

T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

İSTANBUL EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

2.DAHİLİYE KLİNİĞİ

Şef: Dr.Mecdi Hikmet ERGÜNEY

**SUBKLİNİK HİPOTİROİDİZM'DE  
OKSİDATİF STRES,PARAOKSONAZ,ARİLESTERAZ  
AKTİVİTELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr.Egemen CEBECİ**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2010

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	2
KISALTMALARIN DİZİNİ.....	4
TABLolarIN DİZİNİ.....	6
ŞEKİLLERİN DİZİNİ.....	7
GİRİŞ VE AMAÇ.....	8
GENEL BİLGİLER.....	10
MATERYAL VE METOD.....	39
BULGULAR.....	43
TARTIŞMA.....	47
ÖZET.....	52
KAYNAKLAR.....	54

## ÖNSÖZ

Asistanı olduğum için kendimi çok şanslı hissettiğim, engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım bilimsel ve manevi desteğini gördüğüm, bundan sonra da bana her zaman destek olacağını bildiğim değerli hocam ve klinik şefim Dr.Mecdi Hikmet Ergüney'e,

Uzmanlık eğitim süremce beni her zaman destekleyen ve bilgilerinden her zaman faydalandığım eski şef yardımcımız ve şuan da 3.Dahiliye klinik şefi olan Dr.Mehmet Emin Pişkinpaşa'ya, servis uzmanlarımız Dr.Doğan Orhan'a, Dr.Metin A. Telli'ye, Dr.Mehmet Yılmaz'a, Dr.Mehmet Tarık Akber'e, Dr.Nesrin Ünalın'a, Dr.Selen Yurdakul'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgilerinden faydalandığım değerli 1.Dahiliye klinik şefi Dr.A. Cüneyt Müderrisoğlu'na, 4.Dahiliye klinik şefi Dr.Fusun Erdenen'e, 5.Dahiliye klinik şefi Dr.Esma G. Altunoğlu'na ve 6.Dahiliye klinik şefi Dr.Fettah Sametoğlu'na teşekkür ederim.

Berber çalıştığım asistan arkadaşlarımdan tezimde büyük emeği geçen Dr.Fatma Alibaz Öner'e teşekkür ederim.Asistanlık sürem boyunca birlikte çalıştığım Dr.Kezban Nur Pilancı'ya, Dr.Müzeyyen Beydoğan'a, Dr.Zeynep Gürbüz'e, Dr.Yusuf Coşkun'a, Dr.Veysi Çeri'ye, Dr.Ceyda Beray'a, Dr.Hüseyin Taşkırın'a, Dr.Mehmet Uçucu'ya, Dr.Rahşan Gül Apaydın'a, Dr.Gürhan Şişman'a, Dr.Gize Acar Erdoğan'a, Dr.Nurcan Özbaş'a, Dr.Osman Özdoğan'a, Dr.Süleyman Can'a, Dr.Serap Çelik'e, Dr.Mustafa Duran'a, Dr.Özlem Kaplan'a, Dr.Özlem Demir'e, Dr.Fahri Akgül'e, Dr.Pınar Saner'e, Dr.Selçuk Ergen'e ve birlikte çalıştığım bütün diğer asistan arkadaşlara ve uzmanlarımıza teşekkür ederim.

Tez çalışmamda büyük emekleri olan biyokimya asistanı Murat Usta'ya, kardiyolog Dr.Ender Öner'e ve Dr.Ekrem Cengiz Seyhan'a teşekkür ederim.

2.İç hastalıkları Kliniği hemşire ve tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimde büyük katkıları olan hastanemiz Biyokimya klinik şefi Dr.Güvenç Güvenen'e, Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon hastalıkları klinik şefi Dr.Muzaffer Fincancı'ya,

Kartal Koşuyolu Kardiyoloji hastanesinden Doç.Dr.Cevat Kıırma'ya, Yedikule Göğüs Hastalıkları başhekimini ve 7.klinik şefi Doç.Dr.Sedat Altın'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Hastanemize ve eğitimimize katkılarından dolayı başhekimiz Dr.Özgür Yiğit'e teşekkür ederim.

Bana her zaman destek olan eşim Burcu Cebeci ve tüm aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Egemen Cebeci



## KISALTMALAR

- 1.TSH : Tiroid Stimulan Hormon
- 2.T<sub>3</sub> : Triiodotironin
- 3.T<sub>4</sub> : Tiroksin
- 4.sT<sub>3</sub> : Serbest Triiodotironin
- 5.sT<sub>4</sub> : Serbest Tiroksin
- 6.TRH : Tirotropin Salgılatıcı Hormon
- 7.PON : Paraoksonaz
- 8.ARE : Arilesteraz
- 9.TAK : Total Antioksidan Kapasite
- 10.TOS : Total Oksidan Seviye
- 11.OSI : Oksidatif Stres İndeksi
- 12.LDL : Düşük Molekül Ağırlıklı Lipoprotein
- 13.HDL : Yüksek Molekül Ağırlıklı Lipoprotein
- 14.BMİ : Vücut Kitle İndeksi
- 15.Apo A-1 : Apolipoprotein A-1
- 16.Apo J : Apolipoprotein J
- 17.rT<sub>3</sub> : Revers Triiodotironin
- 18.TBG : Tiroksin Bağlayıcı Globulin
- 19.m-RNA : Haberci Ribonükleik Asit
- 20.Na : Sodyum
- 21.K : Potasyum
- 22.ATP : Adenozin Trifosfat
- 23.GTP : Guanozin Trifosfat
- 24.Anti TPO : Antitiroid Peroksidaz
- 25.Anti TG : Anti Tiroglobulin
- 26.ACTH : Adreno Kortikotropik Hormon
- 27.NCEP : Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
- 28.VLDL : Çok Düşük Molekül Ağırlıklı Lipoprotein
- 29.CRP : C Reaktif Protein

- 30.M : Metionin  
31.L : Lösin  
32.PAF-AH : Trombosit Aktive Edici Faktör Asetil Hidrolaz  
33.Cu : Bakır  
34.Ca : Kalsiyum  
35.TBARS : Thiobarbütirik Asid Reaktif Maddeleri  
36.SKH : Subklinik Hipotiroidi  
37.HOMA : Homeostasis Model Assessment  
38.LCAT : Lesitin Kolesterol Açil Transferaz



## **TABLolar**

Tablo 1: Subklinik hipotiroidinin ayırıcı tanısına giren durumlar

Tablo 2: Serum TSH seviyesini yükselten nedenler

Tablo 3: Subklinik hipotiroidinin klinik hipotiroidiye ilerlemesine neden olan faktörler

Tablo 4: Aterosklerozun belirlenmiş risk faktörleri

Tablo 5: Subklinik hipotiroidi ve sağlıklı kontrol grubunun değerlendirilmesi

## ŞEKİLLER

Şekil 1: PON1 proteininin üç boyutlu yapısı

Şekil 2: İnsan serum Paraoksonaz enziminin yapısı

Şekil 3: Paraoksonazın Paroksonu hidrolizi

Şekil 4: Paraoksonazın Fenil Asetatı hidrolizi

Şekil 5: PON1'in modülasyonu

Şekil 6: Hücre membranında bulunan PON1'in HDL'ye transferi

Şekil 7: Çalışma grubumuza ait dermografik bilgiler

Şekil 8: Çalışmamızdaki subklinik hipotiroidili ve sağlıklı olguların tiroid fonksiyon testlerinin karşılaştırılması

Şekil 9: Subklinik hipotiroidi(SKH) ve sağlıklı kontrol grubunun lipid profilinin değerlendirilmesi

Şekil 10: Subklinik hipotiroidi ve sağlıklı olguların PON, ARE, TAK, TOS ve OSİ değerlerinin karşılaştırılması



## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Subklinik hipotiroidi en sık görülen tiroid fonksiyon bozukluğu olup temel olarak serbest triiodotironin(sT<sub>3</sub>), serbest tiroksin(sT<sub>4</sub>) değerleri normal sınırdaki iken tiroid stimulan hormon(TSH) düzeylerinin yüksek olması olarak tanımlanabilir.

Teorik olarak asemptomatik olduğu ifade edilen hastaların %30'unda tiroid hormon yetersizliğini düşündürecek bulgular olabilir. Hastalardaki en belirgin şikayetler; cilt kuruması, hafızada zayıflama, düşünce zayıflaması, kas güçsüzlüğü, halsizlik, kas krampları, gözlerde şişlik, soğuk intoleransı, kabızlık ve seste kalınlaşma olarak tespit edilmiştir.(1,2) Tedavi konusunda ise henüz kesin görüşler mevcut değildir.

Tiroid hormonu kardiyovasküler sistemi çeşitli yönlerden etkilemektedir. Subklinik hipotiroidi sol ventrikül diastolik fonksiyon bozukluğu, eforla sistolik disfonksiyon, artmış ateroskleroz ve myokard infarktüs riskiyle beraberdir. Subklinik hipotiroidizmlili hastalarda ateroskleroz oluşum mekanizması lipid anomaliliklerine bağlanabilir(32,49,57,58).

Tiroid hastalıklarında serumda lipid ve lipoprotein konsantrasyonları sıklıkla değişiklik gösterir. Okside düşük molekül ağırlıklı lipoprotein(LDL) normal hasta popülasyonuna göre bu hastalarda daha yüksek, yüksek molekül ağırlıklı lipoprotein(HDL) seviyeleri daha düşüktür(32,49,57,58). HDL düşük yoğunluktaki lipoprotein LDL'deki oksidatif değişimleri önler. HDL yapısında bulunan ve antioksidan bir enzim olan paraoksonaz 1(PON1)'in LDL oksidasyonunu önleyerek HDL'nin koruyucu etkisine katkıda bulunduğu bildirilmektedir(83,93). PON1, HDL'nin apolipoprotein A-1(apoA-1) ve apolipoprotein J(apoJ) proteinleriyle ilişkilidir (84). ApoA-1,HDL'nin yapısal proteinidir ve PON1'in N-terminali ile HDL fosforillerine bağlanmasını stabilize eder. Normal HDL seviyelerine rağmen düşük PON1 serum aktivitesinin, HDL'nin LDL'yi oksidasyondan koruyucu etkisinin azalmasına, böylece ateroskleroz insidansının artmasına yol açacağı öne sürülmüştür. Paraoksonaz 1(PON1), hem arilesteraz(ARE) hem de paraoksonaz(PON) aktivitesine sahip bir ester hidrolazdır(78). Fizyolojik substrat(lar)'ı henüz tanımlanamayan PON, insektisit ve sinir gazı yapımında yaygın olarak kullanılan organofosfat bileşiklerinin hidrolizini katalizlediğinden; in vivo ksenobiyotik metabolizması ve toksikolojik çalışmalar için büyük önem taşımaktadır.

Diğer taraftan, plazmada yüksek dansiteli lipoprotein(HDL) yapısında bulunduğu belirlendikten sonra; PON'un fizyolojik fonksiyonlarına yönelik çalışmalar giderek artmaktadır. Günümüzde PON'un kardiyovasküler fizyolojideki yeri, lipid ve lipoprotein metabolizmasıyla ilişkisi, potansiyel antiaterojenik etkisi ve peroksidatif hasara karşı antioksidan özellikleri, yoğun bir şekilde araştırılmakta ve gün geçtikçe daha da önem kazanmaktadır.

Bizim amacımız subklinik hipotiroidili hastalarda serum paraoksonaz ve arilesteraz aktivitelerini değerlendirmek, ayrıca PON/ARE aktivitesi ile oksidatif stres arasında ilişki olup olmadığını araştırmak için serum total antioksidan durumu ve total oksidatif durumuda araştırmaktır. Ayrıca PON/ARE aktivitesi ve total antioksidan durumun subklinik hipotiroidili hastalarda ateroskleroz gelişimine katkısı olup olmadığını araştırmak amaçlanmıştır.

## 2.GENEL BİLGİLER

Tiroid glandı başlıca tiroksin (T<sub>4</sub>) ve triiodotironin (T<sub>3</sub>) hormonlarını salgılayarak organizmada çeşitli metabolik olaylara aracılık eder. Tiroid hastalıkları tiroid hormonlarının salgılanma bozuklukları veya tiroid dokusunun büyümesi ya da her ikisinin birlikte bulunması ile kendini gösterebilir. Yetersiz salgılanması hipotiroidizm veya miksödem; aşırı salgılanması hipertiroidizm veya tirotoksikoz denilen ve tipik bulgular gösteren hastalıklar meydana getirir.

Hipotalamustan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) ve hipofiz bezinden de tiroid stimulan hormon (TSH) salgılanması tiroid bezi fonksiyonlarının düzenlenmesinde ilk basamakları oluştururlar. Tiroid bezinin yapısını ve fonksiyonunu ayarlayan başlıca düzenleyici TSH'dır<sup>(3)</sup>.

### **TSH (Tiroid Stimulan Hormon)**

Hipofiz bezinin anterior lobundan tiroid hücrelerinden salgılanır. Bu salgılanma hipotalamusta supraoptik ve supraventriküler nöronlarda yapılan TRH uyarısıyla oluşur. TSH glikoprotein yapısında olup iki subunit içerir; alfa ve beta.<sup>(4)</sup> Serum TSH konsantrasyonu ölçümleri hipotiroidizm ve tirotoksikozun teşhis ve tedavi yönteminde değerlidir. Şimdi immünometrik tahlil teknolojisi kullanılarak serum TSH'nın alt ve üst limitlerini tanımlamak mümkündür. Bundan dolayı tiroid bezi işlevi yetersiz olduğu zaman ve hormon sentezi aşırı olduğu zaman her ikisini de rahatlıkla tespit eder. İmmunometrik TSH tayini çok spesifik ve sensitiftir ve radioimmunasseyden daha hızlıdır. Serum TSH konsantrasyonunun normal alanı farklı laboratuarlarda değişmektedir. Referans hazırlama ve kullanılan metodlara bağlı olarak en çoğunlukla 0.5 ile 5 mU/L arasındadır.<sup>(5,6)</sup>

TSH düzeyinin klinik anlamları;

- 1.Artan TSH düzeyleri
  - a. Primer hipotiroidizm
  - b.Tritropin üreten tümörler
  - c.Tirotoksikozis

## 2.Azalan TSH düzeyleri

### a.Hipertiroidizm

### b.Sekonder veya tersiyer hipotiroidizm

Birbiri üzerine etkileyen faktörler;

- 1.Neonatal kord kanında normal olarak değerler yüksektir. Yenidoğanlarda 2 ila 3. aylar üzerinde normalleşen TSH hipersekresyonu vardır. TSH düzeyi yaşamın 14. ayında normale döner.
- 2.T<sub>3</sub>, aspirin, heparin ve kortikosteroidlerle tedavi esnasında değerler baskılanır.
- 3.Lityum,potasyum iodide ve TSH injeksiyonu ile tedavi esnasında değerleri anormal olarak artırırlar.
- 4.Test öncesi son hafta içerisinde radyoizotopların verilmesidir.

### **Total T<sub>4</sub> ve T<sub>3</sub>**

Tiroksin (T<sub>4</sub>) tiroid tarafından salgılanan asıl hormondur. Periferde monodeiodinasyonla, metabolik olarak aktif hormon olan triiodotironine (T<sub>3</sub>) ve inaktif bir metabolit olan revers T<sub>3</sub>'e (rT<sub>3</sub>) dönüşür. Serumdaki bütün T<sub>4</sub> tiroid bezinden salgılanırken, T<sub>3</sub>'ün yalnızca %20'si tiroid bezinden salgılanır. Dolaşımdaki T<sub>3</sub>'ün %80'i karaciğer, böbrek ve diğer organlarda T<sub>4</sub>'ün monodeiodinasyonu ile oluşur. T<sub>4</sub>'ün %99,97'si plazma proteinlerine, tiroksin bağlayan globulin(%60-75), prealbumin(%15-30) ve albumin(%10)'e bağlanırken, T<sub>3</sub>'ün %99,7'si serum proteinlerine bağlanır. Tiroksin bağlayıcı globulin(TBG): %75'den fazla, albumin %25'den az) Serum bağlayıcı proteinlerinde patoloji olduğu zaman, T<sub>4</sub> ve T<sub>3</sub> düzeyleri serbest hormon düzeyleriyle paralellik göstermezler ve tiroid durumunu yansıtmazlar. TGB yüksekse T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> yüksek bulunur. Hamilelikte veya oral kontraseptif kullanımında, karaciğerde TBG üretimi arttığı için T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> düzeyleri yüksek bulunur. Bazı ilaçlar(difenilhidanton gibi) T<sub>4</sub>'ün TGB'ne bağlanmasını kompetatif inhibisyonla engellerken, salisilatlarda prealbumine bağlanmasını engeller(4,7).

