

T.C
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**SUBKLİNİK HİPOTİROİDİLİ HASTALARDA
LEVOTİROKSİN TEDAVİSİNİN
KARDİYOVASKÜLER RİSK PROFİLİ ve KAROTİS İNTİMA
MEDİA KALINLIĞI ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Önder Bağcı

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. M. Numan Tamer**

Bu tez, Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından 999-TU-05 proje numarası ile desteklenmiştir.

2006 - ISPARTA

ÖNSÖZ

İhtisas sürem boyunca bilgilerini ve yardımlarını esirgemeyen muhterem hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. M. Numan Tamer'e, çalışmalarımda ve yetişmemde emeği geçen çok değerli hocalarım Prof. Dr. M. Tuğrul Sezer, Prof. Dr. Mehmet İşler, Prof. Dr. Yıldırım Songür, Prof. Dr. Ülkü Sarıtaş, Doç. Dr. Ş. Ercan Tunç, Doç. Dr. Cem Koçkar, Doç. Dr. H. Şenol Coşkun, Yard. Doç. Dr. Mehmet Şahin, Yard. Doç. Dr. Güçhan Alanoğlu, Yard. Doç. Dr. Zeynep Dilek Aydın ve Yard. Doç. Dr. Altuğ Şenol'a teşekkür ederim.

Ayrıca radyolojik değerlendirmelerdeki katkılarından dolayı Uzm. Dr. Banu Kale Köroğlu'na, biyokimyasal parametrelerin çalışılmasındaki yardımlarından dolayı Dr. Aynur Kılbaş'a, istatistiksel analizlerin yapılmasındaki katkılarından dolayı Dr. Ertan Uzun'a ve birlikte çalıştığım tüm mesai arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Önder BAĞCI

SİMGELER VE KISALTMALAR

AKA	: Ana karotis arter
BKİ	: Beden kitle indeksi
CRP	: C-reaktif protein
HDL-K	: HDL kolesterol
HsCRP	: High sensitif C-reaktif protein
İMK	: İntima media kalınlığı
KAH	: Koroner arter hastalığı
KİMK	: Karotis intima media kalınlığı
LDL-K	: LDL kolesterol
LT4	: Levotiroksin
Mİ	: Myokard infarktüsü
SKH	: Subklinik hipotiroidi
ST3	: Serbest triiyodotironin
ST4	: Serbest tiroksin
TG	: Trigliserid
TK	: Total kolesterol
TSH	: Tiroid stimulan hormon (Tirotropin)

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Subklinik Hipotiroidizm (SKH).....	3
2.1.1. Tanımı	3
2.1.2. SKH Prevalansı.....	3
2.1.3. SKH Etiyolojisi.....	3
2.1.4. SKH Ayırıcı Tanısı	3
2.1.5. SKH Klinik Sonuçları.....	4
2.1.6. Subklinik Hipotiroidi ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi	5
2.1.7. SKH Tedavisi.....	6
2.2. Ateroskleroz.....	6
2.2.1. Aterosklerozun Tanımı	6
2.2.2. Aterosklerozun Patogenezi	7
2.2.3. Aterosklerozun Risk Faktörleri.....	8
2.3. Fibrinojen.....	9
2.4. Homosistein	10
2.5. C - Reaktif Protein	11
2.6. Karotis İntima Media Kalınlığı.....	12
3. MATERYAL VE METOD.....	14
3.1. Çalışma Dizaynı.....	14
3.2. Metod.....	15
3.2.1. Kan Örneklerinin Alınışı ve Hazırlanışı	15
3.2.2. Kullanılan Malzeme ve Cihazlar	15
3.2.3. Kullanılan Kimyasal Madde ve Reaktifler	15
3.2.4. Biyokimyasal Parametrelerin Tayini	16
3.2.5. Fibrinojen Tayini	16
3.2.6. Homosistein ve HsCRP Tayini	16
3.2.7. Kan Basıncı, Boy ve Kilo Ölçümleri	16

3.2.8. Karotis İntima Media Kalınlığının (KİMK) Ölçümü	17
3.3. İstatiksel Değerlendirme	17
4. BULGULAR.....	18
4.1. Tedavi ve Kontrol Gruplarının Özellikleri	18
4.2. Kontrol Grubu Sonuçları	19
4.3. Tedavi Grubu Sonuçları.....	20
5. TARTIŞMA.....	21
6. SONUÇ.....	25
7. ÖZET	26
8. SUMMARY.....	27
9. KAYNAKLAR	28

1. GİRİŞ VE AMAÇ

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

SKH ve ateroskleroz ilişkisini araştıran pek çok çalışmada, bu hastaların lipid metabolizmasında ateroskleroza eğilim oluşturan değişikliklerin olduğu ve levotiroksin (LT4) tedavisi ile bu değişikliklerin düzeldiği gözlenmiştir (4-12). Ancak SKH'li hastaların lipid profillerinin ötiroid kontrol gruplarından farklı olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (13-15). Bazı çalışmalarda ise LT4 tedavisine rağmen, hastaların lipid profillerinin değişmediği gösterilmiştir (16,17). Ateroskleroz gelişiminde bağımsız risk faktörü olarak rol aldıkları bilinen homosistein, high sensitif C-reaktif protein (HsCRP) ve fibrinojen seviyelerinin SKH'li hastalarda arttığı bildirilmektedir (18-20). Ancak homosistein, HsCRP ve fibrinojen için bu artışların olmadığını gösteren çalışma sonuçları da vardır (21-25). Bir çalışmada SKH'li hastalarda global fibrinolitik kapasitenin azaldığı gösterilmiş ve bu hastalarda relatif hiperkoagulan durum olabileceği bildirilmiştir (26). SKH'li hastalarda endotel fonksiyonlarının bozulduğunu, karotis intima media kalınlığının (KİMK) 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 (27-30)

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

düzenli takip gereksinimi, artmış osteopeni ve kardiyak aritmi riski tedavi karşıtı görüşlere neden olmuştur (31). Mevcut klavuzlarda TSH seviyesi 10 μ IU/L'nin üzerinde olan hastaların tedavisi önerilirken, TSH seviyesi 5-10 μ IU/L arasında olan hastalarda tedavi kararının bireyselleştirilmesi gerektiği savunulur (32-34).

Biz TSH seviyesi 5-10 μ IU/L arasında olan SKH'li hastaları tedavi edilen ve edilmeyen olarak iki gruba ayırmayı ve 6 aylık takip süresi sonunda her iki grubtaki hastalardan da çalışma başı ve sonunda elde edilen kan basıncı, beden kitle indeksi (BKİ), total kolesterol (TK), LDL kolesterol (LDL-K), HDL kolesterol (HDL-K), trigliserid (TG), homosistein, HsCRP, fibrinojen seviyeleri ve KİMK sonuçlarını karşılaştırmayı planladık.

TSH seviyesi 5-10 μ IU/L arasında olan SKH'li hastalarda LT4 tedavisinin kardiyovasküler risk faktörleri üzerine etkisini değerlendirerek, bu hastaların eşlik eden diğer hastalıklarına bakılmaksızın kardiyovasküler hastalıktan primer korunma amacıyla rutin tedavilerinin gerekip gerekmediği sorusuna yanıt bulmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Subklinik Hipotiroidizm (SKH)

2.1.1. Tanımı

SKH serum serbest tiroksin (ST4) ve triiyodotironin (ST3) seviyelerinin normal, serum tirotropin (TSH) seviyesinin ise yüksek olduğu tiroid fonksiyon bozukluğudur (1). Genellikle asemptomatik olmasına rağmen hastaların bazılarında hafif tiroid fonksiyon yetersizliğinden kaynaklanan belirtiler vardır. Bu durumu tanımlamak için asemptomatik hipotiroidi, kompanze hipotiroidi, preklinik hipotiroidi ve hafif hipotiroidi terimleri de kullanılmaktadır (35, 36).

2.1.2. SKH Prevalansı

SKH en sık görülen tiroid fonksiyon bozukluğudur (2). Görülme sıklığı taranan populasyonun demografik yapısına, özellikle cinsiyet ve yaşa bağlı olarak değişmektedir. Mevcut çalışmalarda hastalığın kadınlarda daha sık görüldüğü ve prevalansın yaşla birlikte arttığı tespit edilmiştir. Genel populasyondaki sıklığı %4-10 arasında değişmekteyken, 60 yaş üstü kadınlarda bu oran % 20 ye ulaşmaktadır (1, 2).

2.1.3. SKH Etiyolojisi

Dünyada en sık karşılaşılan SKH nedeni iyot eksikliğidir. Yeterli iyot alımı durumunda ise haşimoto tiroiditi, tiroid cerrahisi, tiroid ablasyon tedavisi, boyun bölgesine eksternal radyoterapi ve ilaçlar (lityum, amiodoron ve interferon alfa) SKH'ye sebep olabilir (37).

