta popülasyon sayımızın azlığından, örneklem grubumuzun yaş ortalamasının düşük olmasından, hastalarımızın tedavi süresinin belirsiz olmasından, hastalık süresinin lipid profilini bozmak için yeterli olup olmadığını bilemediğimizden bu konuda daha fazla çalışmaya gereksinim duyulmaktadır. Çalışmamız bu açıdan ilerki dönemlerde çocuk yaş grubunda yapılacak çalışmalar için referans olabilecektir.

ABSTRACT

Introduction and aim: Hypothyroidy, is decreased or absent thyroid hormone production as a result of a problem anywhere in the hypothalamo-pituitary-thyroid axis. It is stated that the increased risk of atherosclerosis in hypothyroidy is due to hypercholesterolemia, especially increase of LDL-K. In some studies, investigating the relation between hypothyroidism and atherosclerosis, changes causing atherosclerosis have been reported to improve with levothyroxine (LT4) treatment. In our study, we aimed to investigate the relationship between the impairment of lipid metabolism and increase of carotid intima media thickness (CIMT), which is an independent indicator of atherosclerosis, in pediatric patients with hypothyroidism.

Materials and methods: This study was composed with 30 healthy controls and 30 hypothyroidism pediatric patients aged between 1-17 years who were diagnosed and followed-up in Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases, Department of Pediatric Endocrinology. TSH, sT4, sT3, LDL-K, Cholesterol, Triglyceride and HDL-K levels were identified in our sample group. Also, height and body weights, resting systolic and diastolic blood pressure values, carotid intima media thickness (CIMT) were identified in all patients.

Findings: There was no significant difference between the patient group and the control group in terms of gender, age, height, body mass index (BMI), SKB, DKB, fT4, TC, TG, LDL-K, HDL-K, KIMK ($p > 0.05$). There was a significant difference between the patient group and the control group in terms of TSH and fT3 ($p < 0.05$).

Conclusion: In our prospective study that was composed with 30 healthy controls and 30 hypothyroidy patients using levothyroxine, we were not able to find a statistically significant difference in terms of lipid profile (TC, TG, LDL-K and HDL-K) and carotid intima media thickness between patient and control groups. In the comparison of hypothyroidy patients using levothyroxine and normal population, we hypothesized to find a higher lipid profile and an increase of CIMT, which is an early marker of atherosclerosis. However, we think that there was no difference between the patient and control group in terms of these parameters due to early diagnosis of these patients, low average age of our sample group and regular follow-up and treatment of our patients. Nevertheless, further studies are required because of the low number of our patient population, low average age of our sample group, indefinite duration of treatment of our patients and as we do not know whether the duration of the disease is sufficient to disrupt the lipid profile. In this respect, our study will be a reference for future studies in the pediatric age group.

İÇİNDEKİLER

<u>ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....</u>	<u>I</u>
<u>ÖZET</u>	<u>II</u>
<u>ABSTRACT.....</u>	<u>III</u>
<u>İÇİNDEKİLER.....</u>	<u>IV</u>
<u>ŞEKİLLER DİZİNİ.....</u>	<u>VI</u>
<u>TABLolar DİZİNİ.....</u>	<u>VII</u>
<u>KISALTMALAR.....</u>	<u>VIII</u>
<u>1. GİRİŞ VE AMAC</u>	<u>11.</u>
<u>2. GENEL BİLGİLER.....</u>	<u>12.</u>
<u>3. MATERYAL VE METOD</u>	<u>35.</u>
<u>4. İSTATİSTİK ANALİZ.....</u>	<u>36.</u>
<u>5. BULGULAR</u>	<u>37.</u>
<u>6. TARTIŞMA</u>	<u>42.</u>

KAYNAKLAR

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil-1 Tiroid bezi anatomisi

Şekil-2 Tiroid hormon salınımı

Şekil-3 Tiroid hormonun nükleus üzerine etkisi

Şekil-4 Tiroid hormonunun miyozit üzerine etkisi

Şekil-5 Tiroid hormonları ve lipid metabolizması

Şekil-6 Hipotiroidide ateroskleroz gelişim basamakları

Şekil-7 Karotis arterine yapılan ultrasonografik görünüm

Şekil-8 Gruplar arası cinsiyet dağılımı

Şekil- 9 Hasta ve kontrol grubunda TG, TC, LDL-K ve HDL-K düzeyleri

Şekil- 10 Hasta ve kontrol grubunda karotis doppler USG değerlendirmeleri

TABLolar DİZİNİ

Tablo-1 Yaşaya göre önerilen günlük iyot miktarı

Tablo-2 Tiroid hormonunun sistemler üzerine etkileri

Tablo-3 Hasta ve kontrol grubunda istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

Tablo-4 Hasta ve kontrol grubunda TSH, sT3, sT4 düzeyleri

Tablo-5 Hasta ve kontrol grubunda TG, TC, LDL-K ve HDL-K düzeyleri

Tablo-6 Hasta ve kontrol grubunda karotis doppler USG değerlendirmeleri

KISALTMALAR

ATP:	Adenozin trifosfat
apoB:	Apolipoprotein B
anti TPO:	Anti-mikrozomal antikor
anti TG:	Anti tiroglobulin antikor
BH:	Büyüme hormonu
BAT:	Kahverengi yağ dokusu
BA:	Safra asitleri
CETP:	Kolesterol ester transfer protein
CK-MM:	Kreatin fosfokinaz iskelet kası formu
DİT:	Diiyodotirozin
DNA:	Deoksiribo Nükleik Asit
DKB:	Diastolik kan basıncı
EGF:	Epidermal growth faktör
FGF:	Fibroblast büyüme faktörü
GFH:	Glomerüler filtrasyon hızı
HDL-K:	Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol
HDL2:	Yüksek yoğunluklu lipoprotein 2

HDL3:	Yüksek yoğunluklu lipoprotein 3
HMG-CoA:	3-hidroksi-3-metilglutaryil-koenzim A
HL:	Hepatik lipaz
IGF-1:	İnsulin-like growth faktör
ICAM-1:	Hücreler arası adezyon molekülü 1
IMK:	İntima media kalınlığı
KİMK:	Karotis intima media kalınlığı
KVH:	Kardiyovasküler hastalık
KVS:	Kardiyovasküler sistem
KAH:	Koroner arter hastalığı
LDL-K:	Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
LT4:	Levotiroksin
LCAT:	Lesitin-kolesterol asiltransferaz
LPL:	Lipoprotein lipaz
MİT:	Monoiyodotirozin
mRNA:	Messenger ribonükleik asit
NIS:	Sodyum-iyot symporter
PDGF:	Trombosit kökenli büyüme faktörü
sT4:	Serum serbest tiroksin

sT3:	Serum serbest triiodothyronine
SKB:	Sistolik kan basıncı
SKH:	Subklinik hipotiroidizm
TSH:	Tiroid stimulan hormon
T4:	Tiroksin
T3:	Triiodothyronine
TC:	Total kolesterol
TG:	Trigliserit
Ucp1:	Mitokondriyal ayrılma proteini 1
USG:	Ultrasonografi
VCAM-1:	Vasküler hücre adezyon molekülü 1
VA:	Vücut ağırlığı
VKİ:	Vücut kitle indeksi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hipotiroidi, hipotalamo-pitüiter-tiroid aksının herhangi bir yerinde meydana gelen bir problem sonucu tiroid hormon yapımının azalması ya da hiç olmaması durumudur (1). Tiroid hormonları vücutta birçok doku ve organ üzerinde önemli etkilere sahiptir. Hipotiroidide metabolik hızda bir yavaşlama söz konusudur. Semptom ve bulgular hipotiroidiye maruz kalma süresine ve tiroid hormonlarının yetmezlik derecesine göre değişkenlik gösterir.

Hipotiroidi, serum serbest tiroksin (FT4) ve triiodothyronine (FT3) seviyelerinin normalden düşük, tirotropin (TSH) seviyesinin normalden yüksek olduğu tiroid fonksiyon bozukluğudur. Yapılan çalışmalarda tüm dünyada prevalansı %2-5 olarak saptanmıştır (2).

Klinik hipotiroidizmin, genellikle eşlik eden hiperkolesterolemi ile beraber ateroskleroz ve bunu izleyen kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (3).

Yine çeşitli çalışmalarda klinik ya da subklinik hipotiroidinin ateroskleroz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (4-6).

Hipotiroidide artmış ateroskleroz riskinin hiperkolesterolemi'ye, özellikle de LDL-K artışına bağlı olduğu ifade edilmektedir (6-8). Hipotiroidinin aterosklerozla ilişkisini araştıran bazı çalışmalarda ateroskleroza neden olan değişikliklerin levotiroksin (LT4) tedavisi ile düzeldiği bildirilmiştir (9-12).

Karotis intima media kalınlığındaki artışın, aterosklerozun erken bir belirtisi olduğu bilinmektedir. Hipotiroidili hastalarda endotel fonksiyonlarının bozulduğunu, karotis intima media kalınlığının (KİMK) arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (13).

Hipotiroidide, düşük HDL-K düzeyi ve ateroskleroz arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Yapılan bu çalışmalar genellikle erişkin yaş grubunda yapılmış olup, çocuk yaş grubunda yapılmış yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır.

Biz çalışmamızda; çocuk yaş grubundaki hipotiroidili hastalarda, aterosklerozun bağımsız bir göstergesi olan Karotis intima media kalınlığındaki (KİMK) artışla, lipid metabolizmasındaki bozukluk arasındaki ilişkiyi araştırmayı hedefledik.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 TİROİD BEZİ

2.1.1 TİROİD BEZİ EMBRİYOLOJİSİ

Tiroid bezi, boyun bölgesinde trakeanın önünde bulunmaktadır. Krikoid kıkırdak ve suprasternal çentik arasına yerleşmiştir. Normalde 14-24 gram boyutunda olup damarsal yönden zengindir.

Faringeal poşların ve brankial arkusun gelişimi sırasında, yaklaşık 22-24. günde primitif farinksin tabanında, birinci ve ikinci poşlar arasında kalan bölgede, tiroid bezi gelişmeye başlar. Başlangıçta dil köküne açılan bir divertikül şeklindedir. Divertikülün distal lümeni hızla kapanırken hem ventrale hem de laterale doğru büyümeye devam ederek iki loblu tiroid bezi şeklini alır. Boyun orta hattında hyoid kemik ve larenksi oluşturacak yapıların önünde aşağıya doğru hareket eder (14).

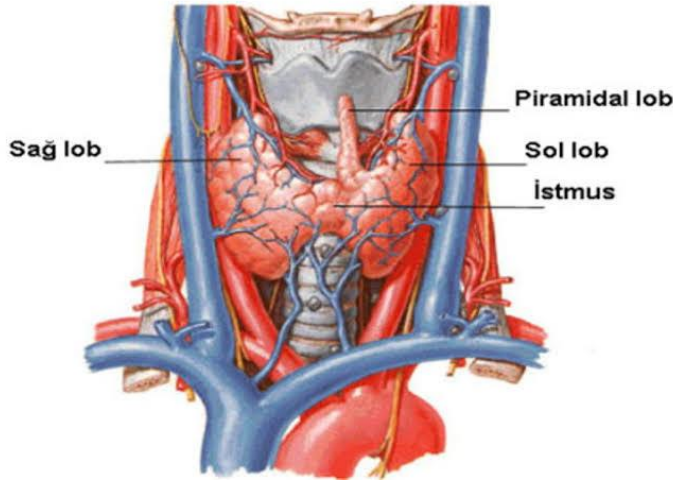
Tiroid bezinde bulunan parafoliküler hücreler, nöral krestten köken alan ultimobronkiyal yapılardan oluşur. İntrauterin 8. haftada tiroid bezinde hücreler tübüler yapı kazanır ve 10. haftada foliküller oluşmaya başlar (15).

12. haftanın sonunda da tiroid iyot tutmaya ve kolloid üretmeye başlar. 30-35. haftalardan itibaren hipotalamus, hipofiz ve tiroid aksı olgun hale gelir (16).

2.1.2 TİROİD BEZİ ANATOMİSİ

Tiroid bezi anatomik olarak boynun önünde, iki yan lobu ve bunları birleştiren istmusu bulunan bir bezdir. Normal bireylerde tiroid bezinin ağırlığı 14-24 gramdır. Her lobun uzunluğu 2,5-4,5 cm, kalınlığı 1-1,5 cm ve genişliği 1,5-2 cm'dir. Tiroid bezi kan damarları bakımından zengindir. Başlıca arterleri süperior tiroid ve inferior tiroid arterlerdir. Venöz drenaj süperior, lateral ve inferior tiroid venlerle olur. Tiroide olan kan akım hızı ortalama 5,5-6 mL/gr/dk'dır. Başka bir ifadeyle tiroid bezi dakikada kendi ağırlığının beş katı kadar kan akımına sahiptir (17).

Şekil-1 Tiroid bezi anatomisi



2.1.3 TİROİD BEZİ HİSTOLOJİSİ

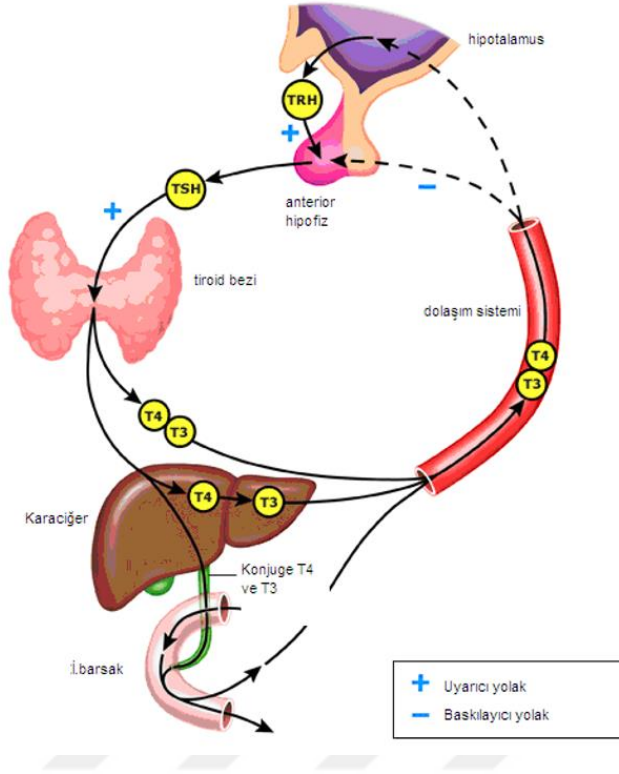
Tiroid bezi içi kolloidle dolu çok sayıda folikülden oluşmaktadır. Folikülleri tek katlı küboid epitel hücreleri çevrelemektedir. Sentezlenen tiroid hormonları folikül epiteli yolu ile dolaşıma katılmaktadır (18).