Total serum T<sub>4</sub> ve total serum T<sub>3</sub> biyolojik olarak proteine bağlı inaktif hormonlardır. Biyolojik olarak aktif olan ve tiroid durumunu yansıtan kısım serbest T<sub>4</sub> ve serbest T<sub>3</sub>'dür(4,7).

Klinik hipotiroidide T<sub>4</sub> ve T<sub>3</sub> düşük seviyelerdedir. Subklinik hipotiroidide, T<sub>4</sub> ve T<sub>3</sub> genellikle normalin alt sınırındadır, fakat T<sub>3</sub> normal seviyelerde olabilir. Bu nedenle; hipotiroidi tanısında T<sub>4</sub> daha önemlidir. Özet olarak; düşük T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> seviyeleri hipotiroidi için karakteristik olmasına rağmen, düşük bağlayıcı protein seviyelerinde ve sistemik hastalıklarda da görülebilir(7). Bu nedenle laboratuvar değerlendirmede yetersiz kalabilirler.

### **Serbest T<sub>4</sub> ve Serbest T<sub>3</sub>**

sT<sub>4</sub>, TSH salgılanmasının asıl belirleyicisidir. Genel olarak, proteine bağlı olmayan sT<sub>4</sub> hücrelere girer, T<sub>3</sub>'e dönüşebilir, reseptörlere bağlanır ve çeşitli endokrinolojik ve metabolik etkilerini gösterir. sT<sub>4</sub> kişinin gerçek tiroid durumunu T<sub>4</sub>'den çok daha iyi bir şekilde yansıtır ve tiroid bağlayıcı protein bozukluklarından, ilaçlardan (heparin hariç) etkilenmez. sT<sub>4</sub> biyolojik olarak daha inaktif hormon olmasına rağmen, genel tiroid durumunu sT<sub>3</sub>'den daha iyi yansıtır. sT<sub>4</sub> seviyelerindeki küçük değişimler bile TSH salınımını önemli ölçüde etkiler(8,9).

T<sub>4</sub> ve T<sub>3</sub> değerlerinin klinik anlamları

1. Artan T<sub>4</sub> değerleri ;

- a) Hipertiroidizm
- b) TBG'yi arttıran klinik durumlar
- c) Tirotoksikozis factitia
- d) Akut tiroiditis
- e) Hepatit, karaciğer hastalığı
- f) Neonataller
- g) L-Tiroksin tedavisi

2. Azalan T<sub>4</sub> değerleri ;

- a) Hipotiroidizm
- b) TBG'yi azaltan hastalıklar
- c) Hipoproteinemiler
- d) Triiodotironin tedavisi

Birbiri üzerine etkileyen faktörler

- a)İkinci veya üçüncü ay veya artan östrojen üretiminin sonucu olarak gebelik esnasında total tiroksin düzeyleri artar.
- b)İlaçların kullanımı ile östrojenler, antikonvülzanlar, eroin ve metadon değerleri azaltır.
- c) X-Ray'lar için ve diagnostik prosedürleri için kontrast radyoopak madde kullanımı sonuçları etkileyecektir.
- d)Salisilatlar ve antikoagülan ilaçlar değerleri arttırır.

3.Artan T<sub>3</sub> değerleri ;

- a)Hipertiroidizm
- b)T<sub>3</sub> Tirotoksikozis
- c)Akut tiroidit
- d)TBG'yi arttıran klinik durumlar
- e)Triiodotironin tedavisi

4.Azalan T<sub>3</sub> değerleri ;

- a)Hipotiroidizm
- b)Açlık,beslenme bozuklukları,akut ve kronik hastalıklar

Birbiri üzerine etkileyen faktörler

- a)Gebelik ve ilaçların kullanımı, örneğin östrojen ve antikonvülzanlar, metadon ve eroin
- b)Anabolik steroidler, androjenler, salisilatların geniş dozları ve fenitoin değerleri azaltır.

T<sub>3</sub> hedef hücrelerde tiroid reseptörlerine T<sub>4</sub>'e oranla 10 misli bir affiniteyle bağlandığından, molekülün daha güçlü olan metabolik aktif formudur. Dolaşımdaki T<sub>4</sub>'ün %80'i periferde T<sub>3</sub> veya reverse T<sub>3</sub>'e (rT<sub>3</sub>) dönüşür. Bu dönüşüm T<sub>3</sub> üretiminin büyük kısmından sorumludur. Propiltiourasil ve propanolol T<sub>4</sub>'ün T<sub>3</sub>'e dönüşümünü azaltır.

Tiroid hormon metabolizmasının diğer formları total deiyodinasyon ve deaminasyon veya dekarboksilasyon ile inaktivasyonu kapsarlar. Hepatik glukoronidasyon ve sulfasyon safraya ekstrete olan, böbreklerde deiyodinasyona uğrayan ve idrarla glukoronat konjugesi olarak ekstrete olan daha hidrofil bir molekülün ortaya çıkmasına neden olurlar.

Tiroid hormonları hedef hücre nükleusunda spesifik yüksek afiniteli reseptörlere bağlanırlar; T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>'ün affinitesinin yaklaşık olarak 10 misli bir afinite ile bağlanır.

Tiroid hormonlarının genel metabolik işlevi oksijen sarfiyatını arttırmaktır. T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub>'ün diğer bir temel etkisi genel protein sentezini arttırmak ve pozitif azot dengesine neden olmaktır. T<sub>3</sub>'ün çok yüksek konsantrasyonları,protein sentezini kısıtlar ve negatif azot dengesine yol açar(7).

Tiroid hormonlarının ancak serbest olan fonksiyonları hücre içine girebilirler. Triiodotironinin hücre içine girdiği ve nükleustaki reseptörüne bağlandığı gösterilmiştir. Reseptörüne bağlanan T<sub>3</sub> bazı proteinlerin yapımı için gerekli olan haberci ribonükleik asit(m-RNA) sentezini uyarır. Bunun sonucu olarak büyüme hormonu, alfa-gliserofosfat dehidrogenaz, membrana bağımlı Na-K ATPaz, vb.enzimler sayılabilir. Bu enzimler aracılığıyla karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmalarını etkileyen tiroid hormonları büyüme ve gelişmenin sağlanmasında çok önemli rol oynarlar.Vücudun ve beynin gelişmesinde tiroid hormonlarının varlığı zorunludur. Tiroid hormonlarının doğuştan yokluğu sonucu ortaya çıkan kretenizm vücut ve beynin gelişmesinde tiroid bezinin ne kadar etkili olduğunu ortaya koymaktadır(10).

### **Tiroid Hormonlarının Genel Etkileri**

Tiroid hormonlarının vücuttaki genel etkileri şu şekilde özetlenebilir(11).

- 1)Kalorijenik etki: Tiroid hormonu oksijen tüketimi ve ısı üretimini büyük olasılıkla Na-K ATPaz üzerinden arttırmaktadır.
- 2)Sempatik sinir sistemine etkisi: Hipertiroidili hastalarda hiperadrenerjik durumdaki hastalara benzer klinik semptomlar gözlenirken, hipotiroidinin semptomları ise azalmış sempatik tonusu düşündürür(12). Birçok araştırmacı hipertiroidide katekolaminlere karşı artmış, hipotiroidide ise azalmış duyarlılık olduğunu öne sürmektedir(13). Hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde tiroid hormonunun verilmesi beta adrenerjik reseptör ekspresyonunu artırır, dolayısıyla beta adrenerjik duyarlılıkta artar. Tiroid hormonu guanozin trifosfat(GTP) bağlayıcı protein(Gs) uyarıcı alt grubunun yapımını da artırır(14). Deneysel bazı modellerde tiroid hormonunun izole miyositlerde(15) ve tüm kalp preparatlarında beta adrenerjik reseptör uyarıya sebep olduğu gösterilmiştir.

- 3)Pulmoner etkiler: Solunum merkezinde hipoksi ve hiperkapniye karşı fizyolojik yanıtın devamlılığını sağlar.
- 4)Hematopoetik etkiler: Yüksek tiroid hormon konsantrasyonlarında artmış oksijen ihtiyacını karşılamak amacıyla eritropoez artar. Aynı koşullarda eritrosit 2-3 difosfogliserat miktarıda artar ve dokulara oksijen verilmesi kolaylaşır.
- 5)Gastrointestinal etkiler: Artmış hormon düzeylerinde motilite artarken, azalmış hormon düzeylerinin motilite üzerine etkisi tam tersidir.
- 6)Kemik metabolizmasına etkileri: Tiroid hormonları kemik rezorpsiyonu ve formasyonunu arttırdıklarından hipertiroidi durumunda osteopeni, hiperkalsemi ve hiperkalsiüri görülebilir.
- 7)Nöromusküler etkiler: Hipertiroidide kas dokusunda kayıp, hareketlerinde hızlanma olur. Fetal dönemde oluşan hipotiroidi, nörolojik sistemin gelişimi için tiroid hormonu gerekli olduğundan mental retardasyona yol açabilir.
- 8)Lipid ve karbonhidrat metabolizmasına etkiler: Hepatik glukoneogenez, glikojenolizis ve intestinal glukoz emilimi tiroid hormonları etkisi ile artar. Kolesterol sentezi ve degradasyonu artar, lipolizde artış olur.
- 9)Kardiyovasküler sistem üzerine etkiler: Hipotiroidili hastalara tiroid hormonu verilmesinin ilk etkilerinden biri periferik vasküler dirençte düşmedir(16). Bazı araştırmacılar tiroid hormonunun verilmesinin metabolik aktiviteyi ve oksijen kullanımını arttırmasının lokal vazodilatatör etkili maddelerin salınması ile oluştuğunu ve bunun vasküler direncin düşmesine yol açtığını öne sürmüşlerdir(17). Düşük vasküler direnç diyastolik kan basıncını azaltır ve kardiyak debiyi arttırır. Yüksek debi periferik oksijen sunumunu arttırarak, artmış bazal metabolizma hızını ve artmış oksijen tüketimini destekler. T<sub>3</sub> ayrıca total kan hacmini de arttırır. Bu durum sağ atrial basınçta ve kalbin ön yükünde artışa ve dolayısıyla kalbin debisinde yükselişe neden olur(18). T<sub>3</sub>'ün periferik direnç üzerine olan etkisinde rol oynayan bir diğer mekanizmada T<sub>3</sub>'ün düz kas hücrelerinde Na ve K girişini değiştirerek, düz kas kontraktilitesi ve vasküler tonusta azalmaya yol açması ve periferik direnci azaltması olarak ön görülmektedir(19). Hayvan deneylerinde, normal deneklere T<sub>3</sub> verilmesinden sonra kardiyak debi ve atım hacminin arttığı, periferik direncin de düştüğü gözlemlenmiştir(20). T<sub>3</sub>'ün koroner damarlar üzerindeki etkisi tam incelenmemişse de bir çalışmada koroner iskemi yaratılan köpeklerde, T<sub>3</sub> verilmesinden sonra koroner vasküler dirençte de azalma görüldüğü bildirilmiştir(11). Hipertiroidik hastalarda kalpte hipertrofi gözlenmektedir. Deneylerde T<sub>4</sub> verilisinin birinci haftasında hayvan kalbinde sol ventrikül boyutunda %135'e varan artışlar



bildirilmiştir(21). Hipotiroidili hastalarda da düşük kardiyak debi, azalmış atım hacmi, azalmış intravasküler hacim, artmış vasküler direnç, uzamış dolaşım zamanı ve uzamış diyastolik gevşeme zamanı gözlenir(17,22).

### **Tiroid Otoantikoları**

Anti-tiroid otoantikolar, antitiroid peroksidaz(anti-TPO), antitiroglobulin(Anti-Tg) ve TSH reseptör otoantikoları otoimmün tiroid hastalıklarının teşhisinde ve tedavisinin etkinliği değerlendirmede önemlidir. Kronik tiroiditi teşhiste üç anti-tiroid otoantikör arasında en sık görüleni anti-TPO otoantikörleridir(23). Subklinik hipotiroidi düşünülen özellikle Hashimoto tiroiditinde yüksek pozitifliği tedavi açısında karar verdirici olabilir.

## **HİPOTİROİDİZM**

Hipotiroidizm; tiroid bezinden tiroid hormonunun salınımının azalmasından kaynaklanan bir klinik durumdur(24).

Eksik tiroid hormon sekresyonu, tiroid yetmezliği(primer hipotiroidizm), hipofiz (sekonder hipotiroidizm) veya hipotalamik hastalıklar (tersiyer hipotiroidizm) nedeniyle olabilir(25).

Kretenizm; doğumdan itibaren başlayan ve entellektüel ve fiziksel gelişmede anormalliklere neden olan hipotiroidizm formudur.

### **İnsidans, Etyoloji ve Patogenez**

İnsidans coğrafi bölgelere göre değişmektedir. Amerika Birleşik Devletleri gibi yeterli iyod kaynağı olan bölgelerde % 0.8-1.0'dir, iyot eksikliği olan bölgelerde 10-20 kat daha fazla görülür(25).

## Nedenleri

### Primer Hipotiroidizm

- 1)Tiroid dokusunun azalması; dokunun otoimmün süreç tarafından yıkımı, örneğin; Hashimoto tiroiditi (atrofik ve guatrli formları), Graves hastalığının son evresinde oluşur.
- 2)Dokunun iatrojenik süreçler tarafından yıkımı; I 131 tedavisi, cerrahi (tiroidektomi), eksternal radyasyon
- 3)Dokunun infiltratif süreçler tarafından yıkımı; Amiloidoz, lenfoma, skleroderma gibi hastalıklar
- 4)Tiroid hormon biyosentezinde defektler; konjenital enzim defektleri, TSH reseptöründe konjenital defektler, iyod eksikliği veya fazlalığı, ilaç kaynaklı (thionamidler, lityum, sülfonamid vb.) interlökinler, tümör nekrotizan faktör vb.

### Sekonder ve Tersiyer Hipotiroidizm

- 1)Pituiter kaynaklı; panhipopütiarizm, örneğin; neoplazm, radyasyon, cerrahi, sheehan sendromunda.
- 2)İzole TSH eksikliği
- 3)Hipotalamik; konjenital, infeksiyon, sarkoidoz vb. granümatöz hastalıklar
- 4)Geçici hipotiroidizm; sessiz ve subakut tiroiditler, tiroksin tedavisinin kesilmesi
- 5)Tiroid hormonuna generalize rezistans

Hipotiroidizm olgularının %90-95'i primer hipotiroidizmdir. Erişkinde en sık hipotiroidizm nedeni otoimmün kaynaklıdır. Otoimmün kaynaklı hipotiroidizmde, tiroidperoksidaz, tiroglobulin, TSH reseptörüne karşı antikorlar gelişir. Anti-TPO ve anti-Tg antikorları otoimmünite markırlarıdır. Genelde hipotiroidi gelişmesiyle sonuçlanır. Tiroid hormon yapımını azaltabileceği gibi arttırabilir. Anti-tiroid antikorlarına ek olarak ,pankreas, adrenal, paratiroid ve gonadlardaki proteinlere karşı da otoantikorlar oluşabilir. Etkilenen hastalarda poliglandüler endokrin eksikliği durumları ortaya çıkar. Burada aile anamnezi önemlidir.

Otoimmün tiroid hastalığı; pernisiyöz anemi, Sistemik Lupus Eritamatosus, Romatoid Artrit, Sjögren sendromu, kronik hepatit, myastenia gravis gibi nonendokrin hastalıklarla artmış ilişki mevcuttur.

Hipotiroidizmde, TSH hipersekresyonu tiroide aşırı büyüme sonucu guatr oluşumuna neden olabilir. İyot fazlalığında, iyodun indüklediği tiroid hormon yapımındaki inhibisyon hipotiroidizme yol açar(Wolff-Chaikoff etkisi). Bu durum özellikle altta yatan tiroid hastalığı olanlarda ortaya çıkmaktadır. Fazla iyod deposu olduğunda tiroid iyod uptakeini azaltamaz, Wolff-Chaikoff etkisi oluşur ve guatrlı hipotiroidizme gider.

TSH beta subünitesinde mutasyon sonucu inaktif TSH oluşur ve bu da sekonder hipotiroidizme yol açar.

Hipotalamik hipotiroidizm, azalmış TRH sekresyonuna bağlı TSH sentezinde bozulma sonucunda ortaya çıkmaktadır. TRH uyarısı olmadan oluşan TSH normal glikolizasyon gösteremez, biyolojik aktivitede azalma vardır. Diğer bir hipotalamohipofizer nedende genellikle diğer hormon eksiklikleriyle beraber olan, sarkoidoz, histiositoz gibi granülatöz hastalıklar, bu bölgenin tümörleri, operasyonu ya da radyoterapisidir(24).