2.1.4. SKH 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 (35, 38)

izole TSH yüksekliğine neden olabildiklerinden ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdırlar.

2.1.5. SKH Klinik Sonuçları

a. Hafif tiroid yetersizliği

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

b. Aşikar hipotiroidiye progresyon

Tiroid yetersizliği dört evreye ayrılabilir:

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

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

Evre c; TSH 10 μ IU/L nin üzerindedir.

Evre d; Aşikar hipotiroidinin geliştiği dönemdir (31, 39).

SKH'nın aşikar hipotiroidiye progresyonunu öngeren risk faktörleri vardır. Bu risk faktörleri; 60 yaş ve üzerinde olmak, kadın cinsiyet, başlangıç TSH değerinin 10 μ IU/L üzerinde olması ve tiroid antikor titrelerinin yüksek olmasıdır (40-42). SKH'nın aşikar hipotiroidiye progresyonu antikor (+) olgularda yıllık % 4.3 oranındayken, antikor (-) olgularda yıllık % 2.1 oranındadır (35).

c. Aterosklerotik hastalık, kardiyak disfonksiyon, ve kardiyovasküler mortalitede artış

İlk klinik ve otopsi çalışmaları, SKH ile koroner arter hastalığı (KAH) arasında ilişki olduğunu göstermiştir (43-45). Rotterdam çalışmasında SKH'nin aterosklerotik hastalık ve myokard infarktüsü için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (46). Zıt olarak Whickam çalışmasında 20 yıllık takip sonrasında iskemik kalp hastalığı ve mortalite artışı ile SKH arasında ilişki olmadığı tespit edilmiştir (47). İmauzimi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 12 yıllık takip sonrasında SKH'li erkeklerdeki tüm nedenlerden kaynaklanan mortalite oranlarının kontrol grubundaki erkeklerden daha fazla olduğu bulundu (48). Gussekloo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise 85 yaş üstü SKH'li hastalarda 4 yıllık takip sonunda mortalite oranlarının kontrollere göre daha düşük olduğu gözlemlendi (49).

SKH ve kardiyovasküler hastalık ilişkisini araştıran çalışmalarda farklı sonuçların elde edilmesi hasta seçim kriterlerine ve hastaların TSH düzeylerine bağlı olabilir. Sonuç olarak SKH'de kardiyovasküler hastalık riskinin arttığını savunan görüşler ağırlıktadır (50).

2.1.6. Subklinik Hipotiroidi ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi

SKH ve ateroskleroz ilişkisini araştıran pek çok çalışmada, bu hastaların lipid metabolizmasında ateroskleroza eğilim oluşturan değişikliklerin olduğu ve LT4 tedavisi ile bu değişikliklerin düzeldiği gözlenmiştir (4-12). Ancak SKH'li hastaların lipid profillerinin ötiroid kontrol gruplarından farklı olmadığını bildiren çalışma sonuçları da vardır (13-15). Bazı çalışmalarda ise LT4 tedavisine rağmen, hastaların lipid profillerinin değişmediği gösterilmiştir (16,17). Ateroskleroz gelişiminde bağımsız risk faktörü olarak rol aldıkları bilinen homosistein (18), HsCRP (19) ve fibrinojen (20) seviyelerinin SKH'li hastalarda arttığı bildirilmektedir. Ancak homosistein, HsCRP ve fibrinojen için bu artışların olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (21-25). Bir çalışmada SKH'li hastalarda global fibrinolitik kapasitenin azaldığı gösterilmiş ve bu hastalarda relatif hiperkoagulan durum olabileceği bildirilmiştir (26). SKH'li hastalarda endotel fonksiyonlarının bozulduğunu, KİMK'nın arttığını, sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonlarının bozulduğunu gösteren çalışmalar vardır (27-30). Bu

çalışmalarda LT4 tedavisi ile endotel ve sol ventrikül fonksiyonlarının düzeldeği, KİMK'da azalma olduğu gösterilmiştir.

2.1.7. SKH Tedavisi

SKH'li hasta grubunun tedavisi ile mevcut semptomların düzeltilebileceği, aşıkar hipotiroidi gelişiminin engellenebileceği ve kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrol altına alınabileceği düşünülebilir. Ancak ötiroidili kontrol gruplarında da benzer semptomların görülebilmesi, SKH'li hasta grubunun tedavisinin mortalite ve morbiditeye olumlu etkilerinin gösterildiği çalışmaların olmaması, tedavi edilenlerde düzenli takip gereksinimi, artmış osteopeni ve kardiyak aritmi riski tedavi karşıtı görüşlere neden olmuştur (31). Mevcut klavuzlarda TSH seviyesi 10 μ IU/L'nin üzerinde olan hastaların tedavisi önerilirken, TSH seviyesi 5-10 μ IU/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'nin progresif olarak artması halinde tedavi önerilir. Çocuk ve adölesanlarda da rutin tedavi önerilmektedir. Bahsi geçen özelliklere sahip olmayan ve TSH seviyesi 5-10 μ IU/L arasında olan hastaların rutin tedavisi önerilmez (32-34).

2.2. Ateroskleroz

2.2.1. 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 ačan 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 (51).

2.2.2. Aterosklerozun Patogenezi

Aterosklerotik süreci hangi olay veya olaylar dizisinin başlattığı bilinmemektedir. Bu süreci açıklamaya yönelik geliştirilen hipotezler içinde en yaygın kabulü hasara tepki hipotezi görmektedir. Ross tarafından ortaya atılan bu varsayımda olayları endotel disfonksiyonu başlatmaktadır (52). Metabolik, mekanik, toksik, immunolojik olaylar ile enfeksiyonlar endotel disfonksiyonuna neden olurlar. Bilinen risk faktörlerinin hepsi endotelde işlevsel bozukluğa yol açabilir. Disfonksiyon, tek hücre sırasından oluşan bu tabakanın, kan ile damar duvarı arasında bariyer olma özelliğini, seçici geçirgenliğini ve antitrombotik yapısını bozar. Bunun sonucunda gelişen inflamatuvar ve proliferatif olaylar dizisi aterosklerotik plağın oluşmasına neden olur. Disfonksiyon, endotelin yukarıda sıralanan işlevlerinde dengesizliğe neden olur. Gevşeme ile kasılma, antitrombojenite ile protrombojenite ve antiproliferasyon ile proliferasyon arasında denge bozulur (53). Aktive olmuş endotel hücrelerinden, adezyon molekülleri (ICAM-1, VCAM-1), sitokinler (interlökin 1, tümör nekroz faktör alfa), kemokinler (monosit kemotaktik proteini 1, interlökin 8) ve büyüme faktörleri (PDGF, FGF) salınır. Salgılanan çekici maddeler ile lezyonlu alana göç eden monositler inflamatuvar sitokinler salgırlar. İnterlökin 1 beta, tümör nekroz faktör alfa gibi sitokinler, endotele daha çok lökosit ve LDL bağlanmasına neden olmanın yanında protrombojenik bir özellik de verirler (52). Endotele tutunduktan sonra subendotelyal alana geçen monositler burada makrofajlara dönüşürler. Makrofajlar okside LDL'yi fagosit ederek köpük hücrelerine dönüşürler ve büyüme faktörleri, sitokinler, hidrolitik enzimler, prokoagulan maddeler salgırlar. Bunlar endotelde daha fazla hasar oluşturarak yerel vazokonstrüksiyona, bu bölgenin trombositlerle ilişkiye girmesine, düz kas hücrelerinin aktivasyonuna ve hücre dışı matriks yapımına neden olurlar (53).

En erken patolojik bulgu yağlı izler (fatty streak) olup daha sonra bu bölgelerde fibröz plaklar gelişir. Komplikasyonlardan sorumlu olan esas lezyonlar bu plaklardır. Başlıca komplikasyonlar; trombus gelişimine yol açan fissür, ülserasyon veya endotel disfonksiyonu gelişimi, anevrizma gelişimi, sekonder kalsifikasyon gelişimi veya en azından arterde stenoza yol açmaları ve bunlara bağlı olarak, ilgili damarın beslediği organ ve dokularda akut veya kronik iskemik hastalık ve fonksiyon bozukluklarının gelişmesidir (51).

Aterosklerozun gelişim evreleri ve tipleri Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) tarafından 1995 yılında Tablo 1 de özetlendiği gibi yapılmıştır (51).

Tablo 1. Aterosklerozun patolojik lezyon tipleri veya gelişim evreleri

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

2.2.3. Aterosklerozun Risk Faktörleri

Kardiyovasküler hastalık ve ateroskleroz gelişimi için iyi bilinen risk faktörleri 2001 yılında “National Cholesterol Education Program” (NCEP) tarafından yayınlanmıştır (54). Yapılan çeşitli çalışmalarda bu klasik faktörlerin yanısıra diğer başka risk faktörleri de tanımlanmıştır (55,56). Tablo 2’de bu faktörler belirtilmiştir. Bu

risk faktörlerine yeni tespit edilmiş bazı faktörler de eklenmiştir. Yeni risk faktörleri; Apolipoprotein B, Apolipoprotein A-1, trigliserid, trigliseridten zengin lipoprotein kalıntıları, bozulmuş açlık glukozu olarak belirlenmiştir (57).