Tiroid parankim dokusu üç farklı hücreden oluşmaktadır. Bunlardan ilki tiroid hormon biyosentezinden sorumlu olan folikül hücreleri; ikincisi kalsitonin sentez ve salınımindan sorumlu, mitokondri yönünden oldukça zengin olan paraafoliküler hücreler (C hücreleri); son olarak da ultimobronkiyal kök hücrelerinden kaynaklanan epitel hücreleridir (19).

2.1.4 TİROİD HORMONU SENTEZİ VE SALINIM MEKANİZMALARI

Tiroid bezi, hipofizden salgılanan tiroid stimulan hormonu (TSH) etkisiyle tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) olmak üzere iki hormon salgılamakta, etkilerini bu hormonlar vasıtasıyla göstermektedir. T4 periferde monodeiodinizasyon ile T3'e dönüştürülmektedir. T3 etkilerini nükleer ve nükleer olmayan düzeyde göstermektedir. Nükleer etkileri gen ekspresyonunun düzenlenmesi üzerindedir. Tiroid hormonu tüm dokularda etkin olmasına karşın en belirgin olarak kardiyovasküler sistem üzerine etki etmektedir (20,21). Şekil-2'de şematik olarak tiroid hormon salınımı görülmektedir.

Şekil-2 Tiroid hormon salınımı



İyot, tiroid hormon sentezlenmesinde gerekli ana moleküldür. Yaşa bağlı olarak vücuttaki iyot ihtiyacı değişmektedir (Tablo-1). İyodun tiroide taşınmasından, folikül hücrelerinin bazal membranında bulunan ‘sodyum-iyot symporter’ (NIS) isimli bir protein sorumludur (23). Bu protein iyotu hücre içine iki sodyum iyonuyla taşır. İyot, tiroid bezinde folikül hücrelerine inorganik iyot olarak alınır ve daha sonra tiroid hormon yapımı gerçekleşir (22,23). Bu basamaklar şunlardır:

1. Plazmadan inorganik iyodun tiroid hücrelerine aktif transportu
2. Tirozin içeren tiroglobulin sentezi
3. Serbest iyodun iyodotirozine organifikasyonu
4. Tiroglobulin içinde iyodotirozinlerin yani monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DİT) ‘lerin birleşerek iyodotironinleri yani triiyodotironin (T3) ve tetraiyodotironin (T4) oluşturması
5. Kolloid tiroglobulinin endositozu ve proteolizisi ile MIT, DIT, T3 ve T4 salınması

6. İyodun tekrar kullanımı için tiroid hücrelerinde iyodotirozinlerin (MIT ve DIT) deiyodinizasyonu (22-25)

Tablo-1 Yaşa göre önerilen günlük iyot miktarı

Okul öncesi (0-6 yaş)	90 ug
Okul çağı (6-12 yaş)	120 ug
12 yaş üzeri ve erişkin	150 ug

Tiroid bezinde sentezlenen ve tiroid hormonlarının üretimi için gerekli olan tiroglobulin büyük bir glikoproteindir. T4 ve T3 iyodotironinleri ve DİT, MİT iyodotirozinleri, tiroglobulin molekülünde sentezlenir ve depolanırlar. Tiroglobulin moleküllerinin serumda çok düşük düzeylerde olması gerekmektedir (26).

Tiroid hormonları, sentezi tamamlandıktan sonra folikülde, çok miktarda depolanırlar. Böylece depo hormonuyla vücut 3-4 ay kadar, yeni hormon sentezi yapılmadan kendini idare edebilmektedir. Bu nedenle sentezin durması durumunda, yetersizlik bulguları ancak birkaç ay sonra ortaya çıkar.

Tiroid bezi tarafından en fazla salgılanan hormon tiroksindir. Dolaşımdaki T4'ün tek kaynağı tiroid bezi iken, dolaşımdaki T3'ün %20'si tiroid bezi tarafından salgılanır. T3'ün geri kalan kısmı T4'ün karaciğer, böbrek ve diğer periferik dokularda deiyodinizasyonu ile oluşur. T3 T4'den yaklaşık beş kat daha etkilidir, fakat tiroksine oranla çok daha düşük düzeylerde bulunur ve daha kısa ömürlüdür (27,28).

2.1.5 TİROİD HORMONUNUN FİZYOLOJİK ETKİLERİ

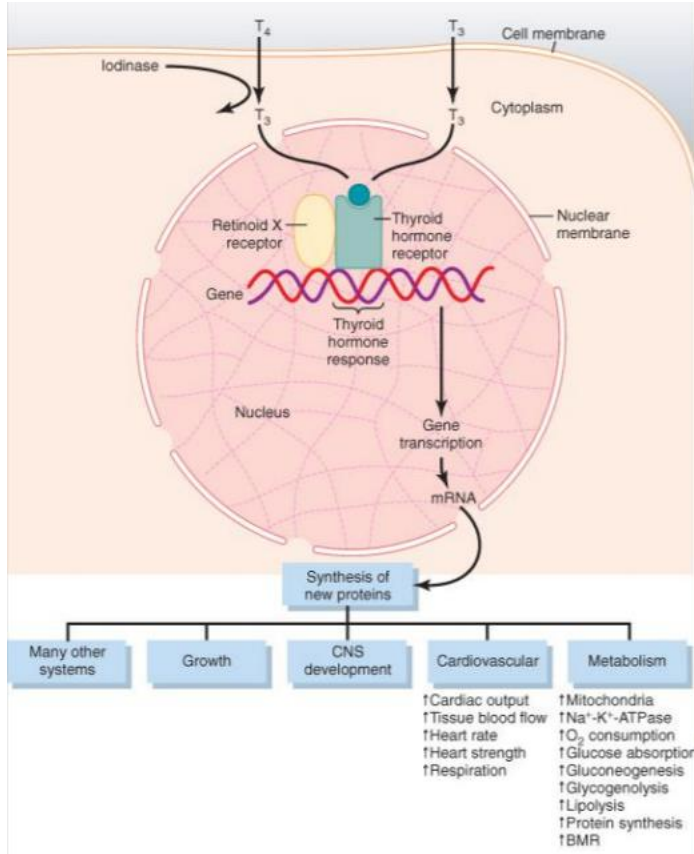
Tiroid hormonları hücre membranından geçerek çekirdekdeki reseptörlerle etkileşime geçmektedir. T3 reseptörlere T4' den daha güçlü olarak bağlanmaktadır. Daha sonra tiroid hormon-reseptör kompleksi DNA'ya bağlanır. Bunun sonucunda spesifik genlerin ekspresyonu artar (Şekil-3).

Sonuçta oluşan mRNA çeşitli enzimlerin üretilmesine neden olur. T3, T4'e göre plazma proteinlerine daha az bağlandığı ve reseptörlere afinitesi daha fazla olduğu için etkisi daha güçlüdür (7).

Tiroid hormonları metabolik olarak aktif dokuların neredeyse hepsinde oksijen tüketimini artırır. İstisna olarak uterus, testisler, lenf nodülleri, dalak ve adenohipofizde bu etkisini göstermez (7).

Tiroid hormonlarının sistemler üzerine etkileri Tablo-2’de verilmiştir (29).

Şekil-3 Tiroid hormonu nükleus üzerine etkisi (17)



Tablo-2 Tiroid hormonunun sistemler üzerine etkileri

Termogenik etkiler
1. Mitokondriyal enzim sentezinin uyarılması
- Sitoplazmik mRNA uyarısıyla oluşan mitokondriyal enzim sentezi
- Kahverengi yağ dokusunda termogenini aktifleştirme
-Mitokondriyal protein sentezi
2. Membran Na/K ATPaz pompasının uyarılarak ATP kullanımının artırılması
Metabolik etkiler
1. Hepatik lipojenik enzimlerde artış
2. Diğer hepatik enzim uyarısı
-Glutamin sentetaz, γ ALA sentetaz uyarısı
-Laktalbumin sentezinin prolaktin ile uyarılması
3. Plazma membran glukoz transportunun uyarılması
4. Plazma membran adrenerjik reseptör bağlanması uyarılması
Büyüme ve gelişme üzerine olan etkileri
1. Hipofizer büyüme hormon sentezinde artış
2. BH'un insulin-like growth faktör (IGF-1) sentezine etkisinde artış
3. Epidermal growth faktör (EGF) sentezinin ve reseptöre bağlanmasının uyarılması
4. Eritropoetin üretiminde artma
5. Sinirsel büyüme hormonu sentezinin uyarılması
Kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri
1. İnotropik ve kronotropik etki
Kemik ve kalsiyum metabolizması üzerine olan etkileri
1. Barsaktan kalsiyum emiliminde azalma
2. Böbrekte aktif D vitamini yapımında azalma
3. Kemik 'turn over'ında artma
4. Böbrek ve gaitadan kalsiyum atılımında artma
5. Kemik rezorpsiyonunda ve formasyonunda artma

2.1.6 TİROİD HORMONUNUN KARDİOVASKÜLER SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ

Kalp miyoziti yalnız T3'e duyarlıdır. Çünkü miyozit içinde yeterli miktarda deiyodinaz aktivitesi yoktur (30). Şekil-4'de T3'ün miyozit üzerine etkisi şematik olarak görülmektedir (30).

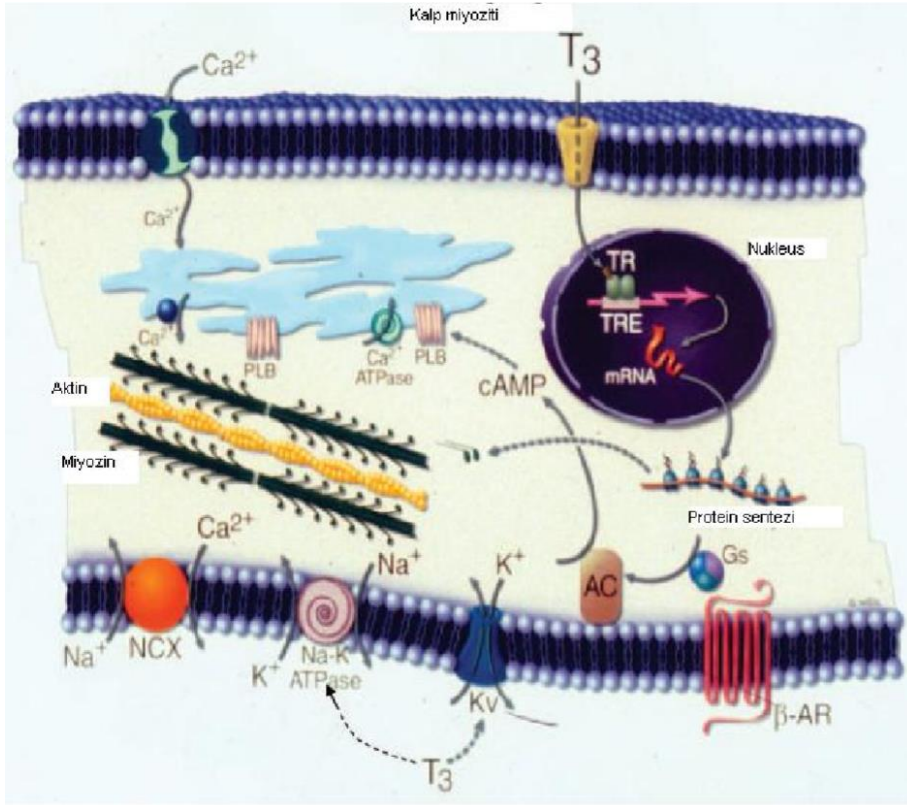
T3 miyozit içine geçerek çekirdek reseptörlerine bağlanır ve bazı özel kardiyak genlerin ekspresyonunu düzenler. Nongenomik etkisini iyon kanallarını direkt etkileyerek göstermektedir. Tüm bu özelliklerle tiroid hormonları kardiyak fonksiyonları etkiler. Yani T3'ün etkisiyle sistemik vasküler direnç azalmakta, istirahat kalp hızı, sol ventrikül kontraktilitesi ve kan volümü artmaktadır.

Vasküler düz kas üzerine direkt etki ile periferal arteriyollerde direnci ve kan basıncını azaltır. Bu etki renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin uyarılmasına ve böbrekten su tutulmasına yol açar. Ayrıca T3'ün eritropoetin salınımını artırıcı etkisi de mevcuttur. Sonuçta kan volümü ve preload artmaktadır.

Tiroid hormonları depolarizasyonu uyarak kronotropik etki de göstermektedir (31).

Tiroid hormonu eksikliğinde katekolamin reseptörü ve kalp beta reseptörü duyarlılığı azalır. Oksijen tüketimi azalmasına bağlı olarak dokulara giden kan akımı miktarında düşme olur. Sonuç olarak vücut ısısı azalır (17).

Şekil-4 Tiroid hormonunun miyozit üzerine etkisi



2.1.7 TİROİD HORMONUNUN LİPİD PROFİLİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Tiroid hormonları yağ dokusunu serbestleştirerek kanda serbest yağ asitlerinin artışına neden olur. Bununla birlikte serbest yağ asitlerinin hücreler tarafından kullanılmasını sağlar.

Karaciğerde LDL-K reseptör sayısını arttırarak kan kolesterol seviyesinin azalmasına sebep olur. Kolesterol dışında kan trigliserid seviyesini azaltır. Buna karşılık tiroid salgısının azaldığı hipotiroidi durumunda; kolesterol, fosfolipid ve trigliserid konsantrasyonları artar ve bu durum daima karaciğer yağlanmasına ile sonuçlanır. Uzun süren hipotiroidide kanda lipidlerin ileri derecede artması ateroskleroz için predispozan bir faktördür (7,17, 32).

2.2 HİPOTİROİDİ

Hipotiroidi, tiroid hormonunun tiroid bezinden salınımının azalması nedeniyle oluşan klinik bir durumdur. Tiroid hormonu salınımının azalması, tiroid bezi yetmezliği (primer

hipotiroidizm), hipofiz (sekonder hipotiroidizm) veya hipotalamik hastalık (tersiyer hipotiroidizm) sebebiyle oluşabilmektedir (33).

Hastaların kliniği, sıklıkla asemptomatik olmakla birlikte nadiren çoklu sistem ve organ yetmezliğine kadar değişebilmektedir.

Klinik bulgularının belirgin olmaması sebebiyle hipotiroidi tanısı laboratuvar testlerine dayanmaktadır. Yüksek serum TSH düzeyi ile düşük sT4 düzeylerinin olması tanıyı koydurur.