Azalan serum T4 düzeyi, hipotiroidizmin tüm çeşitlerinde ortaktır. Serum TSH primer hipotiroidizmde artmıştır, sekonder hipotiroidizmde normal veya azalmıştır. Serum kolesterol, kreatinin fosfokinaz ve laktat dehidrojenaz yükselebilir. Elektrokardiyografide bradikardi, düşük amplitüdümlü Q kompleksleri ve yassılaştan veya dönen T dalgaları görülebilir(25).

Hipotiroidizmden klinik olarak şüphelenildiğinde, önce serbest T<sub>4</sub> ve TSH'a bakılır. Hasta sT<sub>4</sub> ve TSH normal ise ötiroiddir. sT<sub>4</sub> azalmış ve TSH artmış ise bu primer hipotiroidizm için diagnostiktir. T<sub>3</sub> düzeyleri kullanışlı değildir, çünkü hafif hipotiroidide normal bulunur. sT<sub>4</sub> azalmış ve TSH normal veya azalmış ise sekonder veya tersiyer hipotiroidizmdir. Hastada sT<sub>4</sub> artmış ve TSH artmış ise tiroid hormon rezistansı vardır. Hipofizer hipotiroidizmle beraber sıklıkla hipofizer yetmezlik bulgularıda mevcuttur. Bu durum ACTH eksikliğinin neden olduğu sekonder adrenal yetmezliği belirlemede önemlidir. Böyle olduğunda kortizol replasmanına başlamadan tiroid hormon replasmanına başlanamaz.

Anti-tiroid antikörlerin varlığı Hashimoto hastalığı ile uyumludur ve hipotiroidizm gelişmesinde bir risk faktörüdür.

Hipotiroidizm erken fazlarında sT<sub>4</sub> ve T<sub>4</sub> normalin çok az altında T<sub>3</sub> normal ve TSH artmış bulunur. Bu duruma subklinik hipotiroidizm denir. Hastalar çok az belirti verir veya belirti yoktur.

Çünkü normal T<sub>3</sub> seviyeleri normal metabolik durumlarını sürdürmek için yeterlidir. Bunların çoğu daha sonra klinik hipotiroidizme girer. Hastimato hastalığında veya Graves hastalığında radyoaktif iyot tedavisi sonucunda subklinik hipotiroidi durumu sıklıkla gelişir.

## **SUBKLİNİK HİPOTİROİDİZM**

Serum tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyinin yüksek ve serum serbest tiroksin (sT<sub>4</sub>) düzeyinin normal olması durumunda subklinik hipotiroidi tanısı konulur. Subklinik hipotiroidi olgularında ya hiç klinik belirti yoktur veya çok az klinik belirti vardır. En sık görülen tiroid fonsiyon bozukluğu olan subklinik hipotiroidi hafif tiroid yetmezliği, kompanse hipotiroidi, azalmış tiroid rezervi, erken, latent, minimal semptomatik ve preklinik hipotiroidizm gibi terimler kullanılmıştır<sup>(26,27)</sup>. TSH salgılayan tümör, tiroid direnç sendromu dışında serum TSH düzeyinin artması tiroid hormon konsantrasyonunun dolaşımdaki yetersizliğini gösterir<sup>(28)</sup>. Subklinik hipotiroidi en sık görülen tiroid fonsiyon bozukluğudur<sup>(29)</sup>. Subklinik hipotiroidi pek çok toplum çalışmasında erişkin nüfustaki prevalansı %1-10 arasında bulunan yaygın bir bozukluktur<sup>(30,31)</sup>. Yaşlılarda yapılan çalışmalarda prevalansı %7-26 olarak bulunmuştur<sup>(31,32,33)</sup>. Whickam çalışmasında kadınlarda sıklığı %7,5 ve erkeklerde ise %2,8 olarak belirlenmiştir<sup>(30,34)</sup>. Yaşla birlikte sıklığın dramatik olarak arttığı 65 yaş üzeri kadınlarda ortalama %7,4'e yükseldiği, ancak daha ileri yaşlarda subklinik hipotiroidinin azaldığı ve 80 yaş üzeri kadınlarda %6,2'ye indiği belirtilmektedir<sup>(35,36)</sup>.

Subklinik hipotiroidi en az beş durumda bulunabilir.

- 1)Hafif, tanımlanmamış tiroid yetmezliği
- 2)Yeterince tedavi edilememiş klinik hipotiroidi

- 3) Fazla tedavi almış aşikar hipertiroidi
- 4) Tiroid aksındaki geçici bozukluklar
- 5) Ötiroid varyantlar<sup>(37,38)</sup>

Tiroid yetersizliği dört evreye ayrılabilir ;

Evre a: En erken evre olup sT4 normal ve TRH'ya abartılı yüksek cevap veren normalin üst sınırında TSH ile karakterizedir.

Evre b: TSH'nin 5-10 mIU/ml arasındaki hafif yükseklikler

Evre c: TSH'nin 10 mIU/ml üzerinde olduğu tiroid yetersizliğinin devam ederek ilerlediği evredir.

Evre d: TSH 10 mIU/ml üzerine yükseldiği aşikar hipotiroidinin geliştiği dönemdir.

Tespit edilen subklinik hipotiroidilerin %55-85'i evre b'de hafif yüksek TSH(5-10 mIU/ml) değerine sahiptir<sup>(39)</sup>.

Tablo-1 Subklinik hipotiroidinin ayırıcı tanısına giren durumlar

1) Hafif asemptomatik tiroid yetmezliği	-Kronik otoimmün tiroidit -Boyun bölgesine eksternal radyoterapi -Diğer nedenler
2) Ötiroid varyantlar	-TSH referans aralığı dışında kalan %2,5'lik sağlıklı toplum
3) Geçici TSH yüksekliği	-Tiroid dışı nedenler(Ötiroid hasta sendromu) -Amiodaron, lityum ve iyotlu maddelerle karşılaşma -Antidopaminerjik ajanların kullanılması -Postpartum ve lenfositik tiroidit -De Quervain tiroiditi -Pulsatil sirkadian TSH sekresyonu
4) Yetersiz tedavi edilmiş klinik hipotiroidi	-L-tiroksin tedavisinin yetersiz kalması

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

Tiroid otoantikörlerinin varlığı subklinik hipotiroidi gelişimi için oldukça önemli bir göstergedir(40). Yüksek TSH değerine sahip kişilerin %20-30 oranında tiroid otoantikörleri seropozitif olduğu belirtilmektedir(39). Epidemiyolojik çalışmalar, evre b subklinik hipotiroidi vakalarının yaklaşık %17-50'sinde tiroid otoantikörlerinin pozitif olduğunu gösterir(30,36,41,42). Serum TSH'ları yüksek olan seronegatif bireylerin %80-95'i evre b'dir(30,41,42).

Geniş toplum çalışmaları, yüksek tiroid otoantikoru titrelerini tiroid yetmezliği için gösterge olarak kullanılabileceğini ve seronegatif subklinik hipotiroidilerde aşikar hipotiroidi gelişme riskinin daha düşük olduğu desteklemektedir(34,36).

Tablo-2 Serum TSH seviyesini yükselten nedenler

1)Primer tiroid yetersizliği
2)Nontiroidal hastalığın iyileşme fazı
3)Renal yetersizlik
4)Adrenal yetersizlik
5)Metoklopramid
6)Domperidon
7)Tiroid hormon rezistansı
8)TSH sekrete eden hipofiz tümörü
9)Ölçüm farklılığı

## Subklinik Hipotiroidinin Seyri

Subklinik hipotiroidi klinik hipotiroidizm gelişimine neden olan tiroid rahatsızlığının ilk adımını oluşturur. Subklinik hipotiroidili hastaların yılda yaklaşık %3-18'i klinik hipotiroidiye ilerler(37,43).

Bir çalışmada 154 bayan hasta 10 yıl boyunca subklinik hipotiroidinin doğal gelişimi ile ilgili olarak izlendi(43). Bu hastaların %57'si subklinik hipotiroidi olarak devam etmiş, %9'u ise normal TSH seviyesindedir. Ancak bu %9'un ne kadarının tiroiditin(sessiz,postpartum,geçici tiroidit gibi) bir formuna sahip olduğu açık değildir(43).

Tablo-3 Subklinik hipotiroidinin klinik hipotiroidiye ilerlemesine neden olan faktörler

1)Antitiroid antikorları
2)Serum TSH değerinin 20 mIU/ml'den daha büyük olması
3)Graves hastalığı için radyoiyot tedavisi öyküsü
4)Nontiroid malignansı için radyoterapi tedavisi
5)Kronik lityum tedavisi

## Subklinik Hipotiroidinin Semptomları

Subklinik hipotiroidi genellikle asemptomatiktir, ancak %30 hastada tiroid hormon yetersizliğini düşündürecek semptomlar olabilir(2,32). Yirmibeş bin kişiyi kapsayan Colorado(Colorado thyroid disease prevalence study)(32) çalışmasında artan serum TSH oranının %9,5 olduğu görüldü ve bunların %75'inde serum TSH değerinin 5-10 mIU/ml olduğu tespit edildi. Tiroid hormon eksikliği semptomlarını belirlemek için yapılan bu araştırmaya göre, subklinik hipotiroidi olduğu belirlenen 2336 vakada ötiroid vakalara göre aşağıdaki belirtiler daha fazla görülmüştür. Buna göre; %28 vakada cilt kuruması, %24 vakada hafızada zayıflama, %22 düşünce zayıflaması, %22 kas güçsüzlüğü, %18 halsizlik, %17 kas krampları, %15 soğuk intoleransı, %12 gözlerde şişlik, %8 kabızlık, %7 vakada ses kabalaşması tespit edilmiştir. Tüm bu semptomlar subklinik hipotiroidili grubun %13.7'sinde,

ötiroid grubun %12.1'inde, hipotiroidili grubun %16.6'sında görülmüş olup bu fark da istatiksels olarak anlamlı bulunmuştur. Bu durum tiroid hormon seviyesi ile semptomlar arasındaki bağlantıyı da ortaya koymuştur. Teorik olarak asemptomatik olduğu ifade edilen subklinik hipotiroidili olgularda değişen derecelerde çeşitli yakınmalar gelişmektedir. Öte yandan benzer yakınmaların ötiroidik grupta da görülmesi ve konuyla ilgili tedavi cevabını gösteren ayrıntılı geniş çalışmaların olmaması, tedavi için farklı görüşlerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Subklinik hipotiroidili hastalarda depresyon, hafıza kaybı, kognitif fonksiyonlarda zayıflık ve çeşitli nöromusküler şikayetler bildirilmiştir. Periferal sinirlerde iletim genişliğinin azalması ve anormal stapedial refleks ile ortaya çıkan objektif periferal sinir disfonksiyonu subklinik hipotiroidili hastalarda gösterilmiştir. Artmış serum kreatin fosfokinaz seviyeleri, egzersiz süresince artmış laktat seviyesi ve elektromiyografi yüzeyinde tekrarlamalı boşalmalar rapor edilmiştir.

### **Subklinik Hipotiroidinin Lipid Profili Üzerine Olan Etkileri**

Hipotiroidi ile dislipidemi ve ateroskleroz arasındaki ilişki çok iyi bilinmesine rağmen, subklinik hipotiroidili olgulardaki serum lipid düzeyleri hakkında çelişkili veriler yayınlanmaktadır. İlk klinik ve otopsi çalışmaları, subklinik hipotiroidi ile koroner kalp hastalığı arasında ilişki olduğunu göstermiştir<sup>(42,44,45)</sup>. Bazı çalışmalarda serum kolesterol seviyeleri subklinik hipotiroidili olgularda anlamlı şekilde yüksek bulunmuş, bunun yanında yapılan bazı çalışmalarda ötiroid sağlıklı kontrol bireylerle arasında farklılık tespit edilememiştir<sup>(30,40,46)</sup>. Öte yandan TSH'in evre 1 < 6 mU/L, evre 2 6-12 mU/L arasında ve evre 3 >12 mU/L olmasına göre üç gruba ayıran bir çalışmada, evre 3 grubunda LDL kolesterolün %18 oranında ve istatistiki olarak anlamlı yüksek olduğunu bildirilmişlerdir<sup>(46)</sup>. Bu çalışmada LDL kolesterolün sadece %7 azalmasıyla koroner arter hastalığı insidansında %15 azalma olacağı belirtilmiştir. Serum TSH seviyesinin 1 mIU/ml artması serum total kolesterol konsantrasyonunu kadınlarda 0.09 mmol/L(3,5 mg/dl), erkeklerde 0.16 mmol/L(6,2 mg/dl) arttırmaktadır<sup>(47)</sup>. Subklinik hipotiroidili olguların kolesterol seviyeleri hakkında farklı veriler elde edilen çalışmaların yanısıra, bu hastalara levotiroksin replasman tedavisi verildikten sonraki lipid profilinde meydana gelen değişim hakkında da farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda replasman tedavisiyle hastalar ötiroid yapılsa bile lipid profilinin değişmediği gösterilmişken, tersine replasman tedavisinin lipid profilini olumlu yönde etkilediğini gösteren çalışmalarda vardır<sup>(48,49,50,51)</sup>. HDL



kolesterol artışı, LDL kolesterol azalışı şeklinde olan olumlu etkinin TSH >10 mIU/L ve başlangıç LDL>155 mg/dl olan hastalarda daha belirgin olduğu tespit edilmiştir(40,50,51). Bu farklı sonuçlar, farklı hasta seçim kriterleri ve tedavi süresiyle ilgili olabilir. Sonuç olarak, mevcut veriler subklinik hipotiroidinin özellikle TSH'ın 10 mU/L nin üzerinde olduğu durumlarda ya da altta yatan başka kardiyak veya metabolik hastalık olduğunda koroner arter hastalığı riski taşıdığı yönündedir(49).

### **Subklinik Hipotiroidi ve Endotel Disfonksiyonu**

Yapılan çalışmalarda subklinik hipotiroidinin endotel disfonksiyonuna neden olduğu gösterilmiştir(52,53,54). Subklinik hipotiroidi ile endotel disfonksiyonu arasındaki ilişki hormon replasman tedavisinden sonra endotel bağımlı vazodilatasyonun iyileşmesiyle gösterilmiştir(54). Fakat bu ilişki sadece tiroid hormonlarının direkt etkisine bağlanmamalıdır; serum lipid seviyeleri, Hashimoto tiroiditi nedeniyle otoimmünite ve inflamasyonda rol oynayabilir(55,56). Sonuç olarak endotel disfonksiyonu bu hastalarda da aterosklerozun erken bulgusudur. Bu nedenle erken levotiroksin replasman tedavisinin sadece hipotiroidizm gelişimini engellemeyeceği, ateroskleroz gelişiminde yavaşlatacağı ileri sürülmüştür(54).

### **Subklinik Hipotiroidi ve Ateroskleroz**

Subklinik hipotiroidi ateroskleroz için risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Bu durum serum total kolesterol seviyesi ile LDL kolesterol seviyesinin artması ve HDL kolesterol seviyesinin azalması ile bağlantılıdır(32,49,57,58). Bazı yayınlarda yüksek normal serum TSH değerinin bile serum lipid ve lipoprotein seviyesini ters yönde etkilediği gösterilmiştir(47,59,60).

Serum TSH değerinin 1 mIU/ml artması; serum total kolesterol konsantrasyonunu kadınlarda 0.09 mmol/l(3,5 mg/dl), erkeklerde 0.16(6,2 mg/dl) arttırmaktadır(47).

TSH ve LDL kolesterol arasındaki bu ilişki insülin direnci olan hastalarda daha da anlamlıdır(60).

Rotterdam çalışmasında(61), subklinik hipotiroidinin aort ateroskleroza ve miyokard infarktüsü için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir, bununla beraber 20 yıllık takibe dayalı Whickham(34) araştırmasında, subklinik hipotiroidi ile koroner arter hastalığı gelişimi arasında bir ilişki bulunamamıştır.

İlk klinik ve otopsi çalışmaları, subklinik hipotiroidi ile koroner kalp hastalığı arasında ilişki olduğunu göstermiştir(42). Bazı çalışmalarda serum kolesterol seviyeleri subklinik hipotiroidili olgularda anlamlı şekilde yüksek bulunmuş(62), bunun yanında yapılan bazı çalışmalarda ötiroid sağlıklı kontrol bireyleri arasında farklılık tespit edilememiştir(63).

Subklinik hipotiroidili hastaların levotiroksin tedavisi serum kolesterolü yaklaşık 0.2-0.4 mmol/l ve LDL kolesterolü yaklaşık 0.26 mmol/l düşürmüştür. Levotiroksin tedavisi ile kolesterol azalması, yüksek başlangıç kolesterol seviyesine sahip hastalarda daha yüksektir(58).