Tablo 2. Aterosklerozun belirlenmiş risk faktörleri

Klasik risk faktörleri	Diğer risk faktörleri
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Yaş: Erkek > 45 Kadın > 55 ▪ Hipertansiyon (kan basıncı >140/90 ya da antihipertansif tedavi alan) ▪ Sigara içimi ▪ Ailede erken yaşta koroner kalp hastalığı: 1. dereceden erkek akraba <55 yaş 1. dereceden kadın akraba <65 yaş ▪ Dislipidemi ▪ Diabetes mellitus 	<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 HsCRP konsantrasyonu ▪ Yüksek lökosit ve/veya yüksek hematokrit ▪ ACE için DD genotipi ▪ Antioksidan vitaminlerin eksikliği ▪ Klamidya enfeksiyonu ▪ Yüksek plazma fibrinojen, Faktör VII, VIII, plazminojen aktivatör inhibitör tip 1 konsantrasyonları

2.3. 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 asimetrik, uzun bir molekül oluşturur. Zincirlerin amino uç sonlanmalarında yer alan fibrinopeptid A ve B bölümleri fazla miktarda eksi yük taşır. Bu eksi yükler fibrinojenin plazmada çözünürlüğüne katkıda

bulunur ve fibrinojen molekülleri arasında elektrostatik itme oluşturarak, fibrinojenin kümelenmesinin önlenmesine yardım eder. Pıhtılaşma esnasında bir serin proteaz olan trombin tarafından fibrin monomerlerine parçalanır. Parçalanma esnasında fibrinopeptidler uzaklaştırıldığından eksi yükler kaybolur. Eksi yükler kaybedildiğinden mevcut durum fibrin monomerlerinin suda çözünmeyen bir fibrin pıhtısı oluşturmak için kendiliğinden kümelenmesine izin verir. Fibrin monomerlerinin kümeleşmesi esnasında arada kalan eritrositler ve trombositler hapsedilerek suda çözünmeyen fibrin polimerinin oluşması sağlanır. Oluşan bu ilk fibrin pıhtısı zayıftır ve fibrin monomerlerinin kovalan olmayan birlikteliği ile bir arada tutulur. Bu zayıf pıhtı, Faktör 13a tarafından fibrin monomerlerinin kovalan çapraz bağlarla birbirine bağlandığı çok daha kararlı bir pıhtı haline getirilir (58).

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 (59). Düşük sosyoekonomik koşullara sahip olanlarda, kronik psikososyal strese maruz kalanlarda, sigara kullananlarda, obezlerde, yaşlılarda, hipertansiyonlularda ve diyabetlilerde de serum seviyeleri artmaktadır (60).

Yapılan çalışmalarda fibrinojenin kardiyovasküler hastalık ve inme riski için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (60, 61).

2.4. Homosistein

Homosistein, metionin ve sistein aminoasitleri arasında ara bir metabolittir. Metionin aminoasidinin demetilizasyonu ile meydana gelir (62). Metionin sülfür içeren bir aminoasittir. S-Adenozilmetionin sentaz enzimi yardımıyla S-Adenozilmetionine dönüşür. S-Adenozilmetionine metiltransferaz enzimleri yardımıyla yapısındaki tersiyer metil grubunu alıcı moleküllere aktararak S-Adenozilhomosisteine dönüşür. S-Adenozilhomosistein homosistein ve adenozine hidrolize olur. Açığa çıkan homosistein iki yol izler. Birinci yolda serin aminoasidi ile birleşip sistatyonu oluşturur. Sistatyonin alfa ketobütirat ve sisteine hidrolize edilir. Alfa ketobütirat dekarboksilasyonla propionil CoA'ya dönüşür. Propionil CoA da süksinil CoA'ya çevrilir. Homosisteinin izlediği ikinci yol ise tekrar metionin sentezine katılmaktır. Homosistein N-5 metiltetrahidrofolattan bir metil grubu alabilir. Bu reaksiyonda B12 vitamininden türeyen metil kobalamin görev alır. Homosistein metil transferaz ve metil kobalamin

enzimleri yardımıyla homosisteine bir metil grubu bağlanarak metionine dönüşür. N-5 metiltetrahidrofolat da demetilize olmuş olarak tetrahidrofolata dönüşür (63).

Yüksek homosistein düzeyleri sistasyonin 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 (64).

Homosistein değerinin 15 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde olmasının KAH için bağımsız risk faktörü olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (65). Physicians' Health Study Çalışmasında homosistein düzeyi bu değerin üzerinde bulunanlarda myokard infarktüsü (MI) geçirme riskinin 3.4 kat arttığı tespit edilmiştir (66). 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.

2.5. 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 hücrel lizisi başlatır. Oluşan bütün olaylar inflamatuvar reaksiyon cevabıdır.

CRP'nin başlıca olası rolünün hasarlanmış dokulardan salınan potansiyel toksik otojen maddelere bağlanmak ve temizlemek olduğu varsayılmaktadır. CRP

seviyeleri Mİ, stres, travma, infeksiyon, inflamasyon, cerrahi ve neoplazide dramatik olarak artar. Kronik inflamatuvar hastalıkların aktivasyon dönemleri, obezite ve metabolik sendromda da CRP seviyeleri artmaktadır (67, 68).

Yapılan çalışmalarda yüksek HsCRP seviyelerinin ateroskleroz ve KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (69). Buna rağmen KAH riskini araştırmak için rutin ölçümü halen önerilmemektedir. HsCRP düzeyleri ölçülen ve yüksek bulunan kişilerde LDL-K düşürücü tedavide daha agresif olunması gerektiği tavsiye edilmektedir

2.6. 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 (70).

İMK ilk kez 1986 yılında Pignoli tarafından B-mod ultrason ile ölçülmüştür (71). 1990'lı yıllarda ölçümlerin daha rahat yapılabilmesi ve karotis arterin sık olarak incelenmesinden dolayı İMK ölçümünde karotis arteri kullanılmaya başlanılmıştır (72). O tarihten beri yapılan çeşitli çalışmaların sonucunda KİMK aterosklerozu belirlemede yeni bir parametre olarak kullanılmaya başlanmıştır (72-75). KİMK'nın ultrason ile gösterilmesi intima ile mediayı birbirinden ayıramaz. İMK'nın artışı intima ve media tabakasının kalınlaşması sonucunda olmaktadır (76,77). İntimal kalınlaşmadan primer olarak endotel fonksiyon bozukluğu sonucu oluşan ateroskleroz, medianın kalınlaşmasından ise genellikle hipertansiyona bağlı oluşan düz kas hipertrofisi sorumlu tutulmaktadır.

KİMK 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 (14). Sağlıklı bireylerde normal İMK 0.25-1.0 mm olarak kabul edilir (78). İMK yaşla ilişkilidir, yıl başına 0.01-0.02 mm artış gösterir (78). 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 (78, 79). KİMK progresyon hızında ise 0.02-0.05 mm/yıl artış anormal olarak kabul edilmektedir (80).

KİMK yaygınlığı ve derecesi kardiyovasküler risk faktörleri ile, semptomatik KAH'nın yaygınlığı ile ilişkili bulunmuştur. KAH ve inme gelişme riskini belirleyebilmiştir (81,82). Bir çok çalışmada KİMK ile KAH sıklığı arasındaki ilişki tespit edilmiştir. Rotterdam çalışmasında 55 yaş üzerindeki 8000 vaka ortalama 2.7 yıl takip edilmiş ve KİMK'da 0.163 mm'lik bir artışın Mİ görülme riskinde 1.43 oranında bir artışa neden olduğu tespit edilmiştir (83). Diğer risk faktörlerinin de değerlendirildiği ikinci bir analizde Mİ riskinin 1.25 kat arttığı gösterilmiştir. Cardiovascular Health Study çalışmasında kardiyovasküler hastalık hikayesi olmayan 65 yaş üzerindeki 4476 vaka ortalama 6.2 yıl izlenmiştir. İMK arttıkça yıllık inme ve koroner arter hastalığı insidansinin arttığı tespit edilmiştir (84). Diğer risk faktörlerinin de değerlendirildiği ikinci bir analizde ise mevcut risk artışının biraz azaldığı, ancak anlamlı kaldığı gösterilmiştir.

ARIC çalışmasında da İMK ile Mİ ilişkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada bilinen inme ve koroner arter hastalığı olmayan 45-64 yaş arasındaki 15792 kişi 6 ila 9 yıl arasında takip edilmiştir. İMK 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 (85).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışma Dizaynı

Bu çalışma prospektif olarak tasarlandı. Çalışma protokolü SDÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na sunuldu ve 08.11.2005 tarihinde 11-11 protokol numarası ile onay alındı.