Toplumlara göre görülme sıklığı değişmekle beraber ortalama % 0,1-2 civarında görülmektedir (2,34).

2.2.1 HİPOTİROİDİ NEDENLERİ

Primer Hipotiroidizm

1. Tiroid dokusunun azalması; dokunun otoimmün mekanizmalar tarafından yıkımı, örneğin; Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığının son evresinde oluşur.
2. Dokunun infiltratif sebepler nedeniyle yıkımı; amiloidoz, lenfoma, skleroderma gibi hastalıklar.
3. Dokunun iyatrojenik sebepler nedeniyle yıkımı; cerrahi (tiroidektomi), radyasyona maruziyet, I131 tedavisi.
4. Tiroid hormon biyosentezinde problemler; konjenital enzim defektleri, TSH reseptöründe konjenital defektler, iyod eksikliği veya fazlalığı, ilaç kaynaklı (thionamidler, lithium, sulfonamid vb.).

Sekonder ve Tersiyer Hipotiroidizm

1. Pituitar kaynaklı; panhipopitüitarizm, neoplazm(hipofiz adenomu, meningiom, disgerminom vb), radyoterapi, kafa travması, cerrahi, sheehan sendromu
2. İzole TSH eksikliği, TSH- β veya Pit-1 mutasyonu

3. Geçici hipotiroidizm; sessiz ve subakut tiroiditler, tiroksin tedavisinin kesilmesi.
4. Hipotalamik; konjenital, infeksiyon, sarkoidoz vb. granümatöz hastalıklar.
5. Tiroid hormonuna total direnç (35).

2.2.2 HİPOTİROİDİ SEMPTOMLARI

Hipotiroidizmin klinik bulguları benzerdir. Kliniği belirleyen, kliniğin oluşma süresi ve hormonların ne kadar eksik olduğu durumudur. Bununla birlikte klinik bulgular altta yatan hastalığa eşlik eden durumlarla birliktelik gösterebilmektedir. Örneğin, santral hipotiroidi ile birlikte hipogonadizm bulgularının birlikte olması gibi. Hipotiroidide klinik bulgular daha çok metabolik olayların yavaşlamasına bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir (36).

Semptomlar;

Saç dökülmesi,

Konsantrasyon güçlüğü,

Unutkanlık,

Yorgunluk,

Deri kuruluğu,

Üşüme,

Dispne,

Ses kalınlaşması,

Konstipasyon,

İştah azalması, kilo artışı,

Parastezi,

Bulgular;

- Kuru ve kaba cilt,
- Diffüz alopesi,
- Periferik ödem,
- Tendon reflekslerinde gecikme,
- Yüz, el ve ayaklarda şişme,
- Karpal tünel sendromu (33).

Cilt, azalmış kan akımına bağlı olarak soğuktur. Buna bağlı en sık görülen bulgu cilt kuruluğudur. Tırnak saydamlığı azalmış ve kırılmandır. Ciddi hipotiroidide gode bırakmayan generalize ödem görölmektedir.

Kardiyovasküler sistem: Hipometabolizma nedeniyle kontraktilite ve kalp hızı azalmasına bağlı olarak kardiyak output da azalmıştır. Altta yatan bir kalp hastalığı yoksa semptomlar oldukça siliktir (37).

Hipotiroidide ayrıca perikardiyal efüzyon, azalmış kolesterol metabolizmasına bağlı olarak hiperkolesterolemi ve hiperhomosisteinemi de görölebilmektedir.

Baş-boyun: Saçlar normalden kalındır ve dökölme siktir. Gözlerde periorbital ödem olabilmektedir. Bazı durumlarda ekstraoküler kaslarda zayıflık görölebilmektedir. Hatta nadir olmakla birlikte görme kaybı gelişebildiği de bildirilmiştir. Kaşların özellikle dış bölgelerinde dökölme oluşabilmektedir. Ciddi hipotiroidilerde makroglossi fizik muayenede saptanabilmektedir. Tiroid bezi boyutlarının artmış olduğu bazı durumlarda fizik muayenede tiroid palpe edilebilmektedir.

Solunum sistemi: Tiroid hormonu, metabolizmayı arttırıp oksijen tüketimi ve karbondioksit üretimini arttırmaktadır. Hipotiroidizmde ise bunun tersi gözlenmektedir. Özellikle şiddetli hipotiroidizmde kanda olması gereken oksijen düzeyinin korunması için gereken hava giriş çıkışının normalden az gerçekleşmesiyle hipoventilasyon oluşur ve bunun sonucunda hiperkarbi görölebilmektedir (17).

Nörolojik sistem: Yaygın görülmesine rağmen semptomlar oldukça değişkendir. Hastaların bir kısmında baş ağrısı oluşabilmektedir. Hashimoto ensefalopatisi ve Alzheimer Hastalığı gibi kognitif bozukluklar görülebilmektedir. Miksödem nadir olarak saptanmaktadır. Hipotiroidide ayrıca Parkinson Hastalığı, serebellar ataksi gibi bazı hareket bozuklukları ile giden durumlar da bildirilmiştir.

Periferik nöropatik tutulumla ilgili karpal tünel sendromu, polinöropati, otoimmün demiyelizan nöropatiler de görülebilmektedir.

Metabolik bozukluklar: Azalmış renal plazma akımı ve GFH'na bağlı olarak hiperürisemi ve gut sıklığı artmıştır (38).

Lipid metabolizmasındaki azalmaya bağlı olarak serbest yağ asitleri, total ve LDL-K kolesterol düzeyleri artmış olarak görülmektedir. Bazı çalışmalarda serum homosistein konsantrasyonunun arttığı ve tedavi ile gerilediği bildirilmiştir (39).

İskelet-kas sistemi: Miyozit nedeniyle miyalji gibi miyopatik semptomlar oldukça sık görülmektedir. Tiroid hormonunun eksikliği kasların tembelleşmesine yol açar ve kaslar kasıldıktan sonra yavaş gevşemektedir (17).

Gastrointestinal sistem: Barsak motilitesi azalmıştır ve kabızlık görülmektedir. Çölyak hastalığı normal popülasyona göre 4-5 kat daha fazla oluşmaktadır. Antipariyetal hücre antikörlerine bağlı olarak atrofik gastrit görülebilmektedir. Azalmış metabolizmaya bağlı kilo artışı olabilmektedir (17).

Hematolojik sistem bulguları: Hipotiroidide; mikrositer, normositer ve makrositer olmak üzere her 3 tipte anemi görülebilmektedir. Eritrosit kitlesinde azalma nedeniyle normokrom normositik anemi vardır. Nadiren anemi olmadan makrositoz da görülebilmektedir. Kadın hastalarda menoreji varsa demir eksikliği anemisi de saptanmaktadır.

Genitoüriner sistem: Hipotiroidi; her iki cinste de impotans, libido azalması, infertiliteye neden olabilmektedir. Kadınlarda, oligomenore, polimenore, amenore gibi bozukluklar görülebilmektedir. Fertilite azalmış ve düşük insidansı artmıştır. Prolaktin düzeylerinin artışı galaktoreye yol açmaktadır (17).

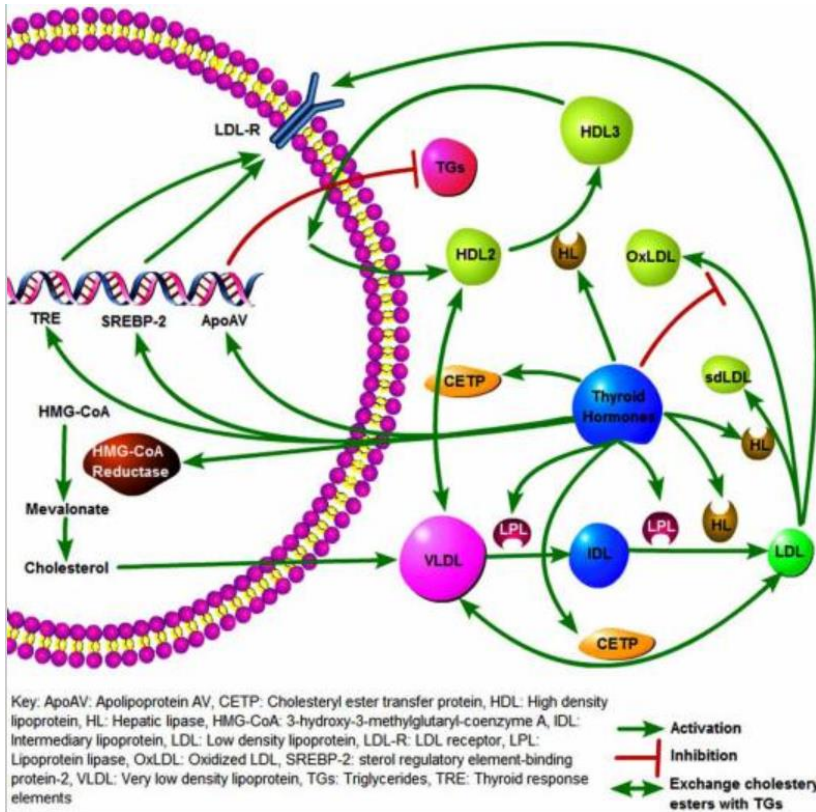
2.2.3 HİPOTİROİDİ VE LİPİD METABOLİZMASI

Hipotiroidi kolesterol, fosfolipit ve trigliseritlerin plazma düzeyinin büyük oranda artmasına ve neredeyse daima karaciğerde aşırı yağ depolanmasına yol açar. Uzun süreli hipotiroidizmde, plazma kolesterolündeki büyük artış, genellikle ileri derecede aterosklerozla birlikte (17).

Klinik hipotiroidizmin lipid metabolizmasını olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir. Bu durum, kardiyovasküler hastalıklara neden olmakta ve mortalite riskini arttıran hiperkolesterolemiye yol açmaktadır. Hipotiroidizmdeki hiperkolesterolemi, esas olarak, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL-K) reseptör aktivitesindeki azalmadan kaynaklanmaktadır. Tiroid hormonu, hipotiroidizmde yaygın olarak görülen dislipidemik profili terapötik olarak tersine çevirebilirken, etkilerinin yaşa ve cinsiyete bağlı olarak değişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Tiroid hormonları çok çeşitli metabolik parametreleri düzenlemektedir. Tiroid hormonları, lipoprotein metabolizmasını ve bazı kardiyovasküler hastalık risk faktörlerini önemli ölçüde etkilemektedir (2,40,43). Gerçekten de tiroid uyarıcı hormon (TSH) değerlerinin normal aralığında bile, toplam kolesterolde (TC), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) ve trigliserit (TG) düzeylerinde artış ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolü (HDL-K) düzeylerinde azalma gözlemlenmiştir (44). Tiroid hormonunun lipid profili üzerine etkisi şematik olarak şekil-5'de gösterilmiştir.

Şekil-5 Tiroid hormonları ve lipid metabolizması



Tiroid hastalıkları ve serum kolesterol düzeyleri arasındaki bağlantı ilk olarak Mason ve ark. 1930 yılında yaptığı ‘‘Kolesterol metabolizmasında tiroid fonksiyonunun önemi’’ adlı çalışmada ortaya konmuştur (45). 1951’de Scow, hipotiroidili fare modellerinin dokularında kontrol grubuna kıyasla yağ birikiminin arttığını bildirmiştir (46). O zamandan beri, hipotiroidizm obezite ve hiperkolesterolemi ile ilişkilendirilmiştir (47).

Tiroid fonksiyonu azaldıkça lipid seviyeleri artarken, TSH değerleri 5.1 ve 10 mIU / L arasında olan hastalar, ötiroid ile karşılaştırıldığında yüksek toplam kolesterol (TC) ve düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (LDL-K) düzeylerine sahiptir. Ayrıca, yağ asitlerinin hipotiroidizmde katabolizması azalmakta ve beyaz yağ hücrelerinin lipolitik duyarlılığı körelmektedir (48). Önemli bir şekilde, dislipidemi ve hipotiroidizmin bir arada bulunması, dünyanın birçok yerinde önde gelen ölüm nedeni olan kardiyovasküler hastalık gelişimi ile yakından ilişkilidir (49).

Tiroid hormonları, kolesterol biyosentezinde ilk adım olan 3-hidroksi-3-metilglutaryil-koenzim A (HMG-CoA) redüktazı indükler ve kolesterol lipoproteinler tarafından dolaşım

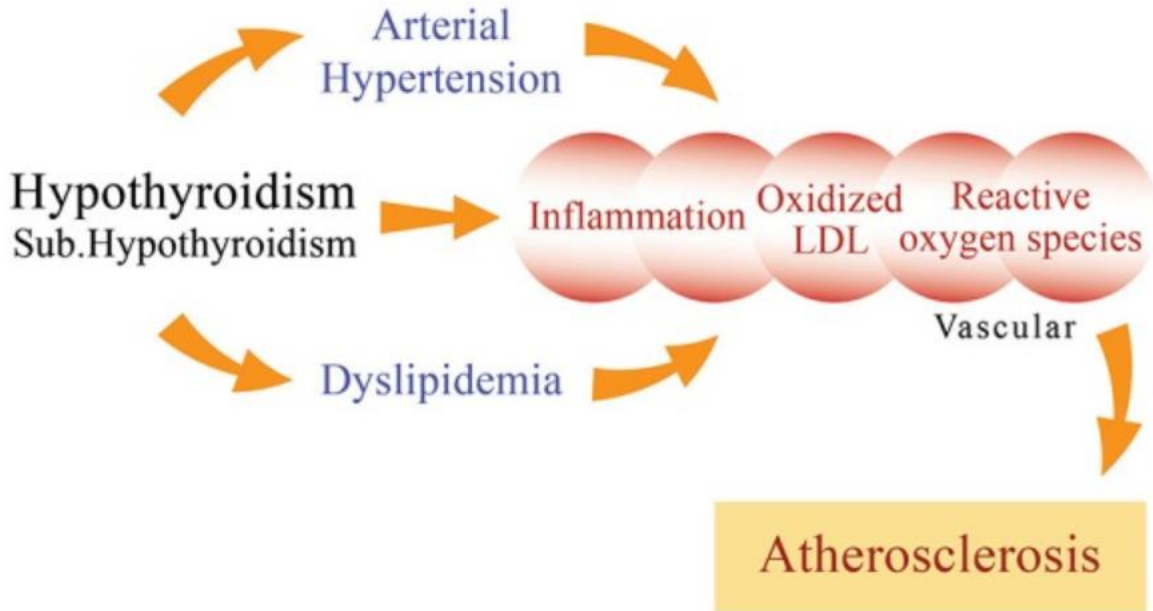
yoluyla taşınır, bunlar boyutlarına ve yoğunluklarına göre sınıflandırılmaktadır. Çeşitli lipoprotein alt fraksiyonları arasında LDL-K, aterojenisitesi, oksidasyona yatkınlığı ve kardiyovasküler hastalık riskini arttırması nedeniyle ayrı bir öneme sahiptir (50). Bu arada, dolaşımdan karaciğere kolesterol taşınması ve uyguladığı kardiyovasküler koruyucu etkiler nedeniyle yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolü (HDL-K) de önemli bir etkiye sahiptir.