Yüksek yoğunluklu lipoprotein ya da trigliseridler üzerine faydalı etkiler raporlanmıştır(49,58).

Son çalışmalar göstermiştir ki; normalden yüksek serum TSH değerleri serum kolesterol seviyesindeki ılımlı artışla bağlantılıdır(47,59,60).

Kardiyovasküler hastalık ve ateroskleroz gelişimi için iyi bilinen risk faktörleri 2001 yılında “National Cholesterol Education Program”(NCEP) tarafından yayınlanmıştır.Yapılan çeşitli çalışmalarda bu klasik faktörlerin yanı sıra diğer başka risk faktörleride tanımlanmıştır.

Bu risk faktörlerine yani tespit edilmiş bazı faktörlerde eklenmiştir.Yeni risk faktörleri; Apolipoprotein B, Apolipoprotein A-1, trigliserid, trigliseritten zengin lipoprotein kalıntıları, bozulmuş açlık glikozu olarak belirlenmiştir(64).

Tablo 4- Aterosklerozun belirlenmiş risk faktörleri

**NCEP risk faktörleri**

**1-Yaş: Erkek > 45/yıl**

**Kadın > 55/yıl**

**2-Hipertansiyon(kan basıncı 140/90 mmHg ya da antihipertansif ilaç alan)**

**3-Sigara içimi**

**4-Ailede erken yaşta koroner kalp hastalığı:**

**1.dereceden erkek akraba < 55 yaş**

**1.dereceden kadın akraba < 65 yaş**

**5-Serum HDL < 40 mg/dl**

**Diabetes mellitus koroner kalp hastalığının risk eşdeğeri olarak kabul edilmektedir.**

Diğer risk faktörleri:

1-Serum lipoprotein(a) > 33 mg/dl

2-Serum homosistein > 10 nmol/l

3-Küçük yoğun LDL partikülleri

4-Serum VLDL/trigliserid > 0,3

5-Hiperinsülinemi ve insülin direnci

6-Abdominal obezite

7-Yüksek serum CRP konsantrasyonu

8-Yüksek lökosit ve/veya yüksek hematokrit

9-Antioksidan vitaminlerin eksikliği

10-Arkus senilis

11-Klamidya enfeksiyonu

## Subklinik Hipotiroidi ve Tedavi

Serum TSH değerleri levotiroksin replasman ile normal seviyenin alt sınırına indirildiğinde serum kolesterol seviyesi düzeler. Ayrıca yüksek normal TSH'lı bireyler endotelial disfonksiyona sahip olabilir. L-tiroksin tedavili hastalarda optimal TSH sınırı 0,5-2 mIU/ml olmalıdır. Verilecek levotiroksin replasmanı ile hastanın yaklaşık 6 aylık aralarla görülmesini gerekli kılan, muhtemelen ömür boyu sürecek ve kardiyak aritmi riski nedeniyle de hekimi rahatsız edecek bir yol seğimi olacaktır. Tüm bunlar göz önünde bulunsada tedavi karşıtı düşüncelerde savunulmaktadır(39). Subklinik hipotiroidinin tedavisi ile ilgili çok sayıda çalışma vardır. Yapılan kontrollü bir çalışmada hafıza anlamlı bir şekilde düzelmiş(65), nöromüsküler şikayetlerde azalma(66,67), anormal olan elektromiyografide düzelme saptanmıştır(67).

L-tiroksin tedavisinin kardiyak fonksiyon üzerindeki etkisini belirlemek için yapılan çalışmalarda anlamlı sonuçlar bulunmuştur(68). Tedaviye verilen cevaplar; artmış kardiyak kontraktilite(69,70), diyastolik fonksiyonlarda iyileştirilme(68,70) ve miyokardiyal yapının videodansitometresinin normalleşmesini kapsar(68). Pulmoner vital kapasitenin arttığı gösterilmiştir(57).

Subklinik hipotiroidi tedavisinin avantajları 3 grupta incelenebilir:

- 1- Aşıkar hipotiroidinin gelişimini engellemek
- 2- Lipid profili üzerindeki iyileştirici etkisinin kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanan mortalite riskini azaltması
- 3- Hafif hipotiroidizm semptomlarında azalma sağlanması

Subklinik hipotiroidide tiroksinin başlangıç dozu 0,05-0,75  $\mu$ gr/gün dür. Koroner arter hastalığı olanlarda 0,0125-0,025  $\mu$ gr/gün olarak başlanmalıdır(65,71). Serum tirotropin değerleri tedaviye başlandıktan sonra 4-6 hafta sonra ölçülmeli ve herhangi bir doz değişikliğinde seviyeler sabitse yılda bir ölçülmelidir(72).

Subklinik hipotiroidinin, aşıkar hipotiroidiye aşamalı olarak ilerlemesine neden olan risk faktörlerinin bilinmesi, tedavi verilmesi gereken hastaların belirlenmesi için gereklidir.

TSH'ın 5-10 mIU/ml arasındaki hafif yükseklikleri içeren, hasta popülasyonunun %55-85'ini kapsayan evre-b'deki hastalarda ise tedaviyi destekleyen bulgular şunlardır(40,73):

- 1- Tiroid antikorlarının pozitif olması
- 2- Guatr bulunması
- 3- Gebelik veya gebelik beklentisinin olması
- 4- Hiperlipidemi
- 5- Manik depresyon ve bipolar bozukluğun bulunması
- 6- TSH'ın progresif olarak artması
- 7- Çocuk ve adolesan olmak

Yapılan bir çalışmada 9.2 yıl boyunca izlenen 82 vakanın %28'inde klinik hipotiroidi gelişiyor, %68'i subklinik evrede kalıyor, %4'ü ise normal hale geliyor(74). Whickham çalışmasında serum TSH açık hipotiroidinin gelişmesinde önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir(34).

Tiroid rezervi(TRH sonrası sT<sub>3</sub> artışı) klinik hipotiroidinin gelişiminde bir risk olarak görülür ve subklinik hipotiroidinin ilk evrelerinde azalmış olarak tespit ediliyor(46,75,76). TRH sonrası serum sT<sub>3</sub> artışı bazal TSH ile iyi bir ilişki sergiler(46,75). İleri tiroid hastalığında paralel olarak iki parametre etkilenir. TSH artışı derecesi tiroid zararı ve fonksiyon kaybını yansıtır(74).

Tiroid antikorları tiroidin lenfositik infiltrasyonu ile ilişkilidir(77). Subklinik hipotiroidili hastalarda sigaranın serum TSH ve metabolitlerini arttırdığı görüldü(76). Sigara kullanımı zaman içinde overt hipotiroidi gelişiminde risk faktörü değildir(75).

Overt hipotiroidi gelişiminde rol oynayan faktörler şunlardır:

- 1-Bazal serum TSH(En güçlü tahmin edici faktördür)
- 2-Mikrozomal antikorların pozitif olması
- 3-Bozulmuş tiroid rezervi

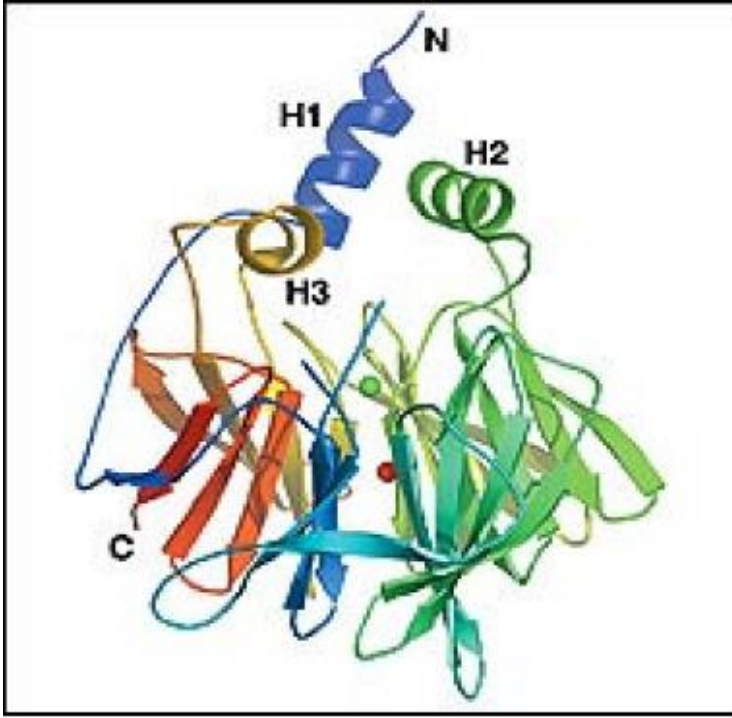
Evre-1 subklinik hipotiroidi vakalarının çoğu tiroid hormon terapisi gerektirmez. Evre-3 subklinik hipotiroidili vakalar tiroid hormonu ile tedavi edilmelidir. Evre-2'deki vakalar içinse tedavi planı mikrozomal ya da tiroperoksidaz ve tiroid rezerv ölçümü ile yapılabilir.

## **PARAOKSONAZ**

Paraoksonaz(PON1), hem arilesteraz hem de paraoksonaz aktivitesine sahip, glikoprotein yapısında olan kalsiyum bağımlı bir ester hidrolazdır(78).

### **Tarihçe**

1946'da Abraham Mazur hayvan dokusunda organofosfat bileşiklerini hidroliz edebilen bir enzimin varlığını ilk kez bildirmiştir(79). Bu enzim 1953 yılında Aldridge W.N. tarafından p-nitrofenil asetat, propiyonat ve bütirat'ı hidrolize eden A-esteraz olarak teşhis edilmiştir. 1961'de Uriel tarafından insan serumundan yapılan bir çalışmada ilk kez HDL ile PON arasındaki ilişki gösterilmiştir(80). Mackness ve arkadaşları yaptıkları çalışmalar ile, 1985'te PON'un HDL üzerinde bulunduğunu(81), 1988'de PON'un HDL üzerinde Apo A-1'e bağımlı olarak aktivite gösterdiğini(82) ve 1991 yılında da LDL üzerindeki lipid peroksid birikimini azalttığını bulmuşlardır(83). İmmunaffinite kromatografi çalışmaları insan serum paraoksonazının HDL'nin yapısındaki Apo A-1 ve klusterin(Apolipoprotein J) ile ilişkili olduğunu ve total HDL'nin çok küçük bir bölümünü oluşturduğunu göstermiştir(84). Bu bulguların sonucunda araştırmacılar, kardiyovasküler hastalıklar ile PON1 arasındaki ilişkiyi araştırmaya yönelmişlerdir.



Şekil 1- PON1 proteinin üç boyutlu yapısı

### **Paraoksonaz Gen Ailesi**

Paraoksonaz için ilgili insan geni humponadır. İnsanda 7.kromozomun uzun kolunda bulunan paraoksonaz gen ailesinin PON1, PON2 ve PON3 şeklinde 3 üyesi vardır. PON1, PON2 ve PON3 genlerinin memeliler arasında %60 sekans benzerliği gösterir. PON ailesi enzimleri substrata spesifik hidrolazlardır. PON1 bu ailenin ilk bulunan ve üstünde en çok çalışma yapılan ferdidir(85).

PON1’de 106. kodonda lizin bulunurken, PON2 ve PON3’te lizin bulunmamaktadır. PON1 ve PON3 karaciğer ve plazmada bulunmasına karşılık, PON2’nin karaciğer, böbrek, kalp, beyin, testis dokularında özellikle endotel tabakasında bulunduğu ve aortik düz kas hücrelerinde de yer aldığı immünohistokimyasal yöntemle gösterilmiştir(79).

### **PON1 Gen Polimorfizmi**

Günümüzde, PON1 iki yaygın kodon polimorfizmi gösterir. Bunlar 55. kodonda metionin(M) ile lösinin(L) yer değiştirdiği (M/L55) ve 192. pozisyonda glutamin ile argininin yer değiştirdiği (Q/R192) polimorfizmdir. Her iki polimorfizm çeşitli patofizyolojik durumlarla ilgilidir. Üzerinde en çok çalışılan polimorfizmler bunlardır. Çünkü bu iki

alloenzimin çeşitli substratlara karşı affiniteleri ve katalitik aktiviteleri farklılık göstermektedir. Paraokson, PON1 192R tarafından altı kat daha hızlı hidroliz edilir. PON1 192Q ise sarin, somon ve diazoksonu daha hızlı hidroliz etmektedir. Fenilasetat ve dihidrokumarinde ise farklılık görülmez. Tek bir aminoasitteki değişimin enzim aktivitesini bu kadar fazla etkilemesi enzimin yapısına bağlanmıştır. 192.pozisyondaki arginin aktif bölgenin önemli bir yerindedir. Bu polimorfizm aynı zamanda LDL'yi oksidayondan koruma özelliğininide etkiler. PON1 192Q alloenzimi daha koruyucudur(86,87).

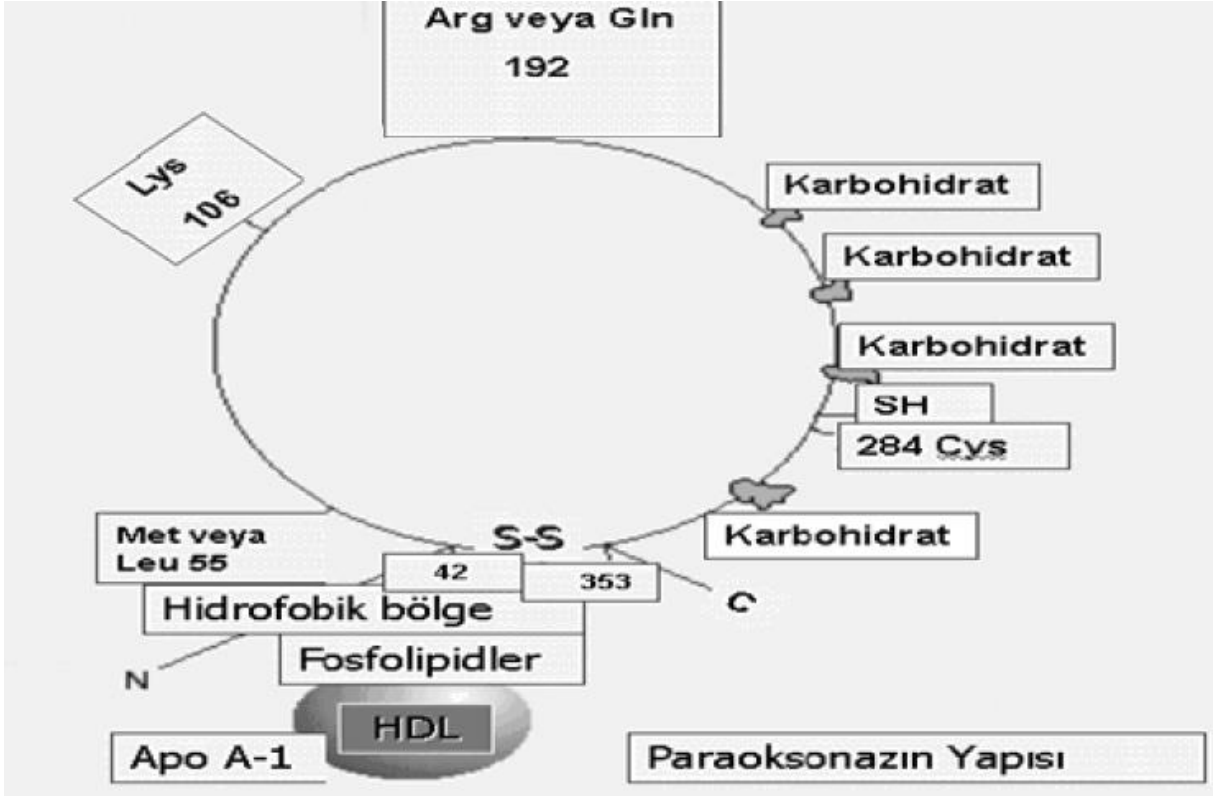
M/L55 polimorfizmi substratla ilişkiyi değiştirmez. Enzimin düşük serum aktivitesi ve konsantrasyonu ile ilişkilidir. M aleli taşıyanlarda düşük PON1 mRNA seviyeleri bulunmuştur. L aleli taşıyanlar, daha stabildir ve proteolize daha dayanıklıdır. Bu da yüksek serum aktivitesine sahip olmalarını açıklayabilir(88).

### **PON1'in Yapısı**

İnsan serumundan saflaştırılan PON1, minimum 43000 dalton ağırlığında, 354 aminoasitten oluşan bir glikoproteindir. Ağırlığının %15.8'ini oluşturan karbohidrat üniteleri, 4 farklı konumda proteine bağlı olarak bulunur.