Çalışma grubunu SDÜ Tıp Fakültesi Endokrinoloji Polikliniği'nde izlenen hastalar oluşturdu. SKH'si olan ve TSH seviyesi seviyesi 5-10 μ IU/L arasında olan 60 hasta çalışmaya alındı. Normal serum değerleri hastane biyokimya laboratuvarı ölçütlerine uygun olarak; TSH: 0.35-4.94 μ IU/L, ST3: 1.71-4.94 pg/ml, ST4: 0.70-1.48 ng/dl arasında kabul edildi. SKH'li olgular TSH'nin 4.94 μ IU/L'den büyük iken ST4 değerinin normal sınırlar arasında olmasıyla belirlendi.

Eşlik eden renal ve hepatik yetmezlik, KAH, kronik inflamatuvar hastalık, son 3 ay içerisinde LT4 tedavisi öyküsü, statin kullanımı, hormon replasman tedavisi, pitüiter ve hipotalamik bozukluk, zayıf uyum dışlama kriterleri olarak belirlendi. Bu özelliklere sahip olan hastalar çalışmaya alınmadı.

İlk değerlendirmede tüm hastaların sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri yapıldı. Ağırlık ve boy ölçümleri yapılarak beden kitle indeksleri (BKİ) hesaplandı. Tüm hastalardan 12 saatlik açlık sonrası sabah 08:00-08:30 arasında biyokimyasal tetkikler için brakial venden venöz kan örnekleri alındı. Alınan örneklerden hastane biyokimya laboratuvarında TK, HDL-K, TG, fibrinojen, B12 vitamini ve folik asit ölçümleri yapıldı. Aynı örneklerden elde edilen serumlar HsCRP ve homosistein çalışılmak üzere -80 ⁰C'de saklandı. Bütün hastaların KİMK ölçüldü.

İlk değerlendirmeden sonra, hastalar rakamsal randomizasyon tablosuna göre randomize edilerek tedavi verilenler ve verilmeyenler olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tedavi edilen gruba Levotiroksin sodyum tedavisi başlandı (50 Mcg/gün). Tedavi edilen grupta ötiroidinin sağlanması amaçlandığından, tedaviye başladıktan bir ay sonra TSH kontrolü yapılarak, TSH seviyesi 5 μ IU/L'nin altında olacak şekilde doz ayarlaması yapıldı.

Her iki gruptaki hastalar 6 ay sonra tekrar çağırılarak, ilk değerlendirmedeki ölçümler tekrarlandı. Tüm hastaların sistolik ve diyastolik kan basıncı, boy, kilo

ölçümleri ve BKİ hesaplaması yapıldı. Tüm olgulardan 12 saatlik açlık sonrası alınan venöz kan örneklerinden TK, HDL-K, TG, fibrinojen çalışıldı. Aynı örneklerden elde edilen serumlar ve çalışma başında alınarak -80 °C'de saklanan serumlardan homosistein ve HsCRP çalışıldı. Bütün olguların KİMK tekrar ölçüldü.

3.2. Metod

3.2.1. Kan Örneklerinin Alınışı ve Hazırlanışı

Çalışmaya alınan tüm olgulardan çalışma başı ve sonunda 12 saatlik açlığı takiben sabah 08:00 – 08:30 arasında brakiyal venden 12 ml kan alındı. Alınan kanın 4 ml'si TK, HDL-K, TG, B12 vitamini, folik asit ve fibrinojen çalışılmak üzere hastane biyokimya laboratuvarına gönderildi. Kanın geri kalan 8 ml'si düz polisten tüplere alınarak santrifüj edildi. Elde edilen serum 1.5 ml'lik 3 adet kapaklı ependorf tüpüne konularak -80 °C'lik derin dondurucuya yerleştirildi. Saklanan örneklerden HsCRP ve homosistein çalışıldı.

3.2.2. Kullanılan Malzeme ve Cihazlar

1. Santrifüj cihazı: Nüve-NF 815 (Türkiye)
2. Otomatik pipetler: Biohit, Proline, Socorex (İsviçre)
3. Derin dondurucu: Snilders Scientific (Hollanda)
4. Otoanalizör cihazı: Abbot aeroset (ABD)
5. Nefelometre cihazı: BCS Dade Behring (Almanya)
6. İmmulate 2000 cihazı: BİO DPC (USA)
7. Ultrasonografi cihazı: SHIMADZU (Japonya)

3.2.3. Kullanılan Kimyasal Madde ve Reaktifler

Parametre	Kit
Biyokimyasal testler	Abbot Aeroset kimyasal ticari kitleri
Fibrinojen	BCS Dade Behring ticari kitleri
Homosistein	İmmulte 2000 uyumlu ticari kitler
High sensitif C-Reaktif Protein	İmmulte 2000 uyumlu ticari kitler

3.2.4. Biyokimyasal Parametrelerin Tayini

TK, HDL-K, TG ölçümleri Abbot Aeroset kimyasal ticari kitleri kullanılarak ölçüldü. LDL-K düzeyleri Freidewald formülüne göre hesaplandı.

Freidewald formülü: $LDL \text{ kolesterol} = Total \text{ kolesterol} - (HDL \text{ kolesterol} + \text{trigliserid}/5)$

Çalışmada kullanılan parametrelerin birim ve normal değerleri aşağıda belirtilmiştir.

Total kolesterol: 112-200 mg/dl

Trigliserid: 50-179 mg/dl

HDL kolesterol: 28-75 mg/dl

LDL kolesterol: <130 mg/dl

3.2.5. Fibrinojen Tayini

Fibrinojen tayini nefelometrik yöntemle çalışan BCS Dade Behring marka cihazda, cihaz uyumlu ticari kitler kullanılarak yapıldı. Birim ve normal değeri aşağıda belirtilmiştir.

Fibrinojen: 1.8 - 3.5 gr/L

3.2.6. Homosistein ve HsCRP Tayini

Homosistein ve HsCRP tayini BİO DPC marka immulite 2000 cihazında, cihaz uyumlu ticari kitler kullanılarak yapıldı. Birim ve normal değerleri aşağıda belirtilmiştir.

Homosistein: 5- 12 $\mu\text{mol/ L}$

HsCRP: 0-1.1 mg/dl

3.2.7. Kan Basıncı, Boy ve Kilo Ölçümleri

Kan basıncı ölçümleri, hasta muayene öncesi oturur pozisyonda en az 5 dakika dinlendikten sonra sağ brakial arterden standart Erka marka (Almanya) kol sfigmomanometresi kullanılarak yapıldı. Vücut ağırlığı hastaların üzerinde hafif

giyecekler varken, ayakkabısız olarak, kalibrasyonu yapılmış hastane tartısında ölçüldü. Boy ölçümleri hasta ayakta durmaktayken, ayakkabısız olarak yapıldı. BKİ vücut ağırlığı boyun karesine bölünerek (kg/m²) hesaplandı

3.2.8. Karotis İntima Media Kalınlığının (KİMK) Ölçümü

Her bir olgunun KİMK ölçümü supin pozisyonda ultrasonografik olarak yapıldı. Ultrasonografik ölçümler SHİMADZU marka 7.5 MHz yüksek rezolüsyonlu prob ile sağ ve sol ana carotis arterin 1 cm distalinden çevresel ultrasonografi ile yapıldı. Her iki ölçümün ortalaması alınarak KİMK olarak kaydedildi.

3.3. İstatiksel Değerlendirme

Veriler bilgisayar ortamına aktarıldı. İstatistiksel analiz SPSS for Windows 10.0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Analizlerde tanımlayıcı istatistik, Independent Samples T testi ve Paired Samples T testleri kullanıldı. Sonuçlar ortalama \pm SD olarak verildi ve $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Tedavi ve Kontrol Gruplarının Özellikleri

Çalışmaya SKH'li 60 hasta alındı. 30 olgu tedavi grubuna alınırken, 30 olgu kontrol grubunda izlendi. Tedavi ve kontrol grupları olgu sayısı, demografik özellikler, BKİ, sistolik kan basıncı, diyabetli hasta sayısı, sigara kullanan hasta sayısı, postmenapozal hasta sayısı açısından birbirine benzerdi. Tedavi grubundaki hastaların diyastolik kan basıncı daha yüksekti ($p<0.05$). Kronik tiroidit her iki grupta da başlıca SKH nedeniydi. Tablo 3'te kontrol ve tedavi gruplarının demografik ve klinik özelliklerine ait veriler mevcuttur.