Tiroid hormonu, lipitlerin mobilizasyonunu sağlayarak ve karaciğerde yağ asidi sentezini uyararak lipid metabolizmasının ana düzenleyicisi konumundadır (51). T3 etkisini, gen ekspresyonu ve hücre sinyal yollarının modülasyonu aracılığıyla gerçekleştirmektedir. Ayrıca T3'ün, kahverengi yağ dokusu (BAT) aktivitesini uyararak ve mitokondriyal ayrılma proteini 1 (Ucp1) gen transkripsiyonunu artırarak termojenezi düzenlediği ve vücut ağırlığını azalttığı bilinmektedir (52).

Kolesterol, lesitin-kolesterol asiltransferaz (LCAT) ile kolesterol esterlere dönüştürülür ve HDL-K'den kolesterol ester transfer proteini (CETP) ile apolipoprotein B (apoB) içeren lipoproteinlere aktarılır (53). CETP, damar duvarlarını ateroskleroza karşı koruyan kolesterol taşıma mekanizmasında çok önemli bir role sahiptir. Hepatik lipaz (HL), HDL2'nin HDL3'e hidrolizini düzenlerken, lipoprotein lipaz (LPL) serum trigliseritleri katabolize eder ve serbest kolesterolü HDL-K'e taşır (53,54). Tiroid hormonu CETP, HL ve LPL'nin aktivitesini düzenlemektedir, bu da tiroid hormonunun kolesterol metabolizmasındaki önemli etkisine işaret etmektedir. Ayrıca, tiroid hormonu, safra asitlerinin (BA) akışını arttırır, intrahepatik kolesterolün azalmasına ve karaciğerde kolesterol sentezinin ve dolaşımdan hepatik kolesterol alımının artmasına neden olur, böylece hepatik kolesterol dengesini korur (55).

Hipotiroidizmde yaygın olarak ortaya çıkan sekonder dislipidemi de dahil olmak üzere dislipidemi, ateroskleroz gelişimi için ana risk faktörlerinden biridir. Lipid profilindeki değişiklikler, arteriyel hipertansiyon, inflamasyon ve / veya oksidatif stres, endotelial disfonksiyona katkıda bulunur (56) (Şekil-6). TSH seviyeleri ile birlikte lipid durumu kötüleşir. Bu nedenle, TSH değerleri özellikle 10 mIU / L'nin üzerinde olduğunda, kardiyovasküler hastalık açısından risk faktörü olarak kabul edilmektedir (56).

Şekil-6 Hipotiroidide ateroskleroz gelişim basamakları



Hipotiroidi, lipid metabolizması üzerinde oluşturduğu anormal etkiler nedeniyle aterosklerotik koroner arter hastalığının (KAH) gelişimine yatkınlık oluşturur (57,58). Dahası, hipotiroidizm diğer kardiyovasküler hastalık risk faktörlerini olumsuz etkileyerek KAH riskinin artmasına katkıda bulunabilir. Azalan tiroid fonksiyonu sadece LDL-K partiküllerinin sayısını arttırmakla kalmaz, aynı zamanda LDL-K oksidasyonunu da artırır (59). Ayrıca hipotiroidi hastalarında karotis intima media kalınlığında (KIMK) bir artış gözlenmiştir (60).

L-tiroksin ile replasman tedavisinin uygulanması, lipid metabolizmasındaki anormallikleri önemli ölçüde iyileştirir. Hipotiroidizmde dislipidemiye düzeltmek için genellikle 4-6 haftalık tiroksin replasman tedavi süresi gereklidir.

Hipotiroidizm, sekonder dislipideminin en yaygın nedenlerinden biridir. Yeni tanı konmuş hipotiroidi hastalarında yapılan bir çalışmada, tiroksin tedavisinden sonra serum TC

ve LDL-K düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir (61). Tiroid replasmanı ile serum HDL-K düzeyleri düşme eğilimindedir.

2.2.4 HİPOTİROİDİ VE KARDİYOVASKÜLER SİSTEM

Tiroid hormonu hemen hemen tüm dokularda ve metabolik süreçlerde etkili olmasına rağmen etkileri en belirgin olarak kardiyovasküler sistemde karşımıza çıkmaktadır. Tiroid-kardiyovasküler sistem ilişkisi 200 yılı aşkın zamandır bilinmektedir (20,21). Tiroid hormonu kardiyovasküler etkilerini doğrudan ve dolaylı olarak göstermektedir. Doğrudan etkilerini miyositlere reseptör ve nükleer düzeyde etkileyerek, dolaylı etkilerini ise hemodinamiyi ve otonomik sinir sisteminde sempatik tonusu değiştirerek göstermektedir.

Tiroid hormonu periferik oksijen kullanımını ve substrat gereksinimini artırmaktadır. Kardiyak kontraktileti doğrudan ve dolaylı olarak etkiler ve arteriyollerde dilatasyon yaparak sistemik vasküler rezistansı azaltır. Bu etki, vasküler düz kaslarda gevşeme başlatıcı etkisine ve termogenezdaki artışa bağlıdır. Sistemik vasküler rezistanstaki azalma efektif arteriyel dolum azalmasına yol açmaktadır.

Hipotiroidide kalp hızında, atım hacminde ve kardiyak atım hacminde azalma, sistemik vasküler rezistansta artış olmaktadır. Nabız basıncında daralma ve hafif hipertansiyon görülebilmektedir. Miyokardiyal kontraktilitede azalma, sistolik ve diyastolik fonksiyonlardaki bozukluğa ve azalmış oksijen kullanımına bağlıdır. Maksimum boşalma ve erken dolum zamanlarında artış görülmektedir. Kalp hızındaki düşme atriyoventriküler bloklara dahi neden olabilmektedir. Hipotiroidide atriyal aritmilerle nadiren karşılaşılırken, daha çok ventriküler ektopik atımlar ve QT intervalinde uzama görülmektedir. Yapılan çalışmalarda hipotiroidide durumunda kalp hızı değişkenliğinin azalmış olduğu belirlenmiştir (21). Kolesterol ve trigliserid düzeylerindeki artış, ateroskleroza artırmaktadır (37). Ayrıca serum kreatin fosfokinaz iskelet kası formu (CK-MM) normalden yüksek olarak saptanmaktadır (37). Kalp yetersizliği ve perikardiyal efüzyon da görülebilmektedir.

2.2.5 HİPOTİROİDİDE TANI

Hipotiroidide, tanı klinik ve laboratuvar değerlendirmeleri sonucunda konmaktadır. Genellikle uygun kliniği olan hastalarda tiroit hormonlarının ölçümü ile tanı kolayca konulabilmektedir. Ancak bazı nadir durumlarda ileri tetkikler gerekebilir.

Tiroksin bağlayan globulin düzeyini etkileyen birçok durum serum total T4 (TT4) ve total T3 (TT3) düzeylerini de etkileyebilir. Bu nedenle sT4 ve sT3 ölçümü tercih edilir. Tarama testi olarak önce TSH ölçümü yapılır. TSH yüksek çıkarsa sT4 ve sT3 ölçülür. Primer hipotiroidizmde plazma TSH yüksek ve sT4 düşüktür. sT3 genellikle ileri hipotiroidi evresinde düşmeye başlar. sT3 ve sT4'ün normal fakat TSH'nın arttığı duruma da subklinik hipotiroidi denir. Santral hipotiroidide sT4 düşüklüğü ile birlikte TSH düşük, normal veya daha nadir olarak hafif yüksek olabilir (41).

Tanı primer hipotiroidi ise etyolojiyi ortaya koymak için anti TPO antikoru ve anti TG antikoru ölçümü yapılır. Otoimmün hipotiroidide genellikle tiroit antikoları pozitif ve titresi yüksektir. Etiyolojiyi ortaya koymak için hipotiroidiye yol açabilecek ilaç sorgusu da önemlidir. Tiroid fonksiyon testleri santral hipotiroidiyi destekliyorsa ayırıcı tanıda ötiroid hasta sendromu gözden kaçmamalıdır. Ötiroid hasta sendromu yoksa veya kesin ayırım yapılamıyorsa santral hipotiroidi açısından hipofiz görüntülemesi yapılır. Santral hipotiroidiye neden olan herhangi bir patoloji genellikle diğer hipofiz hormonlarını da etkileyeceğinden diğer hipofiz hormonlarının ölçümü de yapılır.

2.2.6 HİPOTİROİDİ TEDAVİSİ

Tedaviye erken başlamak önemlidir. Doğumdan sonra ilk üç ay içinde tiroid hormon tedavisine başlamak zeka geriliği ihtimalini önemli ölçüde azaltır.

Tedavi oral tiroksin ile yapılır. İlaç sabah aç karna tek doz olarak alınır. Bugün için yenidoğan döneminde, hipotiroidi tedavisinde tavsiye edilen tiroksin dozu 10-15 µg/kg/gün'dür. Yaş ilerledikçe alınan doz miktarı azaltılarak düzenlenmelidir. Tedaviye başladıktan sonra tiroid hormon testleri düzenli aralıklarla tekrarlanmalı, hasta yakından

izlenmelidir. Hasta, tedavinin başlanmasından 2-4. hafta sonra kontrole çağrılır. Bir yaşına dek 1-2 ayda bir, 1-3 yaş arasında 2-3 ayda bir, 3 yaşından sonra daha uzun aralıklarla kontrole çağırılması önerilir. İzlemlerde büyüme ve kemik matürasyonu, psikomotor entellektüel gelişme değerlendirilmelidir. Tiroksin dozunun fazla gelmesi durumunda sinirlilik, taşikardi, aşırı terleme, uyku düzeninde bozulma gibi hipertiroidi bulguları ortaya çıkabilir (42).

2.3 ATEROSKLEROZ

2.3.1 GENEL BİLGİLER

Lipidler, makrofajlar, fibroblastlar, düz kas hücreleri ve hücre dışı maddeleri değişik seviyelerde içeren intimal plaklara bağlı olarak oluşan, ilerleyici arteriyel darlık ve tıkanmalara, arterlerin esneklik ve antitrombotik yeteneklerinin bozulmasına sebep olan hastalığa ateroskleroz denir. Ateroskleroz, sebepleri belirlenip tedavi edilebildiği zaman durdurulabilen veya geriletilebilen multifaktöryel, morbid ve mortal, sadece koroner damarlarla sınırlı kalmayıp tüm arteriyel yapıları tutabilen ve etkileyen sistemik bir hastalıktır (62).

Gelişmiş toplumlarda morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden biri aterosklerozdur (63). Ateroskleroz sıklıkla aort, karotis ve iliyak arterler gibi elastik arterler ile koroner ve popliteal arterler gibi büyük ve orta çaplı arterleri etkiler (64). Ateroskleroz'un ilk bulgusu olarak kabul edilen yağlı çizgilenmelerin çocukluk çağında aortta bulunduğu belirlenmiştir (65). Çocukluk çağından itibaren başlayan aterosklerotik olaylar vücuttaki vasküler yapıları etkilemekte ve ileri zamanlarda bu sürecin klinik belirtileri ortaya çıkmaktadır (66).

2.3.2 PATOGENEZ

Aterosklerotik lezyonların oluşum ve gelişim mekanizmaları ile ilgili çeşitli hipotezler ortaya konmuştur. Moleküler tıbbın gelişmesi ile ateroskleroz patogenezi hakkında daha güçlü hipotezler sunulmaktadır. Bu hipotezler içinde en çok kabul gören Ross ve ark. tarafından sunulan “hasara yanıt” hipotezidir. Bu hipoteze göre aterosklerotik süreci başlatan temel olay endotel disfonksiyonudur (67). Metabolik, mekanik, toksik, immünolojik olaylar ve enfeksiyonlar endotel disfonksiyonuna sebep olabilirler. Endotel disfonksiyonundan dolayı oluşan endotel geçirgenliğindeki farklılıklar, endotele lökosit yapışmasında artışa neden olur. Bu durum vazoaaktif maddelerin ve büyüme faktörlerinin salınmasını sağlar. Bundan dolayı gelişen inflamatuvar ve proliferatif olaylar aterosklerotik plağın oluşmasına sebep olur (68).

Aterosklerotik plağın oluşmasındaki ilk etken arter duvarının intima tabakasındaki lipoprotein yapının artmasıdır. Aterosklerozun ilk oluşumu, lipoprotein birikimi ve modifikasyonu ile başlayan yağlı çizgilenmedir (fatty streak) (69). Sonrasında bu bölgelerde fibröz plaklar oluşur. Bu plaklar komplikasyonlardan sorumlu esas oluşumlardır. Genel olarak komplikasyonlar; trombüs oluşmasına sebep olan fissür, ülserasyon veya endotel disfonksiyonu gelişimi, anevrizma oluşumu, sekonder kalsifikasyon olması veya arterde tıkanıklık olmasıdır. Bunlardan dolayı, ilgili damarın beslediği organ ve dokularda akut veya kronik iskemik hastalık ve fonksiyon bozuklukları gelişir (62).

Endotel hücreleri aktive olduğunda, büyüme faktörleri (PDGF, FGF), adezyon molekülleri (ICAM-1, VCAM-1), kemokinler (monosit kemotaktik proteini 1, interlökin 8) ve sitokinler (interlökin 1, tümör nekroz faktör alfa) salgılanır. Salgılanan bu maddeler sayesinde hasarlı alana monositler göç ederek inflamatuvar sitokinler salgırlar. İnterlökin 1 beta, tümör nekroz faktör alfa gibi sitokinler, endotele daha çok lökosit ve LDL-K bağlanmasına sebep olup protrombojenik bir özellik de verir (70). Subendotelyal alana geçen monositler, endotele tutunduktan sonra burada makrofajlara dönüşürler. Makrofajların okside LDL-K’u fagosite ederek köpük hücrelerine dönüşümü gerçekleşir ve makrofajlar büyüme faktörleri, sitokinler, hidrolitik enzimler, prokoagulan maddeler salgırlar. Bu maddelerin salınımı endotelde daha fazla hasar oluşumuna yol açar. Böylelikle bu maddeler yerel vazokonstrüksiyona, düz kas hücrelerinin aktive olmasına ve hücre dışı matriks yapımına neden olurlar (71).