PON1'in amino asit bileşimi incelendiğinde, lösin içeriğinin yüksek olmasına karşılık, "kringle" yapısına sahip olacak kadar sistein içermediği görülür. Bununla beraber, 42, 284 ve 353. konumlarda yer alan sistein artıklarının, PON1'in yapısal ve fonksiyonel özelliklerine katkıda bulunduğu söylenebilir. Protein yapısında bulunan tek disülfid bağı, polipeptid zincirinin siklik yapıda olmasına neden olmaktadır.





Şekil 2- İnsan serum Paraoksonaz enziminin yapısı

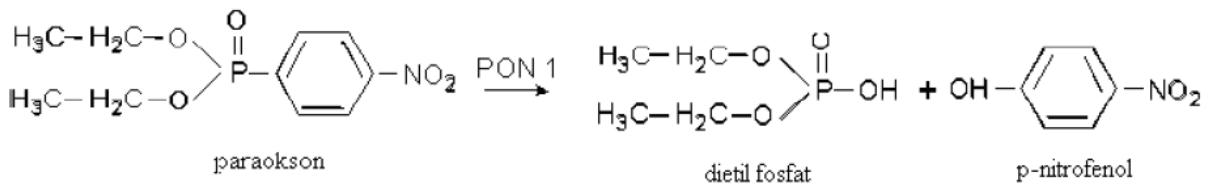
Karaciğerde sentezlenen ve dolaşıma verilen PON1'in HDL yer aldığı bilinmektedir. PON1, hidrofobik N-terminal bölgesi aracılığıyla HDL lipidlerine kolayca bağlanabilmektedir. PON1'i bağlayan HDL alt birimleri, Apolipoprotein A1(Apo A1) ve Apo J(klusterin) proteinlerini de içerdiğinden, Apo A1 ve Apo J'nin bağlanmada rol oynayabileceği düşünülmektedir(89).

PON1, 6 yapraklı beta tabakası bir yapı içerir(90). Her bir yaprak 4 beta tabakası içerir ve enzimin merkez kısmında yapı ve katalitik aktivitesinin korunması için gerekli olan iki kalsiyum atomu vardır. Bunlardan bir tanesi yapısal kalsiyum olup, yapıdan uzaklaştırılması irreversible denatürasyona neden olmaktadır. Diğeri ise katalitik etkinlikle görev alan kalsiyumdur. Bu kalsiyum iyonu bir su molekülü ile fosfat iyonunun oksijeni ile etkileşmektedir(90).

### PON1'in Substratları

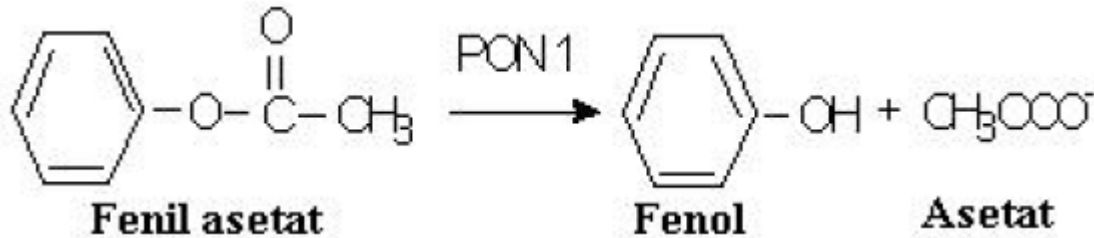
PON1 tarafından hidrolize edilen bileşikler olan organofosfatlar(paraokson ve diazokson), sinir gazı ajanları(somon ve sarin) ve aromatik esterler(fenilasetat) PON1'in non-fizyolojik substratları olduğu bildirilmiştir.

Paraokson, paraoksonazın hem arilesteraz aktivitesini hem de paraoksonaz aktivitesini ölçmede en sık kullanılan substrattır.



Şekil 3- Paraoksonazın Paroksonu hidrolizi

Fenil asetat ise sadece arilesteraz aktivitesi ölçmede kullanılan bir substrattır. PON1 polimorfik dağılımı nedeniyle aynı substrata karşı farklı aktivite gösterir(89).



Şekil 4- Paraoksonazın Fenil Asetatı hidrolizi

PON1 lipoprotein kaynaklı fosfolipid peroksitlerinde ve kolesterol ester peroksitlerinde bulunan O ve P arasındaki ester bağınyı hidroliz ettiği gösterilmiştir. Okside olmuş lipoproteinler ve kolesterol esterlerinin HDL bağımlı PON1 için fizyolojik substrat olduğu düşünülmektedir. İnsan arteriyel duvar hücre kültürlerinde yapılan bir çalışmada PON1'in okside 1-palmitil-2-araşidonoil-sn-glisero-3-fosforilkolin üzerindeki fosfolipid türlerini hidroliz ettiği, böylece HDL'nin LDL'yi oksidasyondan koruyucu etkisinin paraokson hidroliz kapasitesinden bağımsız olduğu görülmüştür(91,92).

## PON1'in Fizyolojik Fonksiyonu

Serum paraoksonaz enziminin, aromatik karboksilik asid esterleri ve paraokson, diazookson, sarin, somon gibi organofosfat türevlerini detoksifiye ettiği pek çok çalışma ile gösterilmiştir. Paraoksonaz enzimi, paraoksondaki O-P ester bağının hidrolizinden sorumlu olan esterazdır. Son yıllarda PON1'in ayrıca laktonaz, siklik karbonat esterleri ve farmakolojik ajanları da hidrolize ettiği gösterilmiştir.

HDL, LDL'yi oksidasyondan koruyabilme yeteneğine sahiptir. Çeşitli mekanizmalar bu koruyucu rolün açıklanmasında önem kazanmaktadır. HDL ile ilişkili enzimlerin[PON1, Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz(LCAT), Trombosit Aktive Edici Faktör Asetil Hidrolaz(PAF-AH)] oksidatif modifikasyonlara karşı lipoproteinleri koruduğuna inanılmaktadır. Paraoksonaz; LDL'yi, bakır(Cu) iyonunun ve serbest radikallerin indüklediği oksidasyondan korumaktadır.

HDL yapısında bulunan PON1 enzimi, minimal modifiye LDL(MM-LDL)'deki aktif lipidleri yıkar ve böylece arter duvarında yer alan hücrelerde inflamatuvar cevap oluşumuna karşı koruyucu etki gösterebilir. Paraoksonaz, okside LDL'deki kolesterol linoleat hidroperoksitleri ve spesifik okside fosfolipidleri de hidroliz eder.

Paraoksonazın, HDL'yi oksidasyondan koruduğunu gösteren çalışmalarda saflaştırılmış PON1'in HDL'ye eklenmesi ile doza bağımlı olarak oksidasyonun lag fazının uzadığı, HDL'de lipid peroksit ve aldehit birikiminin %95'e kadar azaldığı gösterilmiştir. Oksidatif stres altında sadece lipoproteinler değil hücrenin yapısındaki lipidler de lipid peroksidasyonuna uğramaktadır. Paraoksonaz lipid peroksitlerinin aterojenik etkilerini nötralize eder, hücre membranlarını koruyucu etki gösterir. LDL oksidasyonu esnasında oluşan okside fosfolipidlerden okside kolesterol esterleri, lizofosfatidilkolinler PON1 enzimidaki serbest sülfidril grubu ile (Sistein284'deki) etkileşime girer ve enzimin inaktive olmasına yol açar.

LDL oksidasyonu esnasında PON1'in inaktive olduğuna ilişkin görüşler çalışmalarda desteklenmiştir. Yapılan bir çalışmada, PON1'in arilesteraz aktivitesinin, LDL oksidasyonu esnasında yaklaşık %50 oranında azaldığı gösterilmiştir. LDL'yi oksidasyona karşı koruyan

paraoksonaz enzimi okside LDL oluşumu esnasında zamana bağlı olarak inaktive olmaktadır. Bu olayın mekanizması henüz yeterince açıklanamamıştır. Paraoksonazın serbest sülfidril grubu ile lipid peroksidasyonunun bazı ürünleri arasında bir ilişki olabilir. Bu durum; okside LDL'deki okside kolesteril araşidonat veya okside araşidonat içeren fosfolipidler ile PON1'in sistein 284.bölgesinde bulunan serbest sülfidril grubu arasındaki etkileşim ile ilişkili olabilir<sup>(93)</sup>.

Oksidatif sistemdeki  $Cu^+/Cu^{2+}$  iyonlarının oksidasyon esnasında, PON1'in paraoksonaz/arilesteraz aktivitesi için gerekli olan kalsiyum(Ca) iyonunun yerine geçmesinin PON1'in kısmen inaktivasyonundan sorumlu olabileceği de düşünülmektedir. Ayrıca bir çalışmada  $H_2O_2$ 'nin PON1'in güçlü inaktivatörü olduğu da gösterilmiştir. Son zamanlarda MM-LDL'nin Apo J/Paraoksonaz oranının artmasına neden olduğu ve bu olayın okside LDL tarafından PON1 inaktivasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir başka çalışmada ise, karaciğerde PON1 mRNA seviyelerinin okside fosfolipidlerle inhibisyon sırasında azaldığı gösterilmiştir. Yine son yıllarda flavanoidlerin; LDL'nin endojen antioksidanların yıkımını engellediği, LDL'nin hücre aracılı oksidasyonunu inhibe ettiği ve HDL ilişkili enzim olan PON1'in aktivitesini koruduğu gösterilmiştir. Paraoksonaz organofosfat hidrolizini gerçekleştirebilmek için Ca gerekirken; lipid peroksidasyonundan koruyucu antioksidan aktivitesi için Ca gerektirmez<sup>(93)</sup>.

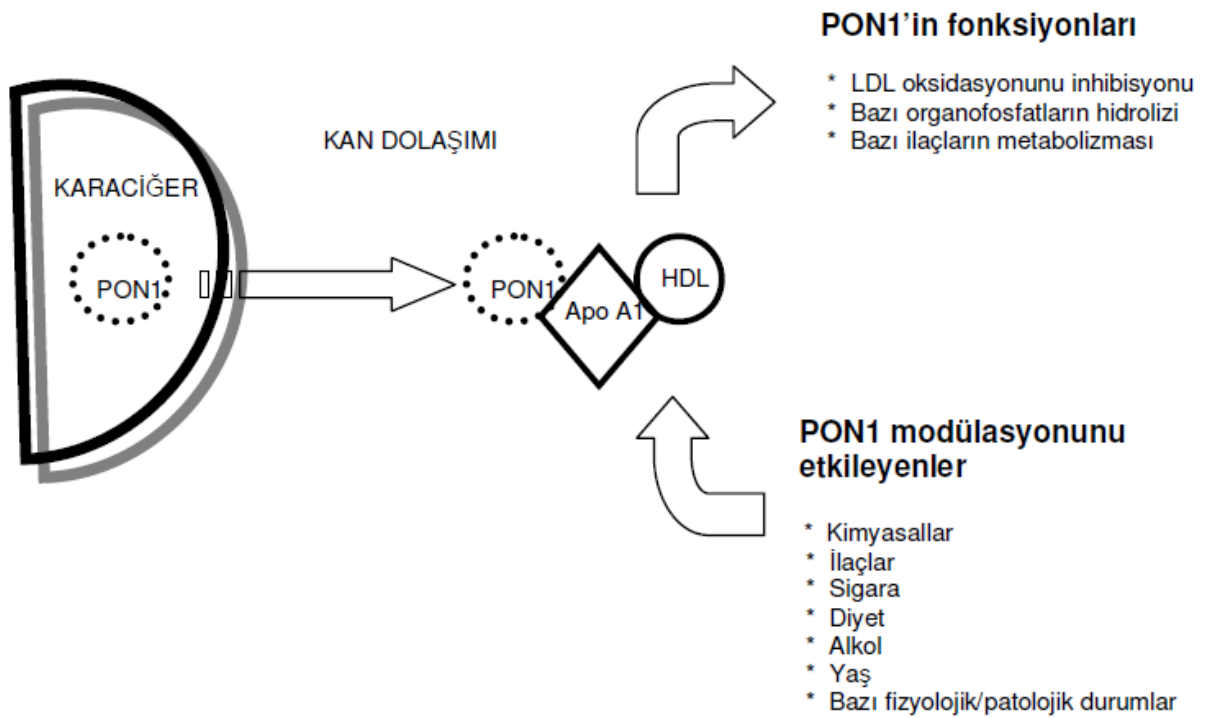
Çalışmalar, PAF-AH ve PON1'in aynı ortamda bulduklarında MM-LDL'deki aktif lipidleri tek başlarına gösterdikleri etkinin toplamı bir etki ile yıktıklarını göstermiştir. LDL'nin  $Cu^{2+}$  iyonu ile uyarılmış oksidasyonunda PAF-AH; Apolipoprotein-B100 modifikasyonunu ve konjuge dien oluşumunu inhibe eder, ancak Thiobarbütirik asid reaktif maddeleri(TBARS) oluşumu üzerine bir etkisi yoktur. Paraoksonaz ise hem lipid peroksidasyonunu hem de TBARS üretimini inhibe etmektedir. Paraoksonazın yokluğunda PAF-AH ve LCAT, LDL'yi oksidasyondan korumada çok etkili değildirler. Oksidatif stres altında, HDL'de oksidasyona maruz kalmaktadır. HDL-K, lipid peroksidatörler, LDL'de bulunanlara oranla daha hızlı ancak daha az reaktif hidroksitlere indirgenmektedir.

HDL'nin oksidatif modifikasyonu;ters yönde kolesterol taşıma fonksiyonunda bozulmalara yol açar. Paraoksonaz, HDL'yi oksidasyondan koruyarak ters kolesterol taşıma

fonksiyonunun devamını sağlar. Bu durum makrofajlarda kolesterol birikimini engelleyerek köpük hücre oluşumunu ve ateroskleroz gelişimi yavaşlatmaktadır(93).

### PON1'in Sentezi

PON1 karaciğer tarafından üretilir ve kana verilir. Kanda HDL ile birlikte bulunur. İnsanda serum PON1 konsantrasyon ve aktivitesi geniş bir aralığı sahiptir. Enzim aktivitesinin ve konsantrasyonunun PON1 geninin polimorfizmiyle birlikte diet, yaşam biçimi ve çeşitli hastalıklardan etkilendiği gösterilmiştir.



Şekil 5- PON1'in modülasyonu

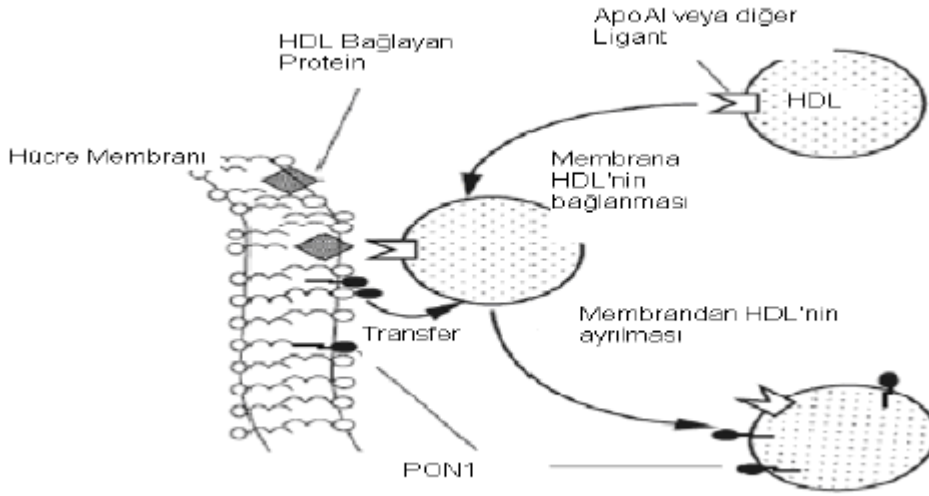
### PON1'in Hücrelerden Salınımı

PON1 sekresyonunun mekanizması önemlidir. Çünkü çeşitli faktörler bu mekanizmayı değiştirerek serum düzeyinin belirlenmesini sağlar. Lipoproteinlerin yokluğunda az miktarda PON1 sekrete edilir. Hücrelerde sekrete edilen PON1'i fosfolipid miçeller ve HDL sekresyonu stimüle ederken, LDL ve Apo A1 etki göstermez.

PON1 HDL ile fosfolipidlerden ayrılabilir. Membrana bağlı PON1 fenilasetata etki gösterir. HDL'nin belirmesiyle bu etki ortadan kaybolur. Bu da HDL'nin PON1'i hücre membranından ayırabildiğini gösterir. HDL ile indüklenmiş PON1 sekresyonu

konsantrasyona bağımlıdır. Aynı zamanda reseptöre de bağımlıdır. HDL en uygun alıcı olmasına rağmen fosfolipid kompleks tek başına hücrelerden PON1 salınımını uyarma kapasitesine sahip olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte sadece fosfolipid içeren lipid kompleks salınım için tek başına yeterli değildir. Bu da PON1 salgılanması için niye LDL'nin yetersiz olduğunu açıklamayı sağlayabilir.