Tablo 3: Kontrol ve tedavi gruplarının demografik ve klinik özellikleri

	Kontrol grubu	Tedavi grubu	P
Olgu sayısı	30	30	
Cinsiyeti	29 kadın, 1 erkek	29 kadın, 1 erkek	
Yaş (yıl)	47.93 ± 14.69	44.03 ± 11.62	>0.05
BKİ (kg/m ²)	28.73 ± 4.32	30.07 ± 6.10	>0.05
Sistolik kan basıncı (mm/Hg)	127.83 ± 18.83	132.50 ± 19.01	>0.05
Diyastolik kan basıncı (mm/Hg)	73.66 ± 12.02	79.83 ± 10.37	<0.05
Diyabetli hasta sayısı	3	3	
Sigara kullanan hasta sayısı	2	2	
Postmenapozal hasta sayısı	9	8	
SKH etyolojisi:			
Kronik tiroidit	25	16	
Postoperatif	3	11	
Etiyolojisi bilinmeyen	2	3	

Tedavi ve kontrol gruplarından çalışma başında elde edilen TSH, B12 vitamini, folat, HDL-K, TG, fibrinojen, homosistein, HsCRP değerleri ve KİMK ölçümleri birbirine benzerdi. Ancak tedavi grubundaki hastaların TK ve LDL-K seviyeleri daha fazlaydı. Tablo 4'te kontrol ve tedavi gruplarından çalışma başında elde edilen laboratuvar sonuçlarına ait veriler mevcuttur.

Tablo 4: Kontrol ve tedavi gruplarından çalışma başında elde edilen laboratuvar sonuçları

	Kontrol grubu	Tedavi grubu	P
TSH (μ IU/L)	6.75 \pm 1.36	7.46 \pm 1.49	>0.05
B12 vitamini (pg/ml)	304.26 \pm 79.29	304.83 \pm 103.76	>0.05
Folat (ng/ml)	9.40 \pm 2.99	10.28 \pm 4.05	>0.05
TK (mg/dl)	168.43 \pm 37.65	200.03 \pm 32.50	<0.001
LDL-K (mg/dl)	92.60 \pm 33.17	114.20 \pm 27.94	<0.01
HDL-K (mg/dl)	53.20 \pm 10.88	52.86 \pm 13.44	>0.05
TG (mg/dl)	113.50 \pm 43.41	140.73 \pm 81.83	>0.05
Fibrinojen (gr/L)	3.22 \pm 0.60	3.51 \pm 1.29	>0.05
Homosistein (μ mol/L)	8.03 \pm 3.2	9.06 \pm 3.61	>0.05
HsCRP (mg/dl)	0.4082 \pm 0.5095	0.2557 \pm 0.1912	>0.05
KİMK (mm)	0.61 \pm 0.14	0.65 \pm 0.08	>0.05

4.2. Kontrol Grubu Sonuçları

Biz 6 aylık takip sonrasında kontrol grubunda izlenen hastaların BKİ, sistolik-diyastolik kan basıncı, TSH, TK, LDL-K, HDL-K, TG, fibrinojen, homosistein, HsCRP ve KİMK değerlerinde istatistiki öneme sahip bir değişiklik olmadığını ($p>0.05$) bulduk. Tablo 5'te kontrol grubundaki hastalardan çalışma başında ve sonunda elde edilen veriler mevcuttur.

Tablo 5: Kontrol grubundaki hastalardan çalışma başında ve sonunda elde edilen veriler

	Çalışma başı verileri	Çalışma sonu verileri	P
TSH (μ IU/L)	6.75 \pm 1.36	7.78 \pm 3.60	>0.05
BKİ (kg/m ²)	28.73 \pm 4.32	28.92 \pm 4.23	>0.05
Sistolik kan basıncı (mm/Hg)	127.83 \pm 18.83	129.16 \pm 17.86	>0.05
Diyastolik kan basıncı (mm/Hg)	73.66 \pm 12.02	74.33 \pm 11.50	>0.05
TK (mg/dl)	168.43 \pm 37.65	169 \pm 39.39	>0.05
LDL-K (mg/dl)	92.60 \pm 33.17	93.33 \pm 33.68	>0.05
HDL-K (mg/dl)	53.20 \pm 10.88	52.36 \pm 13.04	>0.05
TG (mg/dl)	113.50 \pm 43.41	114.33 \pm 43.41	>0.05
Fibrinojen (gr/L)	3.22 \pm 0.60	3.18 \pm 0.60	>0.05
Homosistein (μ mol/L)	8.03 \pm 3.2	7.96 \pm 3.27	>0.05
HsCRP (mg/dl)	0.4082 \pm 0.5095	0.3429 \pm 0.4259	>0.05
KİMK (mm)	0.61 \pm 0.14	0.63 \pm 0.12	>0.05

4.3. Tedavi Grubu Sonuçları

Biz 6 aylık takip sonrasında tedavi grubunda izlenen hastaların TSH seviyelerinin azaldığını ($p<0.001$), LDL-K seviyelerinin azaldığını ($p<0.05$), HDL-K seviyelerinin arttığını ($p<0.001$), fibrinojen seviyelerinin azaldığını ($p<0.001$) ve KİMK'nın azaldığını ($p<0.001$) bulduk. BKİ, sistolik-diyastolik kan basıncı, TK, TG, homosistein ve HsCRP değerlerinde ise istatistiki öneme sahip bir değişiklik olmadığını ($p>0.05$) bulduk. Tablo 6'da tedavi grubundaki hastalardan çalışma başında ve sonunda elde edilen veriler mevcuttur.

Tablo 6: Tedavi grubundaki hastalardan çalışma başında ve sonunda elde edilen veriler

	Çalışma başı verileri	Çalışma sonu verileri	P
TSH (μ IU/L)	7.46 \pm 1.49	3.56 \pm 0.57	< 0.001
BKİ (kg/m ²)	30.07 \pm 6,10	30.05 \pm 6.01	>0.05
Sistolik kan basıncı (mm/Hg)	132.50 \pm 19.01	131.66 \pm 17.87	>0.05
Diyastolik kan basıncı (mm/Hg)	79.83 \pm 10.37	79 \pm 10.28	>0.05
TK (mg/dl)	200.03 \pm 32.50	194.20 \pm 33.49	>0.05
LDL-K (mg/dl)	114.20 \pm 27.94	106.46 \pm 26.73	<0.05
HDL-K (mg/dl)	52.86 \pm 13.44	58.36 \pm 13.08	<0.001
TG (mg/dl)	140.73 \pm 81.83	120.13 \pm 61.53	>0.05
Fibrinojen (gr/L)	3.51 \pm 1.29	3.23 \pm 1.31	<0.001
Homosistein (μ mol/L)	9.06 \pm 3.61	8.65 \pm 3.42	>0.05
HsCRP (mg/dl)	0.2557 \pm 0.1912	0.2516 \pm 0.1688	>0.05
KİMK (mm)	0.65 \pm 0.08	0.59 \pm 0.09	<0.001

5. TARTIŞMA

Biz TSH seviyesi 5-10 μ IU/L arasında olan SKH'li hastalarda LT4 tedavisinin BKİ, sistolik ve diyastolik kan basıncı, TK, HDL-K, LDL-K, TG, fibrinojen, homosistein, HsCRP ve KİMK gibi kardiyovasküler risk faktörleri üzerine etkisini araştırdık.

Sonuçta; LT4 tedavisiyle LDL-K seviyelerinin azaldığını ($p<0.05$), HDL-K seviyelerinin arttığını ($p<0.001$), fibrinojen seviyelerinin azaldığını ($p<0.001$) ve KİMK'nın azaldığını ($p<0.001$) tespit ettik. LT4 tedavisine rağmen hastaların BKİ, sistolik ve diyastolik kan basıncı, TK, TG, homosistein ve HsCRP düzeylerinin değişmediğini ($p>0.05$) saptadık.

Biz LT4 tedavisine rağmen hastaların BKİ değerlerinin değişmediğini ($p>0.05$) bulduk. Serter ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada TSH seviyesi 5-10 μ IU/L arasında olan 30 SKH'li hastaya 6 ay süresince LT4 tedavisi verilmiş ve takip süresi sonunda hastaların BKİ değerlerinin değişmediği gösterilmiştir (11). Aksine Arinzon ve arkadaşlarının yaşlılar üzerinde yaptığı bir çalışmada 26 SKH'li olguda, 3 ay süren LT4 tedavisi sonrası hastaların BKİ değerlerinin azaldığı tespit edilmiştir (86). Fadeyev ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise koroner arter hastalığı olan 19 SKH'li olgu 6 ay süresince takip edilmiş ve LT4 tedavisiyle birlikte hastaların BKİ değerlerinin azaldığı gösterilmiştir (87). Bizim sonucumuz Serter ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonucuyla uyumlu olmakla birlikte, Arinzon ve Fadeyev tarafından yapılan çalışmaların sonuçlarıyla farklılık arz etmektedir. Arinzon ve Fadeyev tarafından yapılan çalışmalarda olgu sayılarının daha az olması ve her iki çalışmada da değerlendirilen SKH'li olguları sırasıyla yaşlıların ve KAH tanısıyla izlenen hastaların oluşturması farklı sonuçları izah edebilir. Çünkü her iki çalışmada da değerlendirilen hastalarda iştah problemleri, gıdaya ulaşmada zorluk yaşanması ve diyet uygulamaları gibi farklılıklar olabilir.