Hipotiroidizmde çeşitli patogenetik yollarla aterosklerozun arttığı ifade edilmektedir (3). Artmış ateroskleroz riskinin hiperkolesterolemi'ye, özellikle de LDL-K artışına bağlı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (6-8). Uzun süren hipotiroidide kanda lipidlerin ileri derecede artması ateroskleroz için predispozan bir faktördür (7,17, 32). Mayo Kliniğın serisinde hipotiroidili hastaların yalnızca %8,5'inde normal lipid profili saptanmıştır. Aynı seride hastaların %56'sında hiperkolesterolemi, %34'ünde hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi, %1,5'inde hipertrigliseridemi saptanmıştır (103). Hipotiroidinin aterosklerozla ilişkisini araştıran bazı çalışmalarda ateroskleroza neden olan değişikliklerin levotiroksın (LT4) tedavisi ile düzeldiği bildirilmiştir (9-12). Hipotiroidizmdeki hiperkolesterolemi, esas olarak, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL-K) reseptör aktivitesindeki azalmadan kaynaklanmaktadır. Şilomikron kalıntılarının temizlenmesindeki geçici azalma da muhtemel aterojenik özelliklerden kabul edilmektedir. Hepatik lipaz ve lipoprotein lipaz aktivitesinin, kolesteril ester proteinin aktivitesinin azalması patogeneizde suçlanan mekanizmalardandır (104). Hipotiroidide, düşük HDL-K düzeyi ve ateroskleroz arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Önemli bir şekilde, dislipidemi ve hipotiroidizmin bir arada bulunması, dünyanın birçok yerinde önde gelen ölüm nedeni olan kardiyovasküler hastalık gelişimi ile yakından ilişkilidir (49). Azalan tiroid fonksiyonu sadece LDL-K partiküllerinin sayısını arttırmakla kalmaz, aynı zamanda LDL-K oksidasyonunu da artırır (59). Lipid profilindeki değişiklikler, arteriyel hipertansiyon, inflamasyon veya oksidatif stres endotelial disfonksiyona katkıda bulunur (56). Ayrıca hipotiroidide CRP yüksekliği olması da ateroskleroz için muhtemel patogenetik mekanizmalar olarak gösterilmektedir (97).

2.4 KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI

İntima media kalınlığı (IMK) ilk olarak 1986 yılında Pignoli tarafından B-mod US ile ölçülmüştür (72). Daha sonra cerrahi olarak çıkartılan aortadaki kalınlıkla IMK'deki ölçümlerin birbirine yakın olduğu gösterilmiştir. 1990'lı yıllarda ölçümlerin daha kolay yapılabilmesinden dolayı IMK ölçümünde karotis arteri kullanılmaya başlanmıştır (73). Karotis intima media kalınlığı, intima'nın luminal sınırı ile karotid arterin uzak duvarının dış sınırı arasındaki mesafeyi ölçmek için kullanılmaktadır.

Yüksek rezolüsyonlu B-mod ultrasonografi ile arteriyel duvarda meydana gelen değişiklikleri gösterebilmek mümkündür. Teknik invaziv değildir ve kolay uygulanabilmektedir. Bu ultrasonografi tekniği ile karotis arter İMK'nın da ölçümü mümkün olabilmektedir. B-mode ultrasonografi aterosklerozun gelişmediği bir damara uygulandığında düzgün bir vasküler yüzey görüntülenir. Damarın intima ve media tabakası vasküler lümeninden adventisya tabakasına kadar uzanmaktadır. Tariflenen intima media ultrasonografik olarak net bir şekilde ayırt edilebilir (şekil-7).

Yaş arttıkça intima medianın kalınlaştığı belirtilmektedir. Ateroskleroz için risk faktörleri veya genetik eğilim varsa bu kalınlaşma normalden daha hızlı olmaktadır. Aterosklerozun geç dönemlerinde (plak oluşumu, stenoz, oklüzyon) tanı standart ultrasonografik yöntemlerle de konabilir. Plak oluşumu ile İMK artışı ayırt edilebilmelidir. Yöntemin standardize edilebilmesi için plak oluşumu şu şekilde tanımlanmıştır; plak fokal bir oluşumdur, lümen içine doğru en az 0.5 mm veya ölçülen İMK'nın en %50'si kadar büyüme gösterir. Ayrıca media adventisya sınırı ile intima-lümen sınırı arasında yapılan ölçümün 1.5 mm'nin üzerinde olması plak formasyonu lehine yorumlanmaktadır (74).

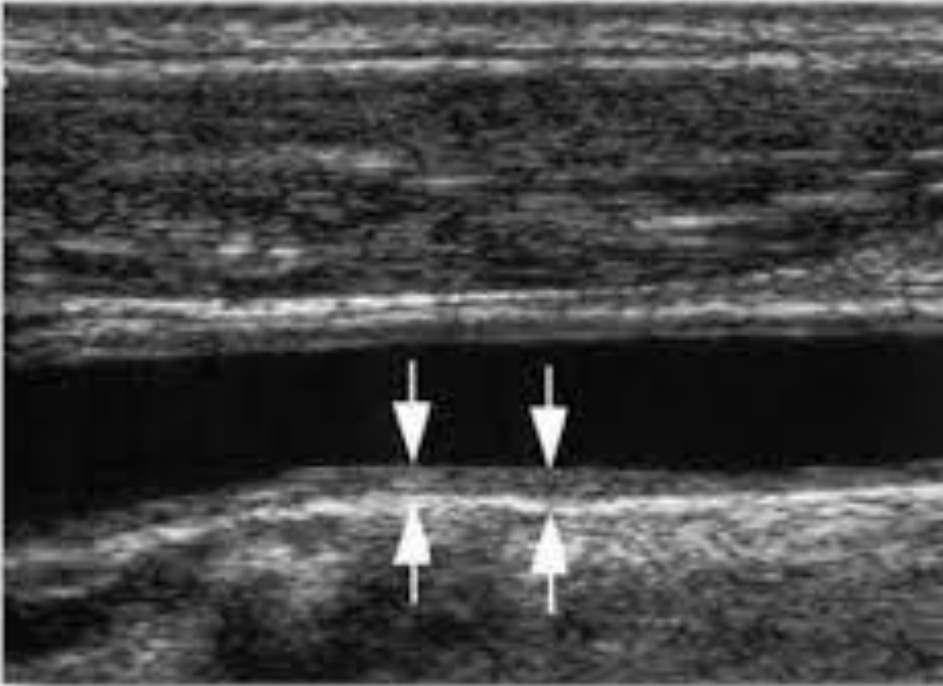
Sağlıklı bireylerde normal İMK 0,25-1.0 mm olarak kabul edilir ve yaşla yıl başına 0,01-0,02 mm artış gösterir (75). Bu nedenle yetişkinlerde normal olarak kabul edilen 1 mm sınırı çocuklarda normal olarak kabul edilmemektedir. Yaşa göre ayarlanmış bir skala bulunmasa da genellikle çocuklarda 0,75 mm üzerindeki değerler veya karotis İMK progresyon hızında 0,03 mm/yıl artışı anormal kabul edilmektedir (76).

Yapılan çalışmalar İMK ölçümünün subklinik aterosklerozun mükemmel bir belirleyicisi olduğunu göstermiştir (77).

Hipotiroidide ateroskleroz riskinin arttığı Karotis intima media kalınlığındaki artışın, aterosklerozun erken bir belirteci olduğu bilinmektedir. Hipotiroidili hastalarda endotel fonksiyonlarının bozulduğunu, karotis intima media kalınlığının (KİMK) arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (13). KİMK'nın aterosklerotik hastalıkla ilişkisini göstermek amacıyla yapılmış üç büyük ölçekli çalışma bulunmaktadır. Bunlardan ilki Cardiovascular Health Study çalışmasıdır. Bu çalışmada KVH hikayesi olmayan 65 yaş üzerindeki 4476 vaka ortalama 6 yıl izlenmiştir ve KİMK'ı arttıkça yıllık KAH insidansının arttığı tespit edilmiştir (105). İkinci çalışma Rotterdam çalışmasıdır ve bu çalışmada 55 yaş üzerindeki 8000 vaka ortalama 2,5 yıl takip edilmiştir. Bu çalışmada KİMK ile yaş, erkek cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), sistolik kan basıncı, HT, TC, DM arasında pozitif ilişki; HDL-K seviyeleri ile ters ilişki saptanmıştır

(106). Üçüncü çalışma ise KİMK ile Mİ arasındaki ilişkinin değerlendirildiği Atherosclerosis Risk in Communities çalışmasıdır. Bu çalışmada bilinen KAH'ı olmayan 45-64 yaş arasındaki 15792 kişi 6 ile 9 yıl arasında takip edilmiştir. Çalışma sonunda, KİMK ile KAH arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir. KİMK'ı yaş, VKİ, sistolik ve diyastolik kan basıncı, LDL-K ile ilişkili bulunmuştur (107).

Şekil-7 Karotis arterine yapılan ultrasonografik görünüm



3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji bölümünde tanı alan ve takibi yapılan yaşları 1-17 yıl arasında değişen, levotiroksin tedavisi alan, sistemik hipertansiyon veya bilinen herhangi bir kardiyak problemi olmayan toplam 30 hipotiroidi hastası üzerinde Eylül 2019 ile Ocak 2020 tarihleri arasında prospektif olarak yapılmıştır.

Polikliniğe başvuran hipotiroidi tanısı alan hastaların TSH, sT4, sT3 LDL-K, Kolesterol, Trigliserid ve HDL-K düzeylerine bakıldı. Ayrıca bütün hastaların boy ve vücut ağırlıklarına, istirahat halindeki sistolik ve diastolik kan basınç değerlerine bakıldı. Hastaların ultrasonografik görüntülemeleri biyokimyasal parametrelerin alındığı günde aynı radyolog tarafından, her bir bireyin yaklaşık olarak 15 dakika dinlenmesi sonrasında sessiz bir ortamda gerçekleştirildi.

Kontrol grubunda ise genel çocuk polikliniğine başvuran ve kronik bir hastalık öyküsü ve kardiyak hastalık bulgusu olmayan toplam 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu hastalarının boy ve vücut ağırlıklarına ve 15 dakika dinlenmeleri sonrasında sessiz bir ortamda sistolik ve diastolik kan basınçlarına bakıldı. Ultrasonografik görüntülemeleri yapıldı. Çalışma 18.12.2019 tarihli ve 04 numaralı karar ile etik kuruldan onay almıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm hasta ve hasta velilerinden ayrıntılı onam alınmıştır.

Verilerin Toplanması: Çocuk Endokrinoloji polikliniğimizde hipotiroidi tanısı ile takip edilen hastalardan TSH, sT4, sT3 LDL-K, Kolesterol, Trigliserid ve HDL-K düzeyleri bakılması için venöz kan örnekleri alındı. Kontrol grubundaki çocuklardan başvuru anında venöz kan örnekleri alındı. Alınan örnekler aynı gün içinde hastanemiz laboratuvarında çalışıldı.

3.1 TSH, sT4, sT3 LDL-K, Kolesterol, Trigliserid ve HDL-K ölçümü:

YYU Dursun Odabaş Tıp Merkezi Biyokimya laboratuvarında Architect Ci16200 otoanalizöründe ticari kitler kullanılarak çalışıldı.

3.2 Ultrasonografik incelemeler:

Karotis arter doppler Ultrasonografi (USG) incelemesi Siemens ACUSON S2000™, (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) marka cihazla 14L5 lineer probu kullanılarak gerçekleştirildi. Bütün USG incelemeleri aynı deneyimli radyolog tarafından her bir bireyin yaklaşık olarak 15 dakika dinlenmesi sonrasında sessiz bir ortamda gerçekleştirildi. Hastalar supin pozisyonda iken karotik bifurkasyondan yaklaşık 1cm öncesinde common carotid arter intima media kalınlığı ölçüldü.

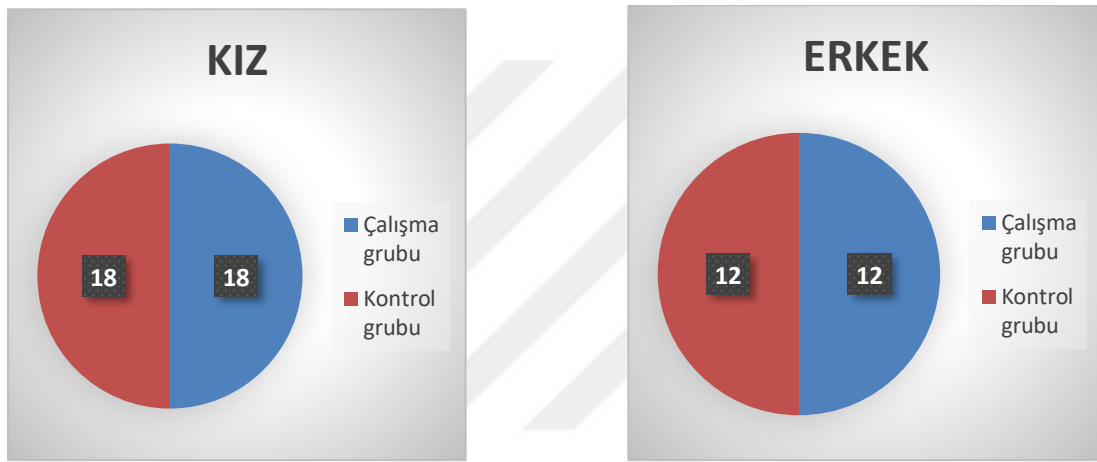
4. İSTATİSTİK ANALİZ

Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değerler olarak ifade edilirken, Kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada Student t testi yapılmıştır. Bu değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede gruplarda ayrı ayrı olmak üzere Pearson korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS (ver:13) istatistik paket programı kullanılmıştır.

5. BULGULAR

Hasta grubunda 30 hastanın 12'si (%40) erkek, 18'i (%60) kız idi. Kontrol grubunda ise 30 çocuğun 12'si (%40) erkek, 18'i (%60) kız idi. Cinsiyet açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Şekil-8).

Şekil-8 Gruplar arası cinsiyet dağılımı



Hasta grubunda ortalama yaş 8.47 ± 5.22 yıl iken kontrol grubunda ortalama yaş 8.82 ± 4.91 yıl olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Hasta grubunda vücut ağırlığı (VA) ortalama 28.58 ± 16.22 kg iken kontrol grubunda ortalama VA 28.92 ± 19.33 kg olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Hasta grubu ve kontrol grubu arasında boy, vücut kitle indeksi (VKİ), SKB, DKB açısından anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo-3).