PON1'in hücre membranının dış yüzeyinde bulunduğu ve HDL yaklaşıncı lipoproteinler vasıtasıyla HDL'ye geçtiği belirtilmiştir. HDL için bir reseptör olarak daha önceden tanımlanan scavenger reseptör B1(SR-B1)'in HDL ile PON1 ilişkisini sağladığı hipotezi ortaya atılmıştır. SR-B1 HDL'yi hücre membranına bağlanmasını ve hücre ile lipoproteinler arasında materyal değişimini sağlar. SR-B1, yüksek afinite ile HDL'ye bağlanır ama bağı gevşektir ve fosfolipid komplekse bağlanma kapasitesi vardır. Sonunda PON1'in karaciğerden bol miktarda salındığı belirtilmiştir(85).



Şekil 6- Hücre membranında bulunan PON1'in HDL'ye transferi

### PON1 ve HDL

PON1 gen polimorfizmi varyasyonunun %25'ini oluşturur. %75 ise diğer faktörler tarafından sağlanır. HDL, PON1 için serum vektörüdür. Serum konsantrasyonunun önemli bir göstergesidir. HDL eksikliği olan durumlarda PON1 konsantrasyonunda düşmektedir. PON1 trigliseridden zengin HDL2 partiküllerinde gösterilmiştir. PON1'in büyük kısmı Apo A1 içeren HDL ile birlikte dir. Aynı zamanda, HDL'nin apo J ve clusterin ile ilişkili PON1 içeren

bir alt grubu daha vardır. PON1'in büyük ebattaki HDL'ye bağlanma eğilimi diabet gibi HDL'nin azaldığı hastalıklardaki değişimini açıklayabilir(85).

### **PON1 ve Oksidatif Stres**

PON1'in, LDL'nin hücre kaynaklı oksidasyonuna karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir(83). PON1'in bunu nasıl yaptığının mekanizması tam olarak açıklanamamasına rağmen çalışmalarda PON1'in antioksidan kapasitesinde 284. pozisyondaki serbest sisteinin rol oynadığı bildirilmiştir. Aviram ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada sistein 284'de mutasyon olan PON1'in LDL'yi oksidasyona karşı koruyucu olmadığını göstermiştir(94).

HDL bağımlı PON'in yalnız LDL oksidasyonunu değil, aynı zamanda HDL oksidasyonunu da engellediği gösterilmiştir. Bu etki PON1'in lipoprotein aracılı peroksitleri hidroliz edebilme özelliğine bağlıdır. PON1 lipoprotein kaynaklı fosfolipid peroksitlerinde ve kolesterol ester peroksitlerinde bulunan O ve P arasındaki ester bağımlı hidroliz edebildiği gösterilmiştir(95).

Paraoksonazın fosfatidilkolinleri hidroliz etme kapasitesi, okside LDL'deki kolesterol linoleat hidroperoksitleri ve hidroksitleri indirgemesi nedeni ile peroksidaz benzeri aktivitesi olduğu bildirilmiştir(96).

LDL üzerine PON1'in antioksidan etkisi endotel hücrelerine monosit adezyonunu ve okside fosfolipidlere bağlanan makrofaj kemotaksisini azalttığı bildirilmiştir(97).

### 3.MATERYAL ve METOD

Bu çalışma prospektif olarak tasarlanmıştır. Çalışma protokolü İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi yerel etik kuruluna sunulmuştur ve 28-06-2009 tarih ve 28 protokol numarası ile onay alınmıştır. Çalışmaya alınmadan önce tüm hastalar çalışma hakkında detaylı olarak bilgilendirilmiş ve kendilerine “bilgilendirme onay formu” imzalatılmıştır.

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi dahiliye polikliniğine Temmuz 2009-Ekim 2009 tarihleri arasında başvuran 18-65 yaş arası hastalardan; tıbbi öyküsü, fizik muayenesi, klinik ve laboratuvar değerlendirilmeleri yapılmış, yeni tanı konmuş ve tıbbi tedavi almayan subklinik hipotiroidili olgular çalışmaya alındı. Subklinik hipotiroidisi olan 25 olgu ve tiroid fonksiyonları normal olan 20 kontrol grubu oluşturuldu.

18 yaş altı, 65 yaş üstü olanlar, aşırı obezite(BMI > 35 kg/m<sup>2</sup>), hiperlipidemi, hipertansiyon, diabetes mellitus, malignite, karaciğer hastalığı, akut veya kronik enfeksiyonlar, böbrek yetersizliği, otoimmün hastalık, kardiyovasküler hastalık, anemi, talasemi, sigara içimi saptananlar çalışmaya alınmamıştır.

Normal serum değerleri hastane biyokimya laboratuvarı ölçütlerine uygun olarak; TSH:0,27-4,20 mIU/mL, sT<sub>3</sub>:1,80-4,60 pg/ml, sT<sub>4</sub>:0,93-1,70 ng/dl arasında kabul edildi. Subklinik hipotiroidili olgular TSH'ın 4,20 mIU/mL'den büyük iken sT<sub>4</sub> değerinin normal sınırlar arasında olmasıyla belirlendi.

Tüm olgulardan kan 10-12 saat açlık sonrası sabah saatlerinde venöz kan örnekleri alındı. Serumları ayrılacak kan örnekleri için kırmızı kapaklı jelli tüpler kullanıldı. Serum ve plazma ayırmak için biyokimya tüplerine alınan kanlar 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Alikotlara ayrılan serum örnekleri -80 derecede saklandı.

Tüm olguların sistolik ve diyastolik arteryel kan basıncı muayene öncesi yatar pozisyonda en az 5 dakika dinlendikten sonra sağ brakial arterden havalı manometre kullanılarak, vücut ağırlığı ise üzerinde hafif giyeceklerle, ayakkabısız olarak 0,1 kg hassasiyetle ayarlanmış tartı aleti ile ölçüldü. Boy ölçümleri ayakta durmakta iken 0,01 m



hassasiyetle ayak kabısız olarak yapıldı. Vücut kitle indeksi(BMI); vücut ağırlığı metre olarak boyun karesine bölünerek (kg/m<sup>2</sup>) hesaplandı.

HOMA-R Matthews tarafından tanımlanan formülle hesaplandı.

HOMA-R= (açlık insülini(microU/ml)\*Açlık glikozu(mg/dl)\*0,0555 / 22,5

### **Total Oksidan Seviye ( Total Oxidant Status – TOS ) Ölçümü**

Serum örneklerindeki TOS seviyeleri Erel tarafından geliştirilen tam otomatik yöntemle çalışıldı. Bu yöntemle göre: Serum örneğinde bulunan oksidanlar, ferrous ion-o-dianisidine kompleksini ferrik iyon oksitlerler. Yine ortamda bulunan gliserol molekülleri oksidasyon reaksiyonunu hızlandırır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xylenol orange ile renkli bir kompleks oluşturur. Serum örneğinde bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti 37°C’de 530nm’lik dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. Ölçümün kalibrasyonu hydrogen peroxide ile yapıldığından, ölçüm sonuçları litredeki micromolar hydrogen peroxide equivalent (  $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{Equiv./L}$  )’i olarak verilir.

### **Total Antioksidan Kapasite ( Total Antioxidant Capacity – TAK ) Ölçümü**

Serum örneklerindeki TAK seviyeleri Erel tarafından geliştirilen tam otomatik yöntemle çalışıldı. Bu yöntemle göre: Güçlü bir biyolojik radikal olan ABTS<sup>+</sup> katyon radikalleri oluşturulur. ABTS [2,2’-azino-bis(3-ethylbenzthiazoline-6-sulphonic acid)] peroksidaz ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile reaksiyona girerek koyu mavi-yeşil rekte ABTS<sup>+</sup> katyon radikallerine okside olur. Serum örneğindeki antioksidanlar, koyu-mavi yeşil renkli ABTS<sup>+</sup> katyon radikallerini renksiz ABTS formuna dönüştürerek ortamdaki ABTS<sup>+</sup> katyon radikallerini azaltır. 37°C’de ve 660nm’deki absorbans değişimi serum örneğindeki total antioksidan kapasite ile ilişkili olacaktır. Ölçümün kalibrasyonu stabil antioksidan standart solüsyon olan Trolox Equivalent ( bir E vitamini analogu )’i ile yapıldığından, ölçüm sonuçları  $\mu\text{mol Trolox Equiv./L}$  olarak verilir.

## Oksidatif Stres İndeksi ( Oxidative Stress Index – OSI )’nin Değerlendirilmesi

Hasta ve kontrol grubunda oksidatif stres derecesinin bir indikatörü olarak oksidatif stres indeksi ( OSI ) kullanılacak. Total Antioxidant Capacity ( TAK ) ve Total Oxidant Status ( TOS ) kitleri kullanılarak OSI hesaplaması:

$$\text{OSI ( Arbitrary Unit )} = [ \text{TOS ( } \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ equivalent/L )} / \text{TAK ( } \mu\text{mol Trolox equivalent/L )} ] \times 100$$

### PON1 Paraoksonaz Aktivitesinin Ölçümü

Serum örneklerindeki PON1 paraoksonaz aktivitesi Rel Assay Diagnostics® ( Mega Tıp, Gaziantep, Türkiye )’in geliştirdiği tam otomatik yöntemle çalışıldı. Bu metoda göre: Paraoksonaz aktivitesi; NaCl’süz ( bazal paraoksonaz aktivitesi ) ve NaCl’lü ( salt-stimulated paraoksonaz aktivitesi ) ortamlarda ölçülür. Paraoxon’un hidrolizi ( diethyl-p-nitrophenylphosphate ) , 37°C ve 412nm’deki absorbans artışı ile izlenir. Hidroliz sonucu açığa çıkan p-nitrophenol’ün miktarı molar absorpsiyon katsayısı olan 17,000 M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup> ( pH 8 ‘de )’den hesaplanır. Bazal aktivite değeri, salt- stimulated aktivite değerinden çıkartılarak enzimatik aktiviteye sahip net değer hesaplanır. Sonuçlar bir dakikada ve bir litrede 1 mikromol substratın hidrolizine eşit olan Ünite/Litre cinsinden ifade edilir.

### PON1 Arilesteraz Aktivitesinin Ölçümü

Serum örneklerindeki PON1 arilesteraz aktivitesi Rel Assay Diagnostics® ( Mega Tıp, Gaziantep, Türkiye )’in geliştirdiği tam otomatik yöntemle çalışıldı. Bu metoda göre: Arilesteraz aktivitesinin ölçümünde substrat olarak phenylacetate kullanılır ve phenylacetate’ın hidrolizi ile phenol ve acetic asid oluşur. Oluşan phenol; 4-aminoantipyrine ve potassium ferricyanide ile birleşerek kolorimetrik olarak ölçülür. Oluşan renkli kompleksin molar absorpsiyon katsayısı olan 4000 M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup> ‘den arilesteraz enzim aktivitesi hesaplanır. Sonuçlar bir dakikada ve bir litrede 1 mikromol phenylacetate’ın hidrolizine eşit olan Ünite/Litre cinsinden ifade edilir.

## İSTATİKSEL ANALİZ

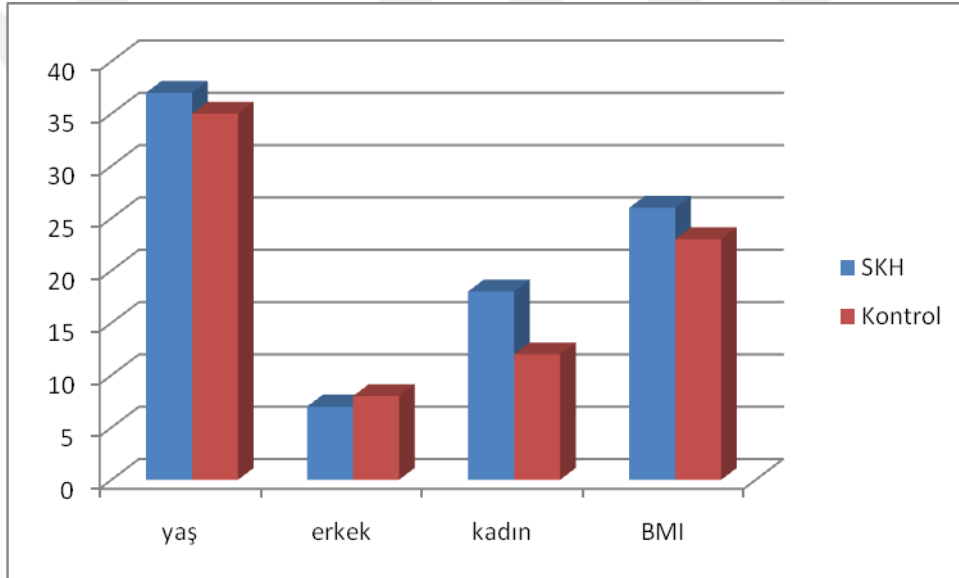
Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS(Statistical Package for Social Sciences) for Windows 11.5 programı kullanıldı.

Değişkenler standart sapma değeri ile ortalama veya ortanca değer şeklinde verildi. Ortalamaların karşılaştırılmasında student's t testi, ortanca değerlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Verilerin birbirleriyle karşılaştırılmasında Spearman korelasyon testi kullanıldı. Sıklıklar Ki-kare ve Fisher's Exact testi kullanılarak karşılaştırıldı. Bu analizde  $p < 0.05$  düzeyi anlamlı kabul edildi. p değeri ile birlikte %95 güven aralıkları bildirildi.

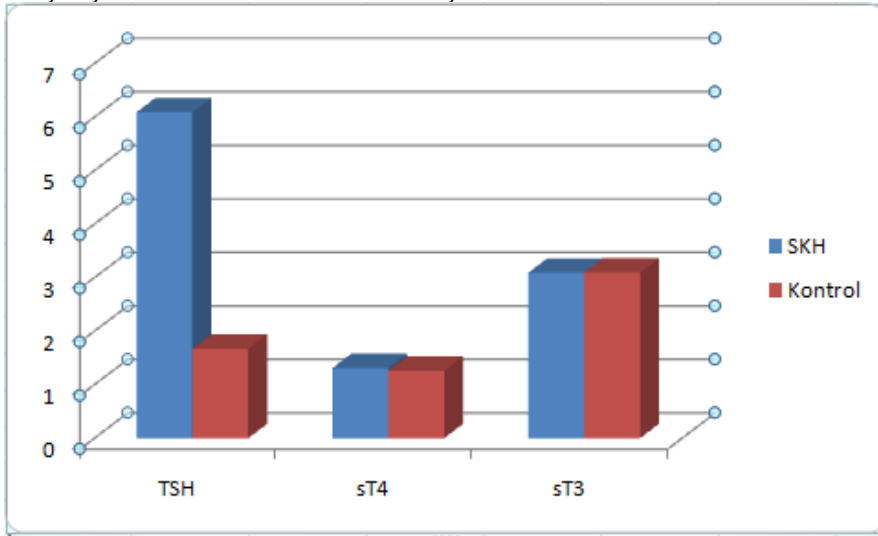
## 4.BULGULAR

Çalışma grubuna subklinik hipotiroidi(SKH) tanısı konmuş 25 olgu ve tiroid fonksiyon testleri normal 20 olgu alındı. Oluşturulan gruplar yaş ve cinsiyete göre benzer dağılıma sahipti. 25 subklinik hipotiroidi vakasınının 18'i kadın 7'si erkekti. 20 sağlıklı grubun 12'si kadın 8'i erkekti. İki grup arasındaki istatistiksel fark anlamlı değildi.(p=0,52)Subklinik hipotiroidi vakalarının yaş ortalaması  $37\pm 11$ (18 ile 54 yaş aralığında) ve kontrol grubunun yaş ortalaması  $35\pm 9$ (21 ile 51 yaş aralığında) idi.İki grup arasındaki istatistiksel fark anlamlı değildi.(p=0,56)

Çalışma grubumuza ait demografik bilgilerin grafisi şekil 7'de gösterilmiştir.



Çalışmamızdaki subklinik hipotiroidili ve sağlıklı olguların tiroid fonksiyon testlerinin karşılaştırılması şekil 8'de gösterilmiştir.