Biz LT4 tedavisine rağmen hastaların sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinde istatistiki olarak anlamlı bir değişiklik olmadığını tespit ettik. Luboshitzsky ve arkadaşlarının yaptığı yaptığı iki çalışmada SKH'li hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçlarının kontrol gruplarından daha yüksek olduğu gösterildi (88, 89). Taddei ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 14 SKH'li hastada, NO azalmasına bağlı

endotel disfonksiyonunun olduğu ve LT4 replasmanı sonrası endotel disfonksiyonunun düzeldiği saptandı (27). Faber ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise SKH'li 16 kadın hastada replasman tedavisi sonrası sistemik vasküler rezistansta (SVR) azalma ($p<0.05$) tespit edildi (90). Biz mevcut verilere dayanarak LT4 tedavisinin SVR'ı azaltacağı ve buna bağlı olarak sistolik ve diastolik kan basıncı değerlerinin azalacağını düşünüyorduk. Ama çalışmamızda LT4 tedavisinin sistolik ve diastolik kan basıncı üzerine etkisinin olmadığını bulduk ($p>0.05$). Kaya (91) ve Cantürk (20) tarafından yapılan çalışmalarda da, SKH'li hastalarda LT4 tedavisinin sistolik ve diastolik kan basınçlarını değiştirmedeği gösterilmiştir.

Biz LT4 tedavisi verilen SKH'li hastaların LDL-K seviyelerinin azaldığını ($p<0.05$), HDL-K seviyelerinin arttığını ($p<0.001$) bulduk. TK ve TG seviyelerinde ise istatistiki öneme sahip bir değişiklik olmadığını tespit ettik. Biz daha önce yapılan çalışmalara dayanarak LT4 tedavisinin TK ve LDL-K seviyelerini azaltacağını, HDL-K ve TG seviyelerini ise değiştirmeyeceğini bekliyorduk. Ancak diğer çalışmalardan farklı olarak TK seviyelerini değiştirmedeğini, HDL-K seviyelerini ise arttırdığını bulduk. HDL-K seviyelerindeki artışın, TK seviyelerinde azalma olmamasına neden olabileceğini düşünüyoruz. Tablo 7'de SKH'li hastalarda LT4 tedavisinin lipit profili üzerine etkileri konusunda daha önce yapılan çalışmalar mevcuttur.

Tablo 7: SKH'li hastalarda LT4 tedavisinin lipit profili üzerine etkileri konusunda yapılan çalışmalar ve sonuçları

Araştırmacı	TC	LDL C	HDL C	TG	Apo B	Lip a
Perez A (92)		azaldı			azaldı	değişmedi
Arinzon Z(86)	azaldı	azaldı		değişmedi		
Cantürk Z (20)	azaldı	azaldı				
Serter M(11)	azaldı	azaldı				
Yıldırımkaya M (4)	azaldı	azaldı	değişmedi		azaldı	azaldı
Meier C (6)		azaldı			azaldı	
Coraccio N (7)	azaldı	azaldı				değişmedi
Gonatakis ES (8)	azaldı	azaldı			azaldı	azaldı
Caparevic Z (9)	azaldı	azaldı			azaldı	
Ineck BA (10)	azaldı	azaldı		değişmedi		
Monzani F (28)	azaldı	azaldı				
Aflaro AA (17)	değişmedi	değişmedi			değişmedi	değişmedi
Tzotzas T (16)	değişmedi	değişmedi				

Biz LT4 tedavisine rağmen hastaların homosistein seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığını saptadık. SKH'li olgularda homosistein seviyelerinin değerlendirildiği 8 çalışmanın 7'sinde SKH'li hastaların homosistein seviyelerinin kontrol gruplarından farklı olmadığı bulundu (22-24, 89, 90, 93, 94). Bir çalışmada SKH'li hastalarda homosistein seviyelerinin arttığı ($p<0.001$) ve LT4 ile tedavisi azaldığı tespit edildi (18). Üç çalışmada ise LT4 tedavisine rağmen SKH'li olguların homosistein seviyelerinin değişmediği belirlendi (23, 92, 94). Bizim sonucumuz mevcut çalışma sonuçlarının çoğunluğu ile uyum gösteriyor.

Biz LT4 tedavisine rağmen hastaların HsCRP seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığını saptadık. SKH'li olgularda HsCRP seviyelerinin değerlendirildiği 8 çalışmanın 4'ünde SKH'li hastalarla kontrol gruplarındaki sağlıklı bireyler arasında HsCRP seviyeleri açısından farklılık olmadığı bulundu (21, 90, 93, 94). İki çalışmada LT4 tedavisine rağmen SKH'li hastaların HsCRP seviyelerinin değişmediği tespit edildi (23, 92). Bir çalışmada SKH'li hastaların HsCRP seviyelerinin kontrol grubundaki sağlıklı bireylerden daha fazla olduğu ($p=0.0001$) saptandı (19). Diğer bir çalışmada ise SKH'li hastaların HsCRP seviyelerinin kontrol grubundaki sağlıklı bireylerden daha fazla olduğu ve LT4 replasmanı ile azaldığı rapor edildi (95). Bizim sonucumuz mevcut çalışma sonuçlarının çoğunluğu ile uyum gösteriyor.

Biz LT4 tedavisiyle birlikte SKH'li hastaların fibrinojen seviyelerinin azaldığını saptadık ($p<0.001$). Cantürk ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada SKH'li hastaların fibrinojen seviyelerinin, kontrol grubundaki sağlıklı bireylerinkinden daha fazla olduğu ($p<0.001$) ancak LT4 tedavisine rağmen değişmediği tespit edildi (20). Erem C.'nin yaptığı bir çalışmada ise SKH'li hastaların fibrinojen seviyelerinin kontrol grubundakilerden farklı olmadığı rapor edildi (25). Bizim sonucumuz (LT4 tedavisiyle birlikte hastaların fibrinojen seviyelerinin azalması) hastaların lipit profilindeki olumlu değişikliklerden kaynaklanabilir. Çünkü hiperlipidemili hastalarda fibrinojen seviyelerinin arttığı bildirilmektedir (64). Mevcut literatürde SKH'li hastalarda LT4 tedavisinin fibrinojen seviyeleri üzerine etkisini değerlendiren sınırlı sayıda çalışma olması nedeniyle, bu konuyu irdeleyen yeni çalışmalara gereksinim vardır.

Biz LT4 tedavisiyle birlikte SKH'li hastaların KİMK'lerinin azaldığını ($p<0.001$) saptadık. Monzani ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da LT4 tedavisiyle

birlikte SKH'li hastaların KİMİK'lerinin azaldığı ($p<0.0001$) tespit edilmiştir (28). Bizim sonucumuz Monzani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonucu ile uyumludur. LT4 tedavisi endotel disfonksiyonunu düzelterek, aterojenik lipit profilinde düzelmeye neden olarak ve fibrinojen seviyelerini azaltarak KİMİK'nı azaltmış olabilir.

6. SONUÇ

TSH seviyesi 5-10 μ IU/L arasında olan SKH'li hastalarda LT4 tedavisinin kardiyovasküler risk faktörleri üzerine etkisini araştırdığımız çalışmamızda; LT4 tedavisinin aterojenik lipid profilinde düzelmeye, fibrinojen seviyelerinde azalmaya ve KİMK'da azalmaya neden olduğunu bulduk. LDL-K ve fibrinojen seviyelerinin yüksekliği, HDL-K seviyelerinin azlığı ve KİMK'nın artışı ateroskleroz gelişimi için önemli risk faktörleridir. Framingham çalışmasında birden fazla risk faktörünün mevcudiyetinde kardiyovasküler riskin katlanarak arttığı gösterilmiştir (96). Bizim sonuçlarımız, TSH seviyesi 5-10 μ IU/L arasında olan hastaların eşlik eden hastalıklarına bakılmaksızın, kardiyovasküler hastalıktan primer korunma amacıyla tedavi edilmelerinin mantıklı bir yaklaşım olduğunu düşündürüyor. Bu yaklaşımla SKH'li hastalarda kardiyovasküler nedenli morbidite ve mortalitenin azaltılabileceğini düşünüyoruz. SKH'li hastalarda LT4 tedavisinin mortalite ve morbidite üzerine etkilerinin araştırıldığı ileri çalışmaların yapılması halinde konunun daha da netleşeceğini düşünüyoruz.