Tablo-3 Hasta ve kontrol grubunda istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

	Hasta (n=30) Ort ± St. Sapma	Kontrol (n=30) Ort ± St. Sapma	P
Yaş (yıl)	8.47 ± 5.22	8.82 ± 4.91	0.792
Va (kg)	28.58 ± 16.22	28.92 ± 19.33	0.943
Boy (cm)	123.01 ± 29.12	119.10 ± 31.23	0.618
VKİ (kg/m²)	19.20 ± 3.13	19.01 ± 4.20	0.842
SBP (mmHg)	106 ± 10	103 ± 10	0.279
DBP (mmHg)	65 ± 8	63 ± 9	0.407

Hasta grubunda TSH değeri kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksekti. Hasta grubunda ortalama TSH değeri 9.95 ± 18.43 ($\mu\text{IU/ml}$) iken kontrol grubunda ortalama TSH değeri 1.93 ± 1.04 olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p < 0.05$). Hasta grubunda ortalama sT3 değeri 3.40 ± 0.68 (pg/ml) iken kontrol grubunda ortalama sT3 değeri 3.90 ± 0.32 olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ancak her iki grubun da sT3 değerleri normal referans aralığında idi ($p < 0.05$). sT4 değeri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo-4).

Tablo-4 Hasta ve kontrol grubunda TSH, sT3, sT4 düzeyleri

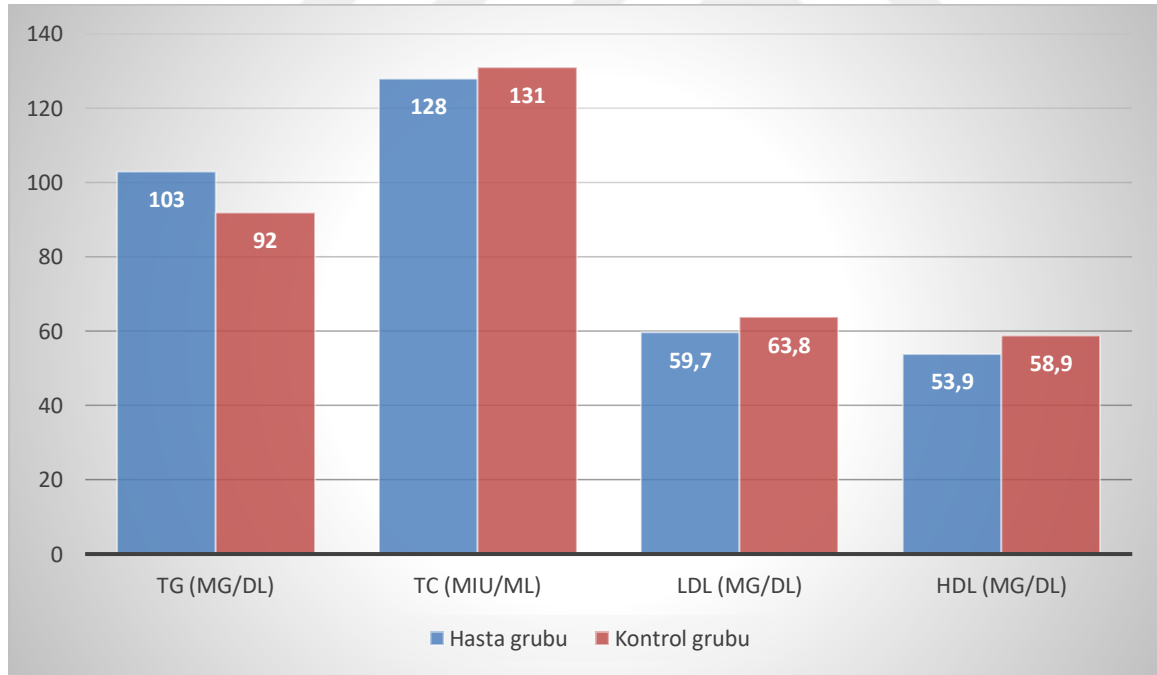
	Hasta (n=30) Ort ± St. Sapma	Kontrol (n=30) Ort ± St. Sapma	P
TSH (µIU/ml)	9.95 ± 18.43	1.93 ± 1.04	0.021
sT3 (pg/ml)	3.40 ± 0.68	3.90 ± 0.32	0.001
sT4 (ng/dl)	1.11 ± 0.21	1.05 ± 0.10	0.117

Hasta grubunda trigliserid (TG) düzeyi kontrol grubuna oranla daha yüksekti. Hasta grubunda ortalama trigliserid değeri 103 ± 47 mg/dl iken kontrol grubunda 92 ± 53 olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Hasta grubunda ortalama düşük dansiteli lipoprotein (LDL-K) değeri 59.7 ± 22.5 mg/dl iken kontrol grubunda 63.8 ± 16.6 olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktaydı ($p>0.05$). Hasta grubunda ortalama total kolesterol (TC) değeri 128 ± 29 µIU/ml iken kontrol grubunda 131 ± 22 olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Hasta grubunda ortalama yüksek dansiteli lipoprotein (HDL-K) değeri 53.9 ± 16.1 mg/dl iken kontrol grubunda 58.9 ± 15.5 olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo-5).

Tablo-5 Hasta ve kontrol grubunda TG, TC, LDL-K ve HDL-K düzeyleri

	Hasta (n=30) Ort ± St. Sapma	Kontrol (n=30) Ort ± St. Sapma	P
TG (mg/dL)	103 ± 47	92 ± 53	0.391
TC (µIU/ml)	128 ± 29	131 ± 22	0.651
LDL-K (mg/dL)	59.7 ± 22.5	63.8 ± 16.6	0.429
HDL-K (mg/dL)	53.9 ± 16.1	58.9 ± 15.5	0.219

Şekil- 8 Hasta ve kontrol grubunda TG, TC, LDL-K ve HDL-K düzeyleri

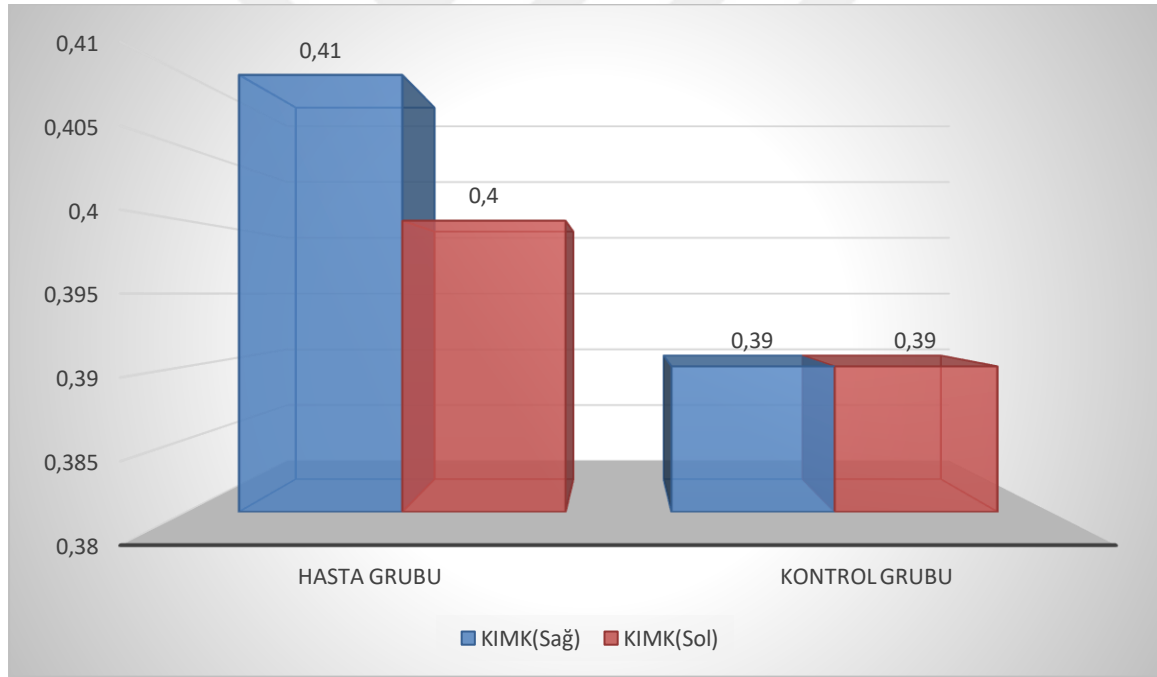


Hasta grubuyla kontrol grubu kıyaslandığında karotis intima media kalınlığı (KIMK) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo-6).

Tablo-6 Hasta ve kontrol grubunda karotis doppler USG değerlendirmeleri

	Hasta (n=30) Ort ± St. Sapma	Kontrol (n=30) Ort ± St. Sapma	P
KIMK (Sol) (mm)	0.40±0.08	0.39±0.07	0.920
KIMK (Sağ) (mm)	0.41±0.07	0.39±0.06	0.731

Şekil- 9 Hasta ve kontrol grubunda karotis doppler USG değerlendirmeleri



6.TARTIŞMA

Hipotiroidi, hipotalamo-pitüiter-tiroid aksının herhangi bir yerinde meydana gelen bir problem sonucu tiroid hormon yapımının azalması ya da hiç olmaması durumudur (1). Tiroid hormonları vücutta birçok doku ve organ üzerinde önemli etkilere sahiptir. Bu etkiler düşünüldüğünde, hastalığa erken tanı konulması ve uygun bir şekilde tedavi edilmesi önem kazanmaktadır.

Hipotiroidide lipid metabolizmasının olumsuz yönde etkilendiği bilinmektedir. Bu durum, kardiyovasküler hastalıklara neden olmakta ve mortalite riskini arttıran hiperkolesterolemiye yol açmaktadır. Tiroid hastalıkları ve serum kolesterol düzeyleri arasındaki bağlantı ilk olarak Mason ve ark. 1930 yılında yaptığı “Kolesterol metabolizmasında tiroid fonksiyonunun önemi” adlı çalışmada ortaya konmuştur (45). 1951'de Scow, hipotirodili fare modellerinin dokularında kontrol grubuna kıyasla yağ birikiminin arttığını bildirmiştir (46). O zamandan beri, hipotiroidizm obezite ve hiperkolesterolemi ile ilişkilendirilmiştir (47).

Tiroid hormonu en belirgin etkilerini kardiyovasküler sistem üzerinde göstermektedir. Tiroid-kardiyovasküler sistem ilişkisi 200 yılı aşkın zamandır bilinmektedir (20,21). Hipotiroidide artmış ateroskleroz riskinin hiperkolesterolemiye, özellikle de LDL-K artışına bağlı olduğu ifade edilmektedir (6-8). Hipotiroidinin aterosklerozla ilişkisini araştıran bazı çalışmalarda ateroskleroza neden olan değişikliklerin levotiroksin (LT4) tedavisi ile düzeldiği bildirilmiştir (9-12). Tüm bu etkilerin sonucu olarak hipotiroidinin uygun tedavi edilmediği durumlarda, lipid metabolizması bozulmakta ve kardiyovasküler hastalık görülme sıklığı artmaktadır.

Günümüzde yaygın olarak görülen ateroskleroz; mortalite ve morbiditenin en sık nedenidir. Ateroskleroz zemininde gelişen kardiyovasküler hastalık ise halen ölüm nedenlerinin başında bulunmaktadır (94). Bu nedenle ateroskerozu organ tutulumu olmadan önce tanıyabilmek önemli hale gelmiştir. Hipotiroidizmin, KVH riskini arttırdığı birçok çalışmada belirtilmektedir. Literatürde çeşitli çalışmalarda hipotiroidinin ateroskerozu hızlandırdığı ve kardiyovasküler sistem (KVS) üzerine birçok olumsuz etkisinin olduğu gösterilmiştir. Artmış LDL-K, obezite, sistolik ve diyastolik hipertansiyon hipotiroidili hastalarda aterosklerotik plak gelişimi için suçlanan mekanizmalardandır (3).

Hipotiroidide ateroskleroz gelişiminin major mekanizması lipid profilindeki bozukluk ve buna bağlı oluşan endotel disfonksiyonu olduğu öne sürülmektedir (85).

Aterosklerozun erken ve noninvaziv bir belirteci olarak kabul edilen KİMK; Yaş, kolesterol, hipertansiyon gibi ateroskleroz için risk faktörleri bulunduğunda artmaktadır. Gao ve ark.'nın yaptıkları bir meta-analiz çalışmasında TSH seviyesi <10 mIU/L olan hipotiroidi hastalarında bile artmış KİMK tespit etmişlerdir (95). Yapılmış birkaç çalışmada hipotiroidi hastalarda KİMK'nın artışı çeşitli mekanizmalara bağlanmaktadır. Levotiroksin tedavisiyle düzelen lipid değerleri sonrası KİMK'nın da azaldığını saptayan çalışmalar olduğu gibi (86,96), hipotiroidideki kronik inflamasyonun KİMK artışına neden olduğunu savunan çalışmalar da vardır (97, 98).

Literatürde, erişkin yaş grubunda hipotiroidizm, subklinik hipotiroidizm (SKH) ile kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma yapılmıştır (78-80). Fakat, çocuk yaş grubunda yapılmış yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Çocuk yaş grubunda yapılan çalışmalar genellikle subklinik hipotiroidizm üzerine olup, hipotiroidizm ile KİMK ve lipid profilini araştıran kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Otopsi ve epidemiyolojik çalışmalar hipotiroidinin ateroskleroz için artmış bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Bu durum özellikle LDL-K'ün arttığı hiperkolesterolemi ile açıklanmaktadır (3). Biz de çalışmamızda benzer yaş ve demografik özelliklere sahip levotiroksin kullanan hipotiroidi tanısı almış hastalar ile sağlıklı kontrol grubunu KİMK ve lipid profili açısından karşılaştırdık. Gruplar arası sağ, sol KİMK değerleri ve lipid profili açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık ($p>0.05$). Kim ve ark.'ı erişkin yaş grubu üzerinde yaptığı çalışmada yeni tanı konulmuş 40 hipotiroidi tanılı hasta ve 36 subklinik hipotiroidi hasta, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında LDL-K, total kolesterol ve KİMK'nın belirgin olarak arttığını bulmuşlardır. Bu hastalarda tiroid replasman tedavisi ile KİMK'nın ve lipid parametrelerinin azaldığı tespit edilmiş ve KİMK'ındaki azalmanın lipid parametrelerindeki azalmaya bağlı olduğu düşünülmüştür (81).