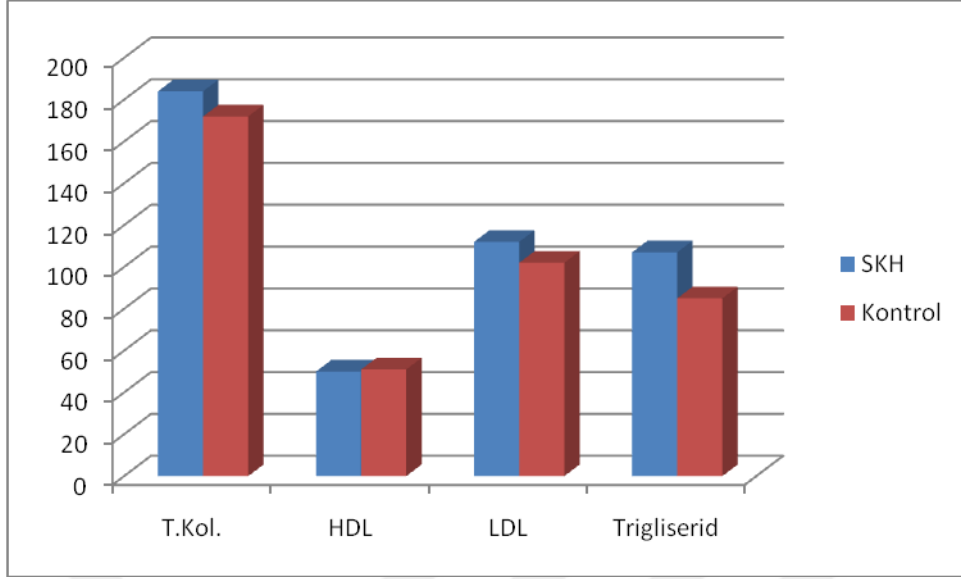
Subklinik hipotiroidi ve sağlıklı kontrol grubunun değerlendirilmesi tablo 5’da gösterilmiştir.

	<i>Subklinik hipotiroidi(n=25)</i>	<i>Sağlıklı kontrol(n=20)</i>	<i>P değeri</i>
<i>Yaş(yıl)</i>	37 ± 11	35 ± 9	0,56(anlamli değil)
<i>Total kolesterol(mg/dl)</i>	184 ± 35	172 ± 27	0,47(anlamli değil)
<i>LDL(mg/dl)</i>	112 ± 29	102 ± 22	0,32(anlamli değil)
<i>HDL(mg/dl)</i>	50 ± 11	51 ± 10	0,78(anlamli değil)
<i>Trigliserid(mg/dl)</i>	107 ± 37	85 ± 40	0,02(anlamli)
<i>Paraoksonaz(U/L)</i>	135 (82-195)*	190 (124-355)*	0,01(anlamli)
<i>Arilesteraz(U/L)</i>	232 ± 33	255 ± 40	0,03(anlamli)
<i>TAK(μmol Trolox equivalent/L)</i>	2,5 ± 0,2	2,3 ± 0,2	< 0,01(anlamli)
<i>TOS(μmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> equivalent/L)</i>	5,9 (5,4-7,4)*	3,9 ± 0,8	< 0,01(anlamli)
<i>OSİ</i>	239 (194-303)*	174 ± 41	< 0,01(anlamli)
<i>Glikoz(mg/dl)</i>	85 ± 7	93 ± 4	0,01(anlamli)
<i>Üre(mg/dl)</i>	23 ± 4	25 ± 5	0,15(anlamli değil)
<i>Kreatinin(mg/dl)</i>	0,7 ± 0,1	0,8 ± 0,07	0,67(anlamli değil)
<i>BMI(kg/m<sup>2</sup>)</i>	26 ± 2	23 ± 3	< 0,01(anlamli)
<i>HOMA-R</i>	1,8 ± 0,8	1,5 ± 0,5	0,22(anlamli değil)
<i>Diyastolik Tansiyon(mmHg)</i>	71 ± 8	71 ± 6	0,98(anlamli değil)
<i>Sistolik Tansiyon(mmHg)</i>	111 ± 12	116 ± 9	0,13(anlamli değil)
<i>Kalp tepe atımı(vuru/dk)</i>	76 ± 8	77 ± 7	0,73(anlamli değil)

- \* : %25-75 güven aralığında median değerler

Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, total kolesterol, LDL, HDL, üre, kreatinin, HOMA-R,diyastolik ve sistolik tansiyon ve kalp tepe atımı açısından herhangi bir şekilde anlamlı fark bulunamadı.

Subklinik hipotiroidi(SKH) ve sağlıklı kontrol grubunun lipid profilinin değerlendirilmesi şekil 9’da gösterilmiştir.



Paraoksonaz aktivitesi subklinik hipotiroidili grupta 135(82-195), sağlıklı grupta 190(124-355) saptandı. Ve her iki grup arasında paraoksonaz seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu.( $p = 0,01$ ) Paraoksonaz subklinik hipotiroidili grupta total oksidan seviye ile hafif korelasyon gösterdi.( $r = 0.40$  ,  $p=0.04$ ) Paraoksonaz subklinik hipotiroidili grupta HDL ile korelasyon göstermedi.( $r = 0.18$ ,  $p = 0.37$ )

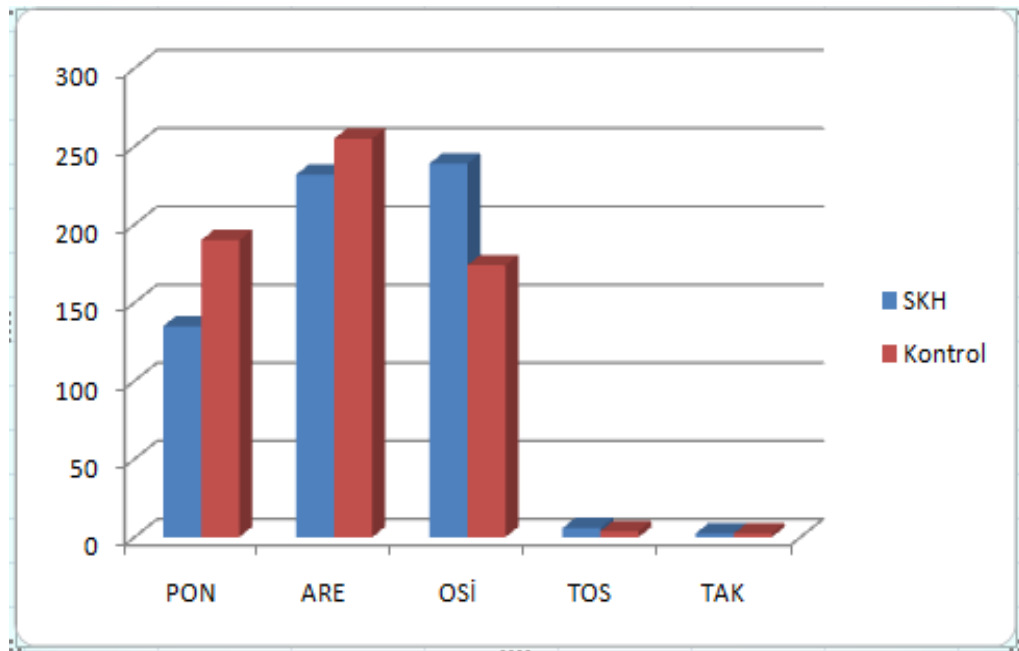
Ariesteraz aktivitesi subklinik hipotiroidili grupta  $232 \pm 33$ , sağlıklı grupta  $255 \pm 40$  saptandı. Ve her iki grup arasında ARE aktivitesi istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu.( $p = 0,03$ ) Ariesteraz sağlıklı kontrol grubunda HDL seviyeleriyle orta derecede korelasyon gösterdi.( $r = 0.49$ ,  $p = 0.02$ ) ARE subklinik hipotiroidili hastalarda Trigliserid düzeyiyle hafif derecede korelasyon gösterdi.( $r = 0.41$ ,  $p = 0.03$ ) ARE subklinik hipotiroidili olgularda BMI ile orta derecede korelasyon gösterdi.( $r = 0.58$ ,  $p < 0.01$ ) ARE tüm olgularda glikoz seviyeleriyle hafif derecede korelasyon gösterdi( $r = 0.35$ ,  $p = 0.01$ )

Oksidatif stres indeksi subklinik hipotiroidili olgularda 239(194-303), sağlıklı kontrollerde  $174 \pm 41$  saptandı. Ve her iki grup arasında OSİ seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.( $p = < 0,01$ ) OSİ tüm olgularda TSH seviyeleri ile ileri derecede korelasyon gösterdi.( $r = 0.60$ ,  $p < 0,01$ ) OSİ tüm olgularda TOS değeriyle ileri derecede korelasyon gösterdi.( $r = 0.94$ ,  $p < 0,01$ ) OSİ tüm olgularda glukoz değeriyle orta düzeyde negatif yönde korelasyon gösterdi.( $r = -0.52$ ,  $p < 0,01$ )

Total oksidan seviye subklinik hipotiroidili grupta 5.9(5.4-7.4), sağlıklı kontrollerde 3.9±0.8 saptandı. Ve her iki grup arasında TOS seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu.(p <0.01) TOS tüm olgularda TSH düzeyiyle ileri derecede korelasyon gösterdi.(r = 0.69 , p<0.01) TOS seviyeleri tüm olgularda total antioksidan kapasiteyle orta düzeyde korelasyon gösterdi.(r = 0.46, p <0.01) TOS tüm olgularda glikoz düzeyiyle orta derecede negatif korelasyon gösterdi.(r = -0.56 , p<0.01)

Total antioksidan kapasite subklinik hipotiroidili grupta 2.5±0.2, sağlıklı kontrollerde 2.3±0.2 saptandı. Ve her iki grup arasında TAK seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu.(p<0,01) TAK sağlıklı kontrol grubunda üre düzeyiyle orta derecede korelasyon gösterdi.(r = 0.54 , p = 0.01) TAK subklinik hipotiroidi grubunda kalp tepe atımıyla hafif düzeyde korelasyon gösterir.(r = 0.41 , p = 0.04) TAK tüm olgularda TSH seviyesi ile hafif düzeyde korelasyon gösterir.(r = 0.43 , p<0.01) TAK tüm olgularda trigliserid seviyesi ile hafif düzeyde korelasyon gösterir.(r = 0.44 , p<0.01) TAK tüm olgularda BMI ile orta düzeyde korelasyon gösterdi.(r = 0.46 , p<0.01)

Subklinik hipotiroidi ve sağlıklı olguların paraoksonaz, arilesteraz aktiviteleri, TAK, TOS ve OSİ değerlerinin karşılaştırılması şekil 10'da gösterilmiştir.



## 5.TARTIŞMA

Subklinik hipotiroidi en sık görülen tiroid fonksiyon bozukluğudur(29). Subklinik hipotiroidizmi hastalarda ateroskleroz oluşum mekanizması lipid anomaliliklerine bağlanabilir(32,49,57,58). Bazı çalışmalarda serum kolesterol seviyeleri subklinik hipotiroidili olgularda anlamlı şekilde yüksek bulunmuş, bunun yanında yapılan bazı çalışmalarda ise ötiroid sağlıklı kontrol bireylerle arasında farklılık tespit edilememiştir(30,40,46). Subklinik hipotiroidinin ateroskleroz için risk faktörü olması, serum total kolesterol seviyesi ile LDL kolesterol seviyesinin artması ve HDL kolesterol seviyesinin azalması ile bağlantılıdır(32,49,57,58). Bazı yayınlarda yüksek normal TSH değerinin bile serum lipid ve lipoprotein seviyesini ters yönde etkilediği gösterilmiştir(47,59,60). Serum TSH değerinin 1 mIU/ml artması, serum total kolesterol konsantrasyonunu kadınlarda 0.09 mmol/L(3.5 mg/dl), erkeklerde 0.16 mmol/L(6,2 mg/dl) arttırmaktadır(47). Bu lipid anomaliliklerinden dolayı subklinik hipotiroidi ateroskleroz için gerçek bir risk faktörü gibi düşünülebilir(98,99). Rotterdam çalışmasında(61) da postmenapozal kadınlarda, subklinik hipotiroidi ile aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar arasında klasik risk faktörlerinden(sigara, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabet) bağımsız olarak kuvvetli bir ilişki saptanmıştır. Başkol G. ve arkadaşlarının(100) yapmış oldukları çalışmada ise hipotiroidizmde aterosklerozun patogeneğinde lipid peroksidasyonu rol oynamaktadır. Birçok araştırmacı; aterosklerozun başlangıcı ve ilerlemesinde merkezi rol oynadığına inanılan LDL'nin oksidatif modifikasyonuna karşı HDL'nin koruyucu etkisini rapor etmişlerdir. HDL yapısında bulunan ve antioksidan bir enzim olan PON1, LDL oksidasyonunu önleyerek HDL'nin koruyucu etkisine katkıda bulunmaktadır(83,93). Durrington ve arkadaşları(101) LDL üzerinde birikme gerçekleşmeden PON1'in lipid peroksiditleri parçalamakla sorumlu olduğu hipotezini gerçekleştirmek için yapmış oldukları kontrollü çalışmada, saflaştırılmış PON1'in LDL'nin lipid peroksidasyonunu engellemede yüksek oranda etkili olduğunu gözlemlemişlerdir. Aviram ve ark.(102) deneylerinde, PON1'in tek başına oksidasyondan LDL'yi korumada LCAT ve apo A-1'den çok daha fazla etkisi olmasına rağmen PON1,LCAT ve apo A-1'in hepsinin birlikte yaptığı etkinin az da olsa PON1'den daha fazla olduğunu gözlemlemişlerdir. LDL üzerindeki PAFAH aktivitesi genetik etkiden bağımsız olarak koroner arter hastalığından korur. HDL üzerindeki PAFAH aktivitesi ise LDL'deki gibi enzimlerin ayrılmasına değil, PON1'e bağlıdır(103). HDL PON1 aktivitesine sahip değil ise, PAFAH'ın lipid peroksidasyonuna karşı insan LDL'sini koruyamayacağı belirtilmiştir(78). Birçok çalışma HDL bağımlı PON'un yalnız LDL oksidasyonunu değil aynı zamanda HDL



oksidasyonunuda engellediğini göstermiştir(97). Bu etki PON'un lipoprotein aracılıklı peroksidleri hidroliz edebilme özelliğine bağlıdır. Normal HDL seviyelerine rağmen düşük PON1 serum aktivitesinin, HDL'nin LDL'yi oksidasyondan koruyucu etkisinin azalmasına, böylece ateroskleroz insidansının artmasına yol açacağı öne sürülmüştür.

Akut faz reaksiyonu sırasında PON1 aktivitesinin önemli derecede azaldığı görülmüştür(104). Mackness ve ark. serum PON1 aktivitesinin ve konsantrasyonunun miyokard enfarktüsü belirtilerinin başlamasından sonraki 2 saat içinde azaldığını, PON1 düzeyinin miyokard enfarktüsü sonrasındaki 42 gün boyunca akut faz reaksiyonu geçmiş olduğu halde değişmediğini göstermiş ve PON1 aktivitesindeki bu azalmanın akut olgunun öncesinde mevcut olabileceğini bildirmişlerdir(105). Bu veriler PON1'in aterosklerotik süreçte rolü olabileceği yönündeki düşünceleri desteklemektedir.

Bizim çalışmamızda serum paraoksonaz aktivitesinin subklinik hipotiroidili hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde düşük olarak tespit edildi( $p=0.01$ ). Başkol G.(100) ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada da PON1 aktivitesi kontrol grubu ve tedavi sonrası hipotiroidizm olgularıyla karşılaştırılan tedavi öncesi hastalarda daha düşük bulunmuştur. Tedavi sonrası hipotiroidizm ortalama PON1 aktivitesi tedavi öncesi düzeyine göre anlamlı artış göstermiştir fakat kontrol grubuna göre hala anlamlı derecede düşüktür. Millionis(106) ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise subklinik hipotiroidili hastalarla kontrol grubunda benzer PON1 aktivitesi saptamışlardır. Azizi F.(107) ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir başka çalışmada yine hem hipertiroidili hem de hipotiroidili hastalarda PON1 aktivitesi kontrol grubuna göre daha düşüktür.

Yaptığımız çalışmada ayrıca paraoksonaz subklinik hipotiroidili grupta HDL ile korelasyon göstermedi( $r=0.18$  ,  $p=0.37$ ). Jayakumari N.(108) ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise sağlıklı kontrollerde PON1 aktivitesiyle HDLc pozitif ilişkiliyken koroner arter hastalığı varlığında zıt ilişkili saptanmıştır. Buna rağmen Şentürk T.(109) ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada akut koroner sendromlu hastalarda PON1 aktivitesi ile HDL düzeyleri arasında ilişki görülmemiştir.