7. ÖZET

Giriş ve Amaç: Subklinik hipotiroidili (SKH) hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı bildirilmesine rağmen TSH seviyesi 5-10 μ IU/L arasında olan hastaların rutin tedavisi önerilmemektedir. Biz TSH seviyesi 5-10 μ IU/L arasında olan SKH'li hastalarda LT4 tedavisinin beden kitle indeksi (BKİ), sistolik ve diyastolik kan basıncı, total kolesterol (TK), LDL kolesterol (LDL-K), HDL kolesterol (HDL-K), trigliserid (TG), fibrinojen, homosistein, high sensitif CRP (HsCRP), ortalama karotis intima media kalınlığı (KİMK) gibi kardiyovasküler risk faktörleri üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmaya TSH seviyesi 5-10 μ IU/L arasında olan 60 SKH'li hasta alındı. Hastalar tedavi (30) ve kontrol (30) grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı. Çalışma başında her iki gruptaki hastaların da BKİ, sistolik ve diyastolik kan basıncı, TK, LDL-K, HDL-K, TG, fibrinojen, homosistein, HsCRP, KİMK ölçümleri yapıldı. Tedavi grubundaki hastalara LT4 tedavisi başlandı (50 Mcg/gün) ve TSH kontrollerine göre doz ayarlaması yapıldı. Her iki grupta da yapılan bütün ölçümler 6 ay sonra tekrarlandı.

Bulgular: Her iki grup demografik özellikler, diyabetik hasta sayısı, sigara kullanan hasta sayısı, postmenapozal hasta sayısı, BKİ ve sistolik kan basıncı açısından birbirine benzerdi. Kronik tiroidit her iki grupta da başlıca SKH nedeniydi. Tedavi grubundaki hastaların diyastolik kan basıncı daha yüksekti. Her iki gruptaki hastalardan çalışma başında elde edilen TSH, B12 vitamini, folat, HDL-K, TG, fibrinojen, homosistein, HsCRP değerleri ve ortalama KİMK ölçümleri birbirine benzerdi. Ancak tedavi grubundaki hastaların TK ve LDL-K seviyeleri daha fazlaydı. Kontrol grubundaki hastalardan çalışma başında ve sonunda elde veriler arasında farklılık olmadığı tespit edildi. Tedavi grubunda ise hastaların TSH, LDL-K, fibrinojen seviyeleri ve KİMK'nın azaldığı, HDL-K seviyelerinin ise arttığı tespit edildi.

Sonuç: LT4 tedavisinin aterojenik lipid profili, fibrinojen seviyesi ve KİMK'da düzelmeye neden olduğunu bulduk. Bu nedenle TSH seviyesi 5-10 μ IU/L arasında olan hastalarda değiştirilebilir kardiyovasküler risk faktörlerinin önlenmesi için LT4 tedavisinin gerekli olduğunu düşünüyoruz.

8. SUMMARY

Introduction and Objective: Although cardiovascular risk was increased in patients with subclinical hypothyroidism (SCH) routine treatment is not recommended in patients with TSH level between 5 and 10 μ IU/L. Therefore, we aimed to evaluate the effect of levothyroxine treatment on cardiovascular risk factors such as body mass index (BMI), systolic and diastolic blood pressure, total cholesterol (TC), LDL cholesterol (LDL-C), HDL cholesterol (HDL-C), triglyceride (TG), fibrinogen, homocysteine, high sensitivity CRP (HsCRP) and mean carotid artery intima media thickness (CIMT) in patients with SCH and TSH level between 5 and 10 μ IU/L.

Material and Method: A total 60 SCH patients with TSH level between 5 and 10 μ IU/L included into the study. Patients were randomized into two groups as treatment and control group. At the beginning of the study; BMI, systolic and diastolic blood pressure, TC, LDL-C, HDL-C, TG, fibrinogen, homocysteine, HsCRP, mean CIMT were measured in each group. LT4 treatment was given to patients in treatment group and dosage tapered according to TSH level. All measurements were repeated in each group after six months.

Results: Both groups were similar for demographic properties, diabetic, smoker and post-menopausal patient ratio, BMI, systolic blood pressure. Chronic thyroiditis was the main etiological factor of SCH in each group. Diastolic blood pressure was higher than control in treatment group. Baseline TSH, vitamin B12, folic acid, HDL-C, TG, fibrinogen, homocysteine, HsCRP levels and mean CIMT were similar in both groups. However, TC and LDL-C levels were higher in treatment group. There were no differences between baseline and after six month measurements in control group. In addition; TSH, LDL-C, fibrinogen and mean CIMT decreased and HDL-C level increased in treatment group.

Conclusion: In present study we found that LT4 therapy associated with improvement in atherogenic lipid profile, fibrinogen level and mean CIMT. Therefore, we suggest that LT4 therapy is necessary for the prevention of modifiable cardiovascular risk factors in patients with TSH level between 5 and 10 μ IU/L.

9. KAYNAKLAR

1. Cooper DS. Clinical practice subclinical hypothyroidism. *N Eng J Med*. 2001 Jul 26; 345(4): 260- 5.
2. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*. 2000 Feb 28;160(4):526-34.
3. Vinzio S, Trinb A, Schlienger JC, et al. Cardiac consequences of subclinical dysthyroidism. *Presse Med*. 2005; 34:1161-4.
4. Yıldırımkaaya M, Ozata M, Yılmaz K, et al. Lipoprotein a concentration in subclinical hypothyroidism before and after levothyroxine therapy. *Endocr J*. 1996 Dec; 43(6): 731-6.
5. Efstathiadou Z, Bitsis S, Milionis HJ, et al. Lipid profile in subclinical hypothyroidism: Is L-Thyroxine substitution beneficial? *Eur J Endocrinol*. 2001 Dec; 145(6): 705-10.
6. Meier C, Staub JJ, Roth JB, et al. TSH controlled L-Thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: A double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Oct; 86(10): 4860-60.
7. Caraccio N, Ferrannini E, Monzani F. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Apr; 87(4): 1533-8.
8. Ganotakis ES, Mandalaki K, Tampalaki M, et al. Subclinical hypothyroidism and lipid abnormalities in older women attending a vascular disease prevention clinic: Effect of thyroid replacement therapy. *Angiology*. 2003 Sep-Oct; 54(5): 569-76.
9. Caparevic Z, Bojkovic G, Stojanovic D, et al. Dislipidemia and subclinical hypothyroidism. *Med Pregl*. 2003 May-Jun;56(5-6): 276-80.
10. Ineck BA. Effects of subclinical hypothyroidism and its treatment on serum lipids. *Ann Pharmacother*. 2003 May; 37(5): 725-30..
11. Serter R, Demirbaş B, Korukluoğlu B, et al. The effect of L thyroxine replacement therapy on lipid based cardiovascular risk in subclinical hypothyroidism. *Endocrinol Invest*. 2004 Nov;27(10):897-903.
12. Cantürk Z, Çetinarslan B, Tarkun I, et al. Lipid profile and lipoprotein (a) as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Endocr Res*. 2003 Aug;29(3):307-16.
13. Tundbridge WMG, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: The Wickam Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1977 Dec; 7(6): 481-93.

14. Geul KW, Van Sluisveld IL, Grobbee DE, et al. The importance of thyroid microsomal antibodies in the development of elevated serum TSH in middle-aged women: Association with serum lipids. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993 Sep; 39(3):275-80.
15. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, et al. Circulating lipids and minor abnormalities of thyroid function. *Clin. Endocrinol (Oxf)*. 1992 Nov; 37(5): 411-4.
16. Tzotzas T, Krassas GE, Kostantinidis T, et al. Changes in lipoprotein(a) levels in overt and subclinical hypothyroidism before and during treatment. *Thyroid*. 2000 Sep; 10(9): 803-8.
17. Merchante-Alfaro AA, Civera-Andres M, Atienzar-Herraez N, et al. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile in patients with mild subclinical hypothyroidism. *Med. Clin (Barc)*. 2006 Feb 25; 126(7): 246-9.
18. Şengül E, Çetinarslan B, Tarkun I, et al. Homocysteine concentrations in subclinical hypothyroidism. *Endocr Res*. 2004 Aug; 30(3): 351-9.
19. Tuzcu A, Bahçeci M, Gökalp D, et al. Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high sensitive c-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia. *Endocr J*. 2005 Feb; 52(1): 89-94.
20. Cantürk Z, Çetinarslan B, Tarkun I, et al. Hemostatic system as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2003 Oct; 13(10): 971-7.
21. Lee WY, Suh JY, Rhee EJ, et al. Plasma CRP, apolipoprotein A-1, apolipoprotein B and Lp a levels according to thyroid function status. *Arch Med Res*. 2004 Nov-Dec; 35(6): 540-5.
22. Aldasouqi S, Nkansa-dwamena D, Bokhari S, et al. Is subclinical hypothyroidism associated with hyperhomocysteinemia? *Endocr Pract*. 2004 Sep-Oct; 10(5): 399-403.
23. Deicher R, Vierhapper H. Homocysteine: a risk factor for cardiovascular disease in subclinical hypothyroidism? *Thyroid*. 2002 Aug; 12(8): 733-6.
24. Lindeman RD, Romero LJ, Schade DS, et al. 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.
25. Erem C. Blood coagulation, fibrinolytic activity and lipid profile in subclinical thyroid disease: Subclinical hyperthyroidism increases plasma factor 10 activity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Mar; 64(3):323-9.
26. Guldiken S, Demir M, Turgut B, et al. Global fibrinolytic capacity in patients with subclinical hypothyroidism. *Endocr J*. 2005 Jun; 52(3): 363-7.