Duman ve ark.'nın 2007 yılında, erişkin yaş grubunda, 44 yeni tanı konulmuş subklinik hipotiroidi hasta ile 20 sağlıklı kontrol grubu üzerinde yaptığı başka bir çalışmada, kontrol grubuna göre SKH grubunda serum TC, LDL-K değerlerinin yüksek ve KİMK'nın belirgin olarak artmış olduğunu bulmuşlardır. LT4 kullanan hipotiroidi grupta 8 ay sonunda lipid parametrelerinde düzelme olmazken KİMK'da belirgin düzelme saptamışlar. Lipid parametrelerinden bağımsız olarak KİMK'nın azaldığı tespit etmişlerdir (82).

Ünal E. ve ark.'nın 2016 yılında çocuk yaş grubu üzerinde yaptığı bir çalışmaya SKH tanısı konan 38 çocuk ve 38 sağlıklı, ötiroid çocuk içeren bir kontrol grubu dahil edilmiş. Hasta grubunda toplam kolesterol (TC), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K), yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) kontrol grubuna göre daha yüksek olarak bulunmuştur. Hasta grubunda KİMK'ı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olarak bulunmuştur (83).

Santos-Palacios S. ve ark.'nın 2013 yılında erişkin yaş grubunda 20783 denek üzerinde yaptığı kesitsel bir çalışmada TSH düzeyi yüksek olan hastalarda TC, TG, LDL-K düzeyleri yüksek ve HDL-K düzeyi düşük olarak bulunmuştur (84).

Monzani ve ark.'nın erişkin yaş grubunda yaptığı başka bir çalışmada 45 SKH'li hasta ile 32 sağlıklı grup KİMK açısından karşılaştırılmış ve SKH grubunda KİMK'nın kontrol grubundan yüksek olduğunu ve ötiroidizm elde edildikten sonra KİMK'nın azaldığını göstermişler. SKH grubunda tedavi öncesinde LDL-K, TC ve TG düzeylerinin kontrol vakalarına göre daha yüksek olduğu ve bu bulgunun SKH grubunda KİMK'nı arttırdığı ve ötiroidizm elde edildikten sonra lipid düzeyleri normale dönmesiyle KİMK' da azalma olduğunu vurgulamışlardır (85).

Nagasaki ve ark.'nın erişkin yaş grubunda yaptığı başka bir çalışmada ise 35 hipotiroidi tanısı almış hasta ve 35 kontrol vakası çalışmaya alınmış ve hipotiroidili olgularda KİMK artmış olarak tespit edilmiştir. Hipotiroidili olgularda LT4 tedavisi sonrası 35 hastanın 34'ünde KİMK'da azalma tespit edilmiş ve kontrol vakalarına benzer bulunmuştur (86).

Almeida ve ark.'ı erişkin yaş grubundaki 30 SKH'li hastayı 27 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmışlar ve gruplar arasında hem lipid parametreleri hem de KİMK açısından anlamlı farklılık bulamamışlardır (87).

Baldassarre ve ark. KİMK'nı etkileyen faktörleri araştırmışlardır. Araştırmalarında cinsiyet, yaş, sistolik kan basıncı, TC, TG düzeylerinin pozitif belirleyiciler, HDL-K düzeylerinin negatif belirleyici olduğu bulmuşlardır (88). Nagaski ve ark. KİMK'nı hipotiroidi ve kontrol grubunda en önemli predikte eden parametrenin yaş olduğunu tespit etmişlerdir (86).

Dahl AR. ve ark.'nın 2018 yılında çocuk yaş grubu üzerinde yaptığı bir çalışmada SKH'li 228 çocuk ve kontrol grubu 1215 çocuk karşılaştırılmış olup TC ve HDL-K düzeyleri SKH'li çocuklarda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olarak bulunmuştur (89).

Cakal E. ve ark.'nın 2008 yılında erişkin yaş grubu üzerinde yaptığı bir çalışmaya primer hipotiroidili 43 kadın ve kontrol grubu olarak 21 ötiroid kadın dahil edilmiş. Hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla LDL-K, TC, KIMK değerleri daha yüksek olarak bulunmuş. LT4 tedavisi sonrası bu değerlerde gerileme saptanmış (90). Efstathiadou Z ve ark.'nın 2001 yılında yaptığı başka bir çalışmada SKH'li 66 hasta grubu ve 66 kontrol grubu karşılaştırılmış olup LDL-K ve TC düzeyleri kontrol grubuna oranla daha yüksek olarak bulunmuştur. LT4 tedavisi sonrası LDL-K ve TC düzeylerinde gerileme olduğu saptanmıştır (91).

Çatlı G ve ark.'nın çocuk yaş grubu üzerinde 2014 yılında yaptıkları bir çalışmada, SKH'li 27 çocuk ve 27 sağlıklı çocuk çalışmaya dahil edilmiş. Yapılan bu çalışmada bizim çalışmamızdaki gibi kontrol grubu ile hasta grubu arasında LDL-K, TC, HDL-K açısından anlamlı fark bulunmamıştır (92). Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma lipid profili ile hipotiroidi ilişkisini çocuk yaş grubunda araştıran ilk çalışma olma özelliğini göstermektedir.

Del Busto-Mesa A. ve ark.'nın 2015 yılında erişkin yaş grubunda 101 hipotiroidili hasta ve 101 kontrol grubu üzerinde yaptığı bir çalışmada, hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla LDL-K, TC ve KIMK değerlerinde yükseklik saptamışlar. LT4 tedavisi sonrası hasta grubunun bu değerlerinin gerilediği bulunmuştur (93).

Witte T ve ark.'nın Alman popülasyonu çocuk yaş grubu üzerinde 2015 yılında yaptıkları bir çalışmaya 12756 denek katılmış. Yapılan çalışma sonucunda TSH düzeyindeki artışın LDL-K, TC, TG düzeyindeki artışla ilişkili olduğu bulunmuştur (100).

Tiroid hormonu kardiyovasküler sistem etkilerini doğrudan ve dolaylı olarak göstermektedir. Doğrudan etkilerini miyositlere reseptör ve nükleer düzeyde etkileyerek, dolaylı etkilerini ise hemodinamiyi ve otonomik sinir sisteminde sempatik tonusu değiştirerek göstermektedir.

Tiroid hormonu periferik oksijen kullanımını ve substrat gereksinimini artırmaktadır. Kardiyak kontraktiletiyi doğrudan ve dolaylı olarak etkiler ve arteriyollerde dilatasyon yaparak sistemik vasküler rezistansı azaltır. Hipotiroidide kalp hızında, atım hacminde ve kardiyak atım hacminde azalma, sistemik vasküler rezistansta artış olmaktadır. Nabız basıncında daralma ve hafif hipertansiyon görülebilmektedir.

Ye Y. ve ark.'nın 50.147 erişkin denek üzerinde yaptığı bir meta-analizde SKH'li hasta grubu ile kontrol grubu SKB ve DKB açısından karşılaştırılmış ve istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır (99).

İtterman T. Ve ark.'nın 17023 erişkin denek üzerinde yaptığı bir çalışmada, TSH düzeyindeki artış ile SKB ve DKB'ni araştırmışlar ve yüksek serum TSH düzeylerini, mevcut hipertansiyon ve kan basıncı ile ilişkili olarak bulmuşlardır (101).

İqbal A. ve ark.'nın yaptığı bir başka çalışmada ise 5872 erişkin denek çalışmaya dahil edilmiş. TSH düzeyindeki artış ile SKB ve DKB'ni araştırmışlar ve yüksek serum TSH düzeylerini DKB ile ilişkili bulurken, SKB ile istatistiksel açıdan ilişkili bulamamışlardır (102).

Biz de çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubunu SKB ve DKB açısından kıyasladık ancak her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulamadık ($p>0.05$). Bunun sebebi hastalarımızın LT4 tedavisi alması ve ötiroid durumda olması olabilir. Yine de bu konuda kesin kanıya varabilmek için daha fazla çalışmaya gereksinim duyulmaktadır.

Çalışmamızda levotiroksin kullanan hipotiroidili hasta grubuyla kontrol grubu kıyaslandığında TSH değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulmuştuk ($p<0.05$). Bunun sebebi birkaç hastamızın uygun dozda tedavi almamaları ve istatistiksel etkilemeleri olabilir. Yine sT3 değeri açısından kontrol grubu ile hipotiroidili hasta grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olsa da her iki grubun da sT3 değerleri normal referans aralığında idi. sT4 değerlerini gruplar arasında kıyasladığımızda istatistiksel açıdan anlamlı fark bulamadık ($p>0.05$).

Bu çalışma bildiğimiz kadarıyla levotiroksin kullanan hipotiroidili çocuk hastalarda lipid parametrelerinin ve KIMK'nın değerlendirildiği ilk çalışmadır. Prospektif olarak, 30 levotiroksin kullanan hipotiroidili hasta ve 30 kontrol grubu üzerinde yaptığımız çalışmamızda, hasta grubu ile kontrol grubu arasında lipid profili (TC, TG, LDL-K, HDL-K) ve karotis intima media kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık. Levotiroksin kullanan hipotiroidili hastaların normal popülasyonla karşılaştırılmasında, lipid parametrelerini yüksek bulmayı ve aterosklerozun erken belirteçlerinden olan KIMK değerlerinde artış bulmayı hedeflemiştik. Ancak bu parametreler açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında fark olmamasını, bu hastaların erken dönemde tanı almasına, örneklem grubumuzun yaş ortalamasının düşük olmasına, hastalarımızın düzenli takip ve tedavide olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Yine de hasta popülasyon sayımızın azlığından, örneklem grubumuzun yaş ortalamasının düşük olmasından, hastalarımızın tedavi süresinin belirsiz olmasından, hastalık süresinin lipid profilini bozmak için yeterli olup olmadığını bilemediğimizden bu konuda daha fazla çalışmaya gereksinim duyulmaktadır. Çalışmamız bu açıdan ilerki dönemlerde çocuk yaş grubunda yapılacak çalışmalar için referans olabilecektir.



KAYNAKLAR

1. Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. *Endocr Rev.* 1994;15(6):788-830
2. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC 2000 The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 160:526-534
3. Cappola, A.R., Ladenson, P.W., Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. 88(6): p. 2438-44.
4. Steinberg, A.D., Myxedema and coronary artery disease--a comparative autopsy study. *Ann Intern Med*, 1968. 68(2): p. 338-44.
5. Mya, M.M., Aronow, W.S., Subclinical hypothyroidism is associated with coronary artery disease in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2002. 57(10): p. M658-9.
6. Staub, J.J., Althaus, B.U., Engler, H., Ryff, A.S., Trabucco, P., Marquardt, K., et al., Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. *Am J Med*, 1992. 92(6): p. 631-42.
7. William F Ganong. *Ganong Medical Physiology* 16nd ed, Prentice Hall Int. Inc. USA, Part IV. 2002: 345-56.
8. Althaus, B.U., Staub, J.J., Ryff-De Leche, A., Oberhansli, A., Stahelin, H.B., LDL/HDL-changes in subclinical hypothyroidism: possible risk 50 factors for coronary heart disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1988. 28(2): p. 157-63.
9. Yıldırımkaaya M, Özata M, Yılmaz K, Kılınç C, Gündoğan MA, Kutluay T. Lipoprotein a concentration in subclinical hypothyroidism before and after levothyroxine therapy. *Endocr J.* 1996 Dec; 43(6): 731-6.
10. Efstathiadou Z, Bitsis S, Milionis HJ, Kukuvtis A, Bairaktari ET, Elisaf MS. Lipid profile in subclinical hypothyroidism: Is L-Thyroxine substitution beneficial? *Eur J Endocrinol.* 2001 Dec; 145(6): 705-10.
11. Meier C, Staub JJ, Roth CB, Guglielmetti M, Kunz M, Miserez AR, et al. TSH controlled L-Thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: A double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Oct; 86(10): 4860-60.56
12. Caraccio N, Ferrannini E, Monzani F. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebocontrolled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Apr; 87(4): 1533-8.
13. 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): 2099-1063.
14. İşgör A, editor. *Fonksiyonel Embriyoloji. Tiroit Hastalıkları ve Cerrahisi.* 1. baskı. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık; 2000. 3-12.

15. AE, P., Normal development of the hypothalamic pituitary thyroidaxis In: Braverman LE, Utiger RD (eds) The thyroid: A fundamental and clinical text (8th edition). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, , 2000: p. 7-19.
16. Sanders LE, Cady B. Embryology and developmental abnormalities. Cady B, Rossi RL, editors. Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. 3th ed. Philadelphia: WB Saunders comp; 1991; 5-12.
17. Physiology Arthur C GUYTON. Textbook of Medical Physiology 7nd ed, W.B. Saunders Company, Philadelphia, Part XIII 2001: 1291-301.
18. Günozü H. Tiroid bezi. Pediatri, Neyzi O, Ertuęrul T, 3. baskı, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 2002; 1229-1247.
19. Di Lauro, R. and M. De Felice, Thyroid gland: anatomy and development. Philadelphia: Saunders, 2001.
20. Parry C: Enlargement of the thyroid gland in connection with palpitation of the heart. Collections from the unpublished papers of the late Caleb Hilliel Parry Dis Heart 1825, 2:111.
21. Osman F, Gammage MD, Franklyn JA: Thyroid disease and its treatment: short-term and long-term cardiovascular consequences. Curr Opin Pharmacol 2001, 1(6):626-631.
22. Zimmermann, M.B., Iodine deficiency. Endocrine reviews, 2009. 30(4): p. 376-408.
23. Eskandari, S., et al., Thyroid Na⁺/I⁻ symporter Mechanism, stoichiometry, and specificity. Journal of Biological Chemistry, 1997. 272(43): p. 2723027238.
24. Dunn, J.T. and A.D. Dunn, Update on intrathyroidal iodine metabolism. Thyroid, 2001. 11(5): p. 407-414
25. OPPENHEIMER, J.H., H.L. SCHWARTZ, and M.I. SURKS, Determination of common parameters of iodothyronine metabolism and distribution in man by noncompartmental analysis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1975. 41(2): p. 319-324.
26. Gündoędu A.S KT, Kamel N, Erdoğan G: Tiroid Hastalıkları. İç Hastalıkları 2008:3703-3706.
27. Rose SR. Thyroid disorders. İn: Fanaroff AA, Martin RJ, editors. Neonatal – Perinatal medicine 7th edition, volume 2, Mosby, 2002:1392- 1416
28. Mehmetoęlu İ. Tiroid hastalıkları biyokimyası. Klinik Biyokimya Laboratuvarı El Kitabı Konya: Yelken basım, 2004; 263-268.
29. Fisher DA. The thyroid. In: Rudolph AM, Hoffman JIE, Rudolph CD, editors. Rudolph's pediatrics 20 th edition, 1996:1750- 1755.46.
30. Klein, I., Danzi, S., Thyroid disease and the heart. Circulation, 2007. 116(15): p. 1725-35.
31. Hiroi, Y., Kim, H.H., Ying, H., Furuya, F., Huang, Z., Simoncini, T., et al., Rapid nongenomic actions of thyroid hormone. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006. 103(38): p. 14104-9.
32. Cooper DS, Greenspan FS, Ladenson PW. The Thyroid Gland. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. 2007: 209-80.
33. Fauci AS BE, İsselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL: Disease of The Thyroid. Harrison's principles of internal medicine Companion handbook:12(162):928-930.