27. 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.
28. Monzani F, Caraccio N, Kozakowa M, et al. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima media thickness in hypothyroidism: a double blind, placebo controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 May; 89(5): 2099-1063.
29. Brenta G, Mutti LA, Shinitman M, et al. Assessment of left ventricular diastolic by radionuclide ventriculography at rest and exercise in subclinical hypothyroidism, and its response to L Thyroxine therapy. *Am J Cardiol.* 2003 Jun 1; 91(11):1327-30.
30. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, et al. Subclinical hypothyroidism and cardiac function. *Thyroid.* 2002 Jun; 12(6): 505-10.
31. Chu JW, Crapo LM. Clinical perspective: The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Oct; 86(10): 4591-9.
32. Haddow JE, Palomaki GE, Alan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med.* 1999 Aug 19; 341(8): 549-55.
33. Fatourechi V. Subclinical hypothyroidism: How should it be managed? *Treat Endocrinol.* 2002; 1(4): 211-6.
34. Lerch M, Meier C, Staub JJ. Is there a need for treatment in subclinical hypo and hyperthyroidism. *Ther Umsch.* 1999 Jul; 56(7): 369-73.
35. 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.
36. 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.
37. Vanderpump MP, Tunbridge WM. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002 Oct; 12(10): 839-47.
38. Koloğlu Endokrinoloji (MN Medikal ve Nobel 2005 2. baskı). Subklinik hipotiroidi. Sayfa: 217.
39. 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.
40. 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.

41. Rosenthal MJ, Hunt WC, Garry PJ, et al. Thyroid failure in the elderly: Microsomal antibodies as discriminant for therapy. *JAMA* 1987 Jul 10; 258(2): 209-13.
42. 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.
43. Bastenie PA, Vanhaelst L, Neve P. Coronary artery disease in hypothyroidism: observation in preclinical myxoedema. *Lancet* 1967 Dec 9; 2(7528): 1221-2.
44. Bastenie PA, Vanhaelst L, Bonnyns M, et al. Preclinical hypothyroidism: a risk factor for coronary heart disease. *Lancet* 1971 Jan 30; 1(7692): 203-4.
45. Fowler PBS, Swale J, Andrews H. Hypercholesterolemia in borderline hypothyroidism: stage of premyxoedema. *Lancet* 1970 Sep 5; 2(7671): 488-91.
46. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk faktor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: The Rotterdam Study. *Ann intern Med.* 2000; 132: 270-8.
47. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The development of iskemik heart disease in relation to autoimmune thyroid disease in a 20 year folow-up study of an English community. *Thyroid* 1996; 6: 155-60.
48. İmauzimi M, Akahoshi M, Ishimaru S, et al. Risk for İskemik heart disease and all cause mortality in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:3365-70.
49. Gussekloo J, Van Exel E, De Craen AJ, et al. Thyroid status, disability and cognitive function and survival in old age . *JAMA* 2004; 292: 2591-9.
50. Palmieri EA, Fazio S, Lombardi G, et al. Subclinical hypothyroidism and kardiovasküler risk: a reason to treat. *Treat Endocrinol.* 2004; 3(4): 233-44.
51. Gimbrone MA Jr. Vascular endothelium, hemodynamic forces and atherosclerosis. *Am J. Pathol* 1999; 155: 1-5
52. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. *Nature* 1993; 362: 801-809.
53. Koing W. Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation. *Eur Heart J.* 1999 (supp T): T19-T26.
54. Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) 2001 Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001 May 16; 285(19): 2508-9.
55. Maher VNG, Brown BG, Marcovina SM, et al. Effects of lowering elevated LDL cholesterol on the kardiovasküler risk of lipoprotein(a). *JAMA* 1995 Dec 13; 274(22): 1771-4.

56. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Eng J Med.* 1999 Aug 12; 341(7): 498-511.
57. 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.
58. Harper Biyokimya, Nobel Tıp Kitabevleri, 25. baskı. Plazma proteinleri, sayfa 755.
59. MA Manual of laboratory and diagnostic tests, Lippincott, Fifth edition. Fibrinogen, page 139.
60. 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.
61. Kannel WB. Overview of hemostatic factors involved In atherosclerotic cardiovascular disease. *Lipids* 2005 Dec; 40(12): 1215-20.
62. Selhub J, Miller JW. The pathogenesis of homocysteinemia. *Am J Clin Nutr.* 1992; 55: 131-138.
63. Champe PC, Harvey RA. Lipid metabolism. Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry, 2. ed. Philadelphia JB Lippincott Company 1994: 248.
64. Chauveau P, Chadeaux B. Hyperhomocysteinemia, a risk factor for arteriosclerosis in chronic uremic patients. *Kidney Int.* 1993; 43: S: 72-77.
65. Duell PB, Malinow MR. Homocysteine: an important risk factor for atherosclerotic vascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 1997; 8: 28-3.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87(suppl II): 56-65.

71. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ul-trasound imaging. *Circulation* 1986; 74: 1399-1406.
72. O'Leary DH, Polak JF. Intima-Media Thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol.* 2002; 90(suppl): 18L-21L.
73. Mukherjee D. Carotid artery intimal medial thickness: Indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. *Am Heart J.* 2002; 144: 753-9.
74. Mayet J. Is carotid artery intima media thickening a reliable marker of early atherosclerosis? *J Cardiovasc Risk* 2002; 9: 77-81.
75. Jadhav UM. Carotid intima media thickness as independent predictor of coronary artery disease. *Indian Heart J.* 2001; 53: 458-62.
76. Sinha AK, Eigenbrodt M, Mehta JL. Does carotid intima media thickness indicate coronary atherosclerosis? *Curr Opin Cardiol.* 2002; 17: 526-30.
77. 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.
78. 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.
79. Hennerici M, Mearns S. Ultrasound imaging of early Atherosclerosis. Touboul PJ, Hennerici M, editors. *Intima-Media Thickness, Drugs and Stroke.* 1st edition. 2002. p. 83-89.
80. Fathi R, Marwick TH. Noninvasive tests of vascular function and structure: why and how to perform them. *Am Heart J.* 2001; 141: 694-703.
81. Rothwell PM. The Interrelation between carotid, femoral and coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2001; 22: 11-4.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. Arinzon Z, Zuta A, Eisakh A, et al. Evaluation response and effectiveness of thyroid hormone replacement treatment on lipid profile and function in elderly patients with subclinical hypothyroidism. *Arch Gerontol Geriatr.* 2006 Apr 16.
 87. Fadeyev VV, Sytch J, Kalashnikov V, et al. Levothyroxine replacement therapy in patients with subclinical hypothyroidism and coronary artery disease. *Endocr Pract.* 2006 Jan-Feb; 12(1): 5-17.
 88. Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, et al. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002 May; 12(5): 421-5).
 89. Luboshitzky R, Herer P. Cardiovascular risk factors in middle aged women with subclinical hypothyroidism. *Neuro Endocrinol Lett.* 2004 Aug; 25(4): 262-6).
 90. Faber J, Petersen L, Wiinberg N, et al. Hemodynamic changes after levothyroxine treatment in subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002 Apr; 12(4): 319-24).
 91. Kaya A, Kısakol G, Uluer B. Klinik ve subklinik hipotiroidide tedavi öncesi ve sonu kan lipid düzeyleri. *Endokrinolojide Yönelişler Şubat 2004*; 13 (1) 6-9.
 92. Perez A, Cubero JM, Sucunza N, et al. Emerging cardiovascular risk factors in subclinical hypothyroidism: lack of change after restoration of euthyroidism. *Metabolism.* 2005 Apr; 54(4): 559.
 93. Hueston WJ, King DE, Geesey ME. Serum biomarkers for cardiovascular inflammation in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Nov; 63(5): 582-7.
 94. Christ-Crain M, Meier C, Guglielmetti M, et al. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: Cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis* 2003 Feb; 166 (2) 379-86.
 95. Ozcan O, Çakir E, Yaman H, et al. The effects of thyroxine replacement on the levels of serum asymmetric dimethylarginine (ADMA) and other biochemical cardiovascular risk markers in patients with subclinical hypothyroidism. *Clin endocrinol(Oxf).* 2005 Aug;63(2): 203-6.
 96. Ettinger WH, Wahl PW, Kuller LH, et al. For the CHS Collaborative Research Group. Lipoprotein lipids in old people. Results from Cardiovascular Health Study. *Circulation* 1992; 86: 858-869.