34. Vanderpump, M.P., Tunbridge, W.M., French, J.M., Appleton, D., Bates, D., Clark, F., et al., The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1995. 43(1): p. 55-68
35. Dillman WH: Hypothyroidism. *Cecil textbook of medicine 2000*:1241-1244
36. Demir, M.N., Eksioğlu, U., Altay, M., Tok, O., Yılmaz, F.G., Acar, M.A., et al., Retinal nerve fiber layer thickness in chronic renal failure without diabetes mellitus. *Eur J Ophthalmol*, 2009. 19(6): p. 1034-8
37. Klein, I., Ojamaa, K., Thyroid hormone and the cardiovascular system: from theory to practice. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994. 78(5): p. 1026-7
38. Giordano, N., Santacroce, C., Mattii, G., Geraci, S., Amendola, A., Gennari, C., Hyperuricemia and gout in thyroid endocrine disorders. *Clin Exp Rheumatol*, 2001. 19(6): p. 661-5
39. Hussein, W.I., Green, R., Jacobsen, D.W., Faiman, C., Normalization of hyperhomocysteinemia with L-thyroxine in hypothyroidism. *Ann Intern Med*, 1999. 131(5): p. 348-51
40. Duntas LH. Thyroid disease and lipids. *Thyroid* 2002; 12(4): 287-93
41. Atmaca, H., Tanrıverdi, F., Gökçe, C., Unluhizarci, K., Keleştimur, F., 2007. Do we still need the TRH stimulation test? *Thyroid*. 17, 529- 533.
42. Cinaz P. Konjenital Hipotiroidi. *Klinik Pediatri* 2003; 2(2): 59-63
43. Friis T, Pedersen LR. Serum lipids in hyper- and hypothyroidism before and after treatment. *Clin Chim Acta*. 1987;162:155–63.
44. Asvold BO, Vatten LJ, Nilsen TI, Bjoro T. The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. The HUNT Study. *Eur J Endocrinol*. 2007;156:181–6.
45. Mason RL, Hunt HM, Hurxthal L. Blood cholesterol values in hyperthyroidism and hypothyroidism-their significance. *N Engl J Med*. (1930) 203:1273–8.
46. Scow RO. Development of obesity in force fed young thyroidectomized rats. *Endocrinology* (1951) 49:522–9.
47. Friedland IB. Investigations on the influence of thyroid preparations on experimental hypercholesterolemia and atherosclerosis. *Zeitung Ges Exp Med*. (1933) 87:683–9.
48. Malbon CC, Moreno FJ, Cabelli RJ, Fain JN. Fat cell adenylate cyclase and beta-adrenergic receptors in altered thyroid states. *J Biol Chem*. (1978) 253:671–8.
49. Gopal FA, Mehta JL. Management of dyslipidemia in the elderly population. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. (2010) 4:375–83. 10.1177/1753944710385048
50. Sacks FM, Campos H. Clinical review 163: cardiovascular endocrinology: Low-density lipoprotein size and cardiovascular disease: a reappraisal. *J Clin Endocrinol Metab*. (2003) 88:4525–32.

51. Damiano F, Rochira A, Gnani A, Sicurella L. Action of thyroid hormones, T3 and T2, on hepatic fatty acids: differences in metabolic effects and molecular mechanisms. *Int J Mol Sci.* (2017) 18:744.
52. Obregon MJ. Adipose tissues and thyroid hormones *Front Physiol.* (2014) 5:479
53. De Grooth GJ, Klerkx AH, Stroes ES, Stalenhoef AF, Kastelein JJ, Kuivenhoven JA. A review of CETP and its relation to atherosclerosis. *J Lipid Res.* (2004) 45:1967–74.
54. Duntas LH, Brenta G. The effect of thyroid disorders on lipid levels and metabolism. *Med Clin North Am.* (2012) 96:269–81.
55. Yamashita S, Sakai N, Hirano K, Ishigami M, Maruyama T, Nakajima N, et al. . Roles of plasma lipid transfer proteins in reverse cholesterol transport. *Front Biosci.* (2001) 6:366–87.
56. Delitala AP, Fanciulli G, Maioli M, Delitala G. Subclinical hypothyroidism, lipid metabolism and cardiovascular disease. *Eur J Intern Med.* (2017) 38:17–24.
57. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, et al. Lipid profiles and cardiovascular disease in the Wickham area with particular reference to thyroid failure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977;7:495–508.
58. Pucci E, Chiovato L, Pinchera A. Thyroid and lipid metabolism. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24(Suppl 2):S109–12.
59. Costantini F, Pierdomenico SD, De Cesare D, et al. Effect of thyroid function on LDL oxidation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:732–7.
60. 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;59:607–12
61. Abbas JM, Chakraborty J, Akanji AO, Doi SA. Hypothyroidism results in small dense LDL independent of IRS traits and hypertriglyceridemia. *Endocr J.* 2008;55:381–9.
62. Gimbrone MA Jr. Vascular endothelium, hemodynamic forces and atherosclerosis. *Am J. Pathol* 1999; 155: 1-5
63. Harrison's Principles of Internal Medicine, Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. 15th Edition. S: 1377- 87. 2001.
64. Crawford MH, DiMarco JP. Crawford Kardiyoloji. Editör: Dursun AN, 1. Baskı, AND Yayıncılık, İstanbul, 2003;1:2-14.
65. Napoli C, Glass CK, Witztum JL, Deutsch R, Palinski W. Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. *Lancet.* 1999;354:1234-1241
66. Libby P. The Vascular Biology of Atherosclerosis. Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Braunwald's Heart Disease. 7 th Edition. Elsevier Saunders. 2005;35:921-939
67. Öngen Z. Aterosklerozun Patogenezi. Editör: Erol Ç. Klinik Kardiyoloji 1. Baskı, Ankara: MN Medikal & Nobel, 2004, 1-17

68. Kaperonis EA, Liapis CD, Kakisis JD, Dimitroulis D, Papavassiliou VG. Inflammation and atherosclerosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;31: 386-93.
69. Rong JX, Rangaswamy S, Shen L, Dave R, Chang YH, Peterson H, et al. Arterial injury by cholesterol oxidation products causes endothelial dysfunction and arterial wall cholesterol accumulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998 Dec;18(12):1885-94.
70. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. *Nature* 1993; 362: 801-809.
71. Koing W. Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation. *Eur Heart J.* 1999 (supp T): T19-T26.
72. 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: 1399-406.
73. O'Leary DH, Polak JF. Intima-Media Thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol*, 2002; 90: 18- 21.
74. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, Csiba L, Desvarieux M, Ebrahim S, Fatar M, Hernandez Hernandez R, Jaff M, Kownator S, Prati P, Rundek T, Sitzer M, Schminke U, Tardif JC, Taylor A, Vicaute E, Woo KS, Zannad F, Zureik M. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004–2006). *Cerebrovasc Dis.* 2007; 23: 75–80.
75. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke* 1999; 30: 841-50.
76. Jacoby DS, Mohler IE, Rader DJ. Noninvasive atherosclerosis imaging for predicting cardiovascular events and assessing therapeutic interventions *Curr Atheroscler Rep* 2004; 6: 20–26.
77. Jarvisalo MJ, Jartti L, Nanto-Salonen K, Irjala K, Ronnema T, Hartiala JJ, Celermajer DS, Raitakari OT. Increased Aortic Intima-Media Thickness A Marker of Preclinical Atherosclerosis in High-Risk Children. *Circulation* 2001;104: 2943–2947.
78. Lindeman RD, Romero LJ, Schade DS, Wayne S, Baumgartner RN, Garry PJ 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.
79. 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 Sep;85(9):2993-3001.
80. Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, de Rekeneire N, Satterfield S, Harris TB, et al. 2005 Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events and death. *Arch Intern Med.* 2005 Nov 28;165(21):2460-6.
81. Kim SK, Kim SH, Park KS, Park SW, Cho YW. Regression of the Increased Common Carotid Artery-Intima Media Thickness in Subclinical Hypothyroidism after Thyroid Hormone Replacement. *Endocr J.* 2009 Dec;56(6):753-8.
82. Duman D, Demirtunc R, Sahin S, Esertas K. The effects of simvastatin and levothyroxine on intima-media thickness of the carotid artery in female normolipemic patients with subclinical hypothyroidism: a prospective, randomized-controlled study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2007 Dec;8(12):1007-11

83. Ünal E, Akın A, Yıldırım R, Demir V, Yıldız İ, Haspolat YK. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 1 Haziran 2017; 9 (2): 144-149. EPUB 2016 Aralık 23.
84. Santos-Palacios S, Brugos-Larumbe A, Guillén-Grima F, Galofré JC. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Aralık; 79 (6): 874-81. EPUB 2013 Nisan 23.
85. Monzani F, Caraccio N, Kozàkowà M, Dardano A, Vittone F, Viridis A, et al. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo- controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 May;89(5):2099-106.
86. Nagasaki T, Inaba M, Kumeda Y, Ueda M, Hiura Y, Tahara H, et al. Decrease of arterial stiffness at common carotid artery in hypothyroid patients by normalization of thyroid function. *Biomed Pharmacother*. 2005 Jan-Feb;59(1-2):8-14.
87. Almeida CA, Teixeira Pde F, Soares DV, Cabral MD, Costa SM, Salles EF, et al. Carotid intima-media thickness as a marker of cardiovascular risk in patients with subclinical hypothyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007 Apr;51(3):472-7.
88. Baldassarre D, Amato M, Bondioli A, Sirtori CR, Tremoli E. Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis factors. *Stroke*. 2000 Oct;31(10):2426-30.
89. Mild subclinical hypothyroidism is associated with paediatric dyslipidaemia. Dahl AR, Iqbal AM, Lteif AN, Pittock ST, Tebben PJ, Kumar S. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018 Sep;89(3):330-335. doi: 10.1111/cen.13752. Epub 2018 Jun 21.
90. Effects of L-thyroxine replacement therapy on carotid intima-media thickness in patients with primary hypothyroidism. Cakal E, Turgut AT, Demirbas B, Ozkaya M, Cakal B, Serter R, Aral Y. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2009 Jun;117(6):294-300. doi: 10.1055/s-0028-1085998. Epub 2008 Sep 30
91. Lipid profile in subclinical hypothyroidism: is L-thyroxine substitution beneficial? Efsthadiadou Z, Bitsis S, Milionis HJ, Kukuvtis A, Bairaktari ET, Elisaf MS, Tsatsoulis A. *Eur J Endocrinol*. 2001 Dec;145(6):705-10.
92. The effect of L-thyroxine treatment on hypothyroid symptom scores and lipid profile in children with subclinical hypothyroidism. Çatlı G, Anık A, Ünver Tuhan H, Böber E, Abacı A. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2014 Dec;6(4):238-44. doi: 10.4274/Jcrpe.1594.
93. Changes in arterial stiffness, carotid intima-media thickness, and epicardial fat after L-thyroxine replacement therapy in hypothyroidism. Del Busto-Mesa A, Cabrera-Rego JO, Carrero-Fernández L, Hernández-Roca CV, González-Valdés JL, de la Rosa-Pazos JE. *Endocrinol Nutr*. 2015 Jun-Jul;62(6):270-6. doi: 10.1016/j.endonu.2015.02.005. Epub 2015 Apr 14. English, Spanish.
94. Charles H, Hennekens, MD, Dr PH. Increasing burden of cardiovascular disease. Current knowledge and future firections for research on risc factors. *Circulation* 1998; 97: 1095-1102.
95. Ning Gao 1, Wei Zhang 1, Yu-zhen Zhang, Qing Yang, Shao-hua Chen. Carotid intimamedia thickness in patients with subclinical hypothyroidism: A meta-analysis. Qianfoshan Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250014, China
96. Regression of the increased common carotid artery-intima media thickness in subclinical hypothyroidism after thyroid hormone replacement. Kim SK, Kim SH, Park KS, Park SW, Cho YW. *Endocr J*. 2009; 56(6):753-8. Epub 2009 Jun 9

97. Taddei S, Caraccio N, Viridis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, Ferrannini E, Salvetti A, Monzani F (2006) Low-grade systemic inflammation causes endothelial dysfunction in patients with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 5076-5082
98. Kvetny J, Heldgaard PE, Bladbjerg EM, Gram J (2004) Subclinical hypothyroidism is associated with a lowgrade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. *Clin Endocrinol (Oxf)* 61: 232-238
99. Association between subclinical hypothyroidism and blood pressure--a meta-analysis of observational studies. Ye Y, Xie H, Zeng Y, Zhao X, Tian Z, Zhang S. *Endocr Pract.* 2014 Feb;20(2):150-8. doi: 10.4158/EP13237.OR.
100. Association between serum thyroid-stimulating hormone levels and serum lipids in children and adolescents: a population-based study of german youth. Witte T, Ittermann T, Thamm M, Riblet NB, Völzke H. *J Clin Endocrinol Metab* . 2015 May; 100 (5): 2090-7. doi: 10.1210 / jc.2014-4466. EPUB 2015 Mart 17.
101. Serum thyroid-stimulating hormone levels are associated with blood pressure in children and adolescents. Ittermann T, Thamm M, Wallaschofski H, Rettig R, Völzke H. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Mar;97(3):828-34. doi: 10.1210/jc.2011-2768. Epub 2011 Dec 28.
102. *J Hum Hypertens.* 2006 Dec;20(12):932-6. Epub 2006 Oct 5. Blood pressure in relation to serum thyrotropin: The Tromsø study. Iqbal A¹, Figenschau Y, Jorde R.
103. O'Brien, T., Dinneen, S.F., O'Brien, P.C., Palumbo, P.J., Hyperlipidemia in patients with primary and secondary hypothyroidism. *Mayo Clin Proc*, 1993. 68(9): p. 860-6.
104. Lam, K.S., Chan, M.K., Yeung, R.T., High-density lipoprotein cholesterol, hepatic lipase and lipoprotein lipase activities in thyroid dysfunction-effects of treatment. *Q J Med*, 1986. 59(229): p. 513-21.
105. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid artery intima and media thickness as av risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1999 Jan 7;340(1):14-22.
106. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee De. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation.* 1997 Sep 2;96(5):1432-7.
107. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett 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 Sep 15;146(6):483-94.