PON1, hem arilesteraz hem de paraoksonaz aktivitesine sahip bir ester hidrolazdır. PON1 iki yaygın kodon polimorfizmi gösterir. Polimorfizm LDL'yi oksidasyondan koruma özelliğini etkiler. Polimorfizm arilesteraz aktivitesini etkilemez, arilesteraz aktivitesi PON1 aktivitesindeki değişikliklerden bağımsız esas protein konsantrasyonunun göstergesi olarak kabul edilir. Yapılan bir çalışmada PON1'in arilesteraz aktivitesinin, LDL oksidasyonu esnasında yaklaşık %50 oranında azaldığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda serum arilesteraz aktivitesi subklinik hipotiroidili hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük olarak tespit edildi.(p=0.03) Coria MJ.(110) ve ark. yapmış oldukları çalışmada ise arilesteraz aktivitesi aşikar hipotiroidi,subklinik hipotiroidi ve ötiroid kadınlar arasında farklılık saptamamışlar. Şentürk T.(109) ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise serum arilesteraz aktivitesi akut koroner sendromlu hastalarda düşük bulunmuştur. Gamboa R.(111) ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise Meksikalı kronik kalp hastalığı olan hastalarda hem paraoksonaz aktivitesini hem de arilesteraz aktivitesini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük saptanmıştır.

Daha önce de belirtildiği gibi PON1 enzimi özellikle aterogeneze major rol oynadığı kabul edilen lipid peroksidlerin oksidasyonunu önlediğinden dolayı antioksidan savunma sistemi içinde yer almaktadır. PON yalnızca lipoprotein kaynaklı peroksidleri hidroliz etmekle kalmaz, bunun yanı sıra hidrojen peroksiti hidroliz eder. Hidrojen peroksit, arteriyel duvar hücreleri tarafından aterogeneze esnasında üretilen başlıca reaktif oksijen türüdür ve oksidatif stres altında LDL oksidasyonuna neden olan ve subendotelyuma daha rahat geçebilen reaktif oksijen partikülüne dönüşür. PON'un hidrojen peroksiti hidroliz etmesi, aterosklerozda rol alan potent oksidanların eliminasyonunda önemlidir.

Hipotiroidizmin oksidatif stresi nasıl etkilediği ile ilgili bilgi sınırlı ve tartışmalıdır ve subklinik hipotiroidizmdeki oksidatif stres hakkında çok az şey bilinmektedir. Resch U.(112) ve ark. yapmış oldukları çalışmada hem hipertiroidizm hem de hipotiroidizmin enzimatik ve nonenzimatik antioksidanları içeren artmış oksidatif stresle ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Sarandöl E.(113) ve ark. yapmış oldukları çalışmada ise yine subklinik hipotiroidi de artmış oksidatif stres saptanmıştır. Erdamar H.(114) ve ark. yapmış oldukları çalışmada da hem hipertiroidizimli hastalarda ve bir kısım hipotiroidili hastalarda reaktif oksijen türlerinin gelişiminde ve antioksidan sistemin bozulmasında artış olduğu gösterilmiş. Venditti P.(115) ve

arkadaşlarının yapmış oldukları hayvan çalışmasında da hipotiroidi olan sıçanlarda kalp ve kaslarında oksidatif strese yatkınlığın arttığını göstermişlerdir. Biz de çalışmamızda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artmış oksidatif stresi saptadık.( $p<0.01$ ) Ayrıca oksidatif stres indeksi de subklinik hipotiroidili grupta sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti.( $p<0.01$ )

Total antioksidan kapasite(TAK) organizmadaki tüm antioksidanlar hakkında bilgi verirken malonilaldehit(MDA) artmış oksidatif strese bağlı lipid peroksidasyonunda kullanılan lipid peroksidasyon markırıdır. Biz de çalışmamızda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında subklinik hipotiroidili grupta istatistiksel olarak anlamlı artmış total antioksidan kapasite saptadık( $p<0.01$ ) Torun AN.(116) ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise hipotiroidizm ve subklinik hipotiroidizmin serum MDA ve TAK'ı nasıl etkilediğini araştırılmış ve MDA'yı kontrol grubuna göre hipotiroid ve subklinik hipotiroid hastalarda yüksek saptanmış, TAK düzeyleri gruplar arası anlamlı değişiklik göstermemiş.

PON1'in genetik yapısı, kişiler, popülasyonlar ve çevre şartları değiştikçe çeşitlilik gösterir. PON1 beslenme şekline etkilenir. Birçok çalışmada antioksidan alımı ve ateroskleroz şartları arasındaki ilişki araştırılmıştır(117,118). Daha önceki çalışmalarda obez hastalarda serum PON1 aktivitesinin düşük olduğu gösterilmiştir. Ferretti G.(119) ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada obez kadınlarda artmış oksidatif stres PON1 aktivitesindeki azalmayla ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Tabur S.(120) ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir başka çalışmada ise obez grupla sağlıklı kontrol grubu arasında PON1/ARE aktivitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış. Bizim çalışmamızda da BMI'yi subklinik hipotiroidili hastalarla( $26\pm 2$ ) sağlıklı olgular( $23\pm 3$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu.( $p<0.01$ ) Bu yüzden PON1/ARE aktivitesinin düşük saptamamızda obesitenin katkı sağlayabileceği düşünülmeyle beraber obezite PON1/ARE ilişkisi tartışmalıdır.

Sonuç olarak subklinik hipotiroidi ile paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesi ve oksidatif stres arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Düşük paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesi subklinik hipotiroidide artmış oksidatif hasarı göstermiştir. Bu da subklinik hipotiroidide ateroskleroz oluşum mekanizmasını açıklamakta faydalı olabilir. Bu bilgiler ışığında bu konuda daha fazla sayıda hasta içeren geniş randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Subklinik hipotiroidide PON/ARE aktivitesi ve oksidatif stres adlı çalışmamızın sınırlayıcı noktaları; hasta sayımızın az olması, hasta grubunda BMI' nin anlamlı derecede yüksek olması, çalışmamızdaki gruplarda koroner arter hastalığının semptom, anamnez ve elektrokardiyogramla dışlaması(ancak hasta ve sağlıklı grubun genç yaşta kadın olarak seçilmesinden dolayı koroner arter hastalığı ihtimali düşüktür) sayılabilir.



## 6.ÖZET

Subklinik hipotiroidi en sık görülen tiroid fonksiyon bozukluğu olup temel olarak triiodotironin, tiroksin değerleri normal sınırdaki tiroid stimulan hormon düzeylerinin yüksek olması olarak tanımlanabilir. Tiroid hastalıklarında serumda lipid ve lipoprotein konsantrasyonları sıklıkla değişiklik gösterir. Okside düşük molekül ağırlıklı lipoprotein kolesterol normal popülasyonuna göre daha yüksek, yüksek molekül ağırlıklı lipoprotein kolesterol seviyeleri daha düşüktür. Subklinik hipotiroidizmi hastalarda ateroskleroz oluşum mekanizması lipid anomaliliklerine bağlanabilir. Ateroskleroz süreci süresince oksidasyonun önemli bir rol oynadığını ve paraoksonaz 1'in lipid peroksidasyonunu engellediği ve böylece ateroskleroza karşı rol oynadığını gösteren kanıtlar vardır. Yüksek molekül ağırlıklı lipoprotein yapısında bulunan ve antioksidan bir enzim olan Paraoksonaz 1'in düşük molekül ağırlıklı lipoprotein oksidasyonunu önleyerek yüksek molekül ağırlıklı lipoprotein koruyucu etkisine katkıda bulunduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada subklinik hipotiroidide serum paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesini değerlendirilip oksidatif stresle arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Çalışmaya 25 subklinik hipotiroidili olgu ile 20 sağlıklı kontrol grubu alındı. Subklinik hipotiroidili grupta paraoksonaz aktivitesi sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü.( $p=0.01$ ) Arilesteraz aktivitesi de subklinik hipotiroidili grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü.( $p=0.03$ ) Oksidatif stres indeksi subklinik hipotiroidili grupta sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptandı.( $p<0.01$ ) Oksidatif stres indeksi tüm olgularda TSH seviyeleri ile ileri derecede pozitif korelasyon gösterdi.( $r=0.60, p<0.01$ ) Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, total kolesterol, düşük molekül ağırlıklı lipoprotein, yüksek molekül ağırlıklı lipoprotein açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç olarak subklinik hipotiroidi ile paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesi ve oksidatif stres arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Düşük paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesi subklinik hipotiroidide artmış oksidatif hasarı göstermiştir. Bu da subklinik hipotiroidide ateroskleroz oluşum mekanizmasını açıklamakta faydalı olabilir.

## SUMMARY

Subclinical hypothyroidism is the most common seen thyroid dysfunction. Basically described as normal triiodotironin and thyroxin level, beside high baseline levels of TSH. Lipid and lipoprotein concentrations frequently presents changes in thyroid diseases. Oxidized low density lipoprotein cholesterol is higher and high density lipoprotein is lower in compared with normal population. Atherosclerosis development mechanism can be related with lipid abnormalities in subclinical hypothyroidism. There are evidences that oxidation has a major role in atherosclerotic process and paraoxonase 1 prevents lipid peroxidation and by this way plays role against atherosclerosis. Paraoxonase 1 that is in structure of HDL and an antioxidant enzyme takes part in protective effect of HDL by preventing LDL oxidation. In this study we determined serum paraoxonase and arylesterase activity in subclinical hypothyroidism and searched the relationship with oxidative stress.

25 subclinical hypothyroid case and 20 healthy control group were taken part in this study. In subclinical hypothyroid patients paraoxonase activity was statistically significant lower.( $p=0.01$ ) compared to healthy control group. Arylesterase activity was statistically significant lower in patients with subclinical hypthyroidism.( $p=0.03$ ) Oxidative stress index was found statistically significant higher( $p<0.01$ ) in patients with subclinical hypothyroidism compared to healthy control group. Oxidative stress index showed strongly positive correlation with TSH levels in all cases.( $r=0.60, p<0.01$ ) There were no statistically significant difference between age, gender, total cholesterol, LDL, HDL levels in both groups.

As a result there was significant relation found between subclinical hypothyroidism and paraoxonase and arylesterase activity. Decreased paraoxonase and arylesterase activity had showed increased oxidative damage in subclinical hypothyroidism. However this may be useful to describe the atherosclerosis mechanism in subclinical hypothyroidism.

## 7.KAYNAKLAR

1. Canaris GJ, Manowitz NR, Major G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 526-534
2. Zulewski H, Muller B, Exer P, Miserez AR, Staub JJ. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 771-776
3. Schimmel M, Utiger RD. Thyroidal and peripheral production of thyroid hormones. *Ann Intern Med.* 1977; 87: 760
4. F.S.Greenspan, David G. Gartner. Thyrotropin-Releasing Hormone. *Basic&Clinical Endocrinology*, Lange 7th edition 217,218
5. Spencer C, Eigen A, Shen D, et al. Specificity of sensitive assays of thyrotropin(TSH) used to screen of thyroid disease in hospitalized patients. *Clin Chem.* 1987; 33: 1391-1396
6. Hatemi H, Kabalak T, Erdoğan. Tiroid Stimulan Hormon. *G.Klinik Tiroid.* Aralık 2001; 161-162
7. Ekins R. Measurement of free hormones of blood. 1990; 11: 5
8. Spencer CA, Lopresti JS. Application of a new Thyrotropin assay to subnormal measurement. *J Clin Endocrin Metab.* 1990; 70: 453
9. Fischbach FT. Thyroid-Stimulating Hormone, Tyroxine, Triiodotrionine: In a Manuel of Laboratory&Diagnostic Tests. 5th Edition. 1996; 6: 432-438
10. Molvalılar S. Tiroid Hastalıkları: İç Hastalıkları Editör; Büyüköztürk K 1. Baskı Nobel Tıp Kitapevleri. 1992; VIII: 242
11. İlçin, Biberoglu, Süleymanlar, Ünal. İç Hastalıkları cilt:2 2.baskı Güneş Kitapevi. 2171-2172
12. Polihar R, Kennedy P, Ziegler M, et al. Plasma Norepinephrine Kinetics, Dopamine, Beta-Hydroxalase and Chromograninin-A5 in Hypothyroid Patients before and following Replacement Therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 70: 277-81
13. Levey GS. Catecholamine Sensitivity, Thyroid Hormone and The Heart: A Reevaluation. *Am J Med.* 1971; 50: 413-20
14. Bilezikian JP, Loeb JN. The Influence of Hyperthyroid on Alfa and Beta Adrenergic Receptor Systems and Adrenergic Responsiveness. *Endocr Rev.* 1983; 4: 378-96
15. Walker JD, Crawford FA, Mukherjee R, et al. Direct Effects of Acute Administration 3,5,3'triiodo-L-thyronin on Myocyte Function. *Ann Thorac Surg.* 1994; 58: 851-6
16. Klein I. Thyroid Hormone and The Cardiovascular System. *Am J Med.* 1990; 88: 631-7
17. Klein I. Thyroid Hormone and High Blood Pressure. In: Laragh JH, Brenner BM, Kaplan NM, editors *Endocrine mechanism in hypertension.* Vol 2 New York Raven Press. 1989; p. 61-80
18. Klein I. Thyroid Hormone and High Blood Pressure. In: Laragh JH, Brenner BM, Kaplan NM, editors *Endocrine mechanism in hypertension.* Vol 2 New York Raven Press. 1989; p. 1661-74
19. Haber RS, Loeb JN. Effect of 3,5,3'triiodothyronine Treatment on Potassium Efflux from Isolated Rat Diaphragm: Role of Increased Permeability in the Thermogenic Response. *Endocrinology.* 1983; 3: 1217-23
20. Kapitola J, Vilimovska D. Inhibition of the Early Circulatory Effects of Triiodothyronine in Rats by Propranolol. *Physiol Bohemoslov.* 1981; 30: 347-52
21. Sanford CF, Griffin EE, Wiltenthal K. Synthesis and Degradation of Myocardial Protein During The Development and Regression of Thyroxine Induced Cardiac Hypertrophy in Rats. *Circ Res.* 1978; 43: 688-94

22. Graettinger JS, Muenster JJ, Checcia CS, et al. A Correlation of Clinical and Hemodynamic Studies in Patients with Hyperthyroidism and without Congestive Heart Failure. *J Clin Invest.* 1959; 38: 1316-27
23. Kotani T. Anti-TPO autoantibodies. Department of Laboratory Medicine, Myazaki Medical Collage. *Rinsho Byori.* April 1998; 46(4): 324-30
24. Dilmann WH. Hypothyroidism: In Cecil Textbook of Medicine/Edited by Lee Goldman, J. Claude, Bennet, 21th Edition. WB.Saunders Company. 2000; XVII(239): 1241-1244
25. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al. Disease of the Thyroid: In Harrison's Principles of Internal Medicine Com. H.Book, 14th Edition, McGrew-Hill Co. International Editions 1998; 12(162): 928-930
26. Arem R, Escalante D. Subclinical hypothyroidism: epidemiology, diagnosis and significance. *Adv Intern Med.* 1996; 41: 213 – 250
27. Ladenson PW, Singer PA, Ain KD. American thyroid association guidelines for detection of thyroid dysfunction . *Arch Intern Med.* 2000; 160: 1573 – 1575
28. Michael T, McDermott and E. Chester Ridgway. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2001; 86 (10) : 4585 – 4590
29. Fatourehchi V. Subclinical thyroid disease. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 413 – 416
30. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol.* 1977; 7: 481 – 493
31. Holowell J, Braverman LE, Spencer CA, et al. Serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the United States population; NHANES III. 72 nd Annual Meeting of the American Thyroid Association, Palm Beach, FL, 1999; Abstract 213
32. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 526-534
33. Rosenthal MJ, Hunt WC, Garry PJ, et al. Thyroid failure in the elderly: microsomal antibodies discriminant for therapy. *JAMA.* 1987; 258: 209 – 213
34. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, Appieton D, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: A twenty –year follow up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol.* 1995; 43 : 55 – 69
35. Bagchi N, Brown TR, Parish RF. Thyroid dysfunction in adults over age 55 years. A study in an urban U.S.Community. *Arch intern Med.* 1990; 150: 785-787
36. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, et al. Prevalence and followup abnormal TSH concentrations in elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol.(Oxford)* 1991; 34: 77-83
37. Sawin CT, Chopia D, Azizi F, Mannix JE, et al. The aging thyroid. Increased prevalence of elevated serum thyrotropin levels in the elderly. *JAMA.* 1979; 242: 247 – 250
38. Sawin CT, Castelli WP, Hersman JM, Nomora MC, et al. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. *Arch Intern Med.* 1985; 145: 1386 –1388
39. Chu JW, Crapo LM. Clinical perspective: The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86 10: 4591–4599
40. Geul KW, Sluisveld ILL, Grobbee DE, Bruyn AM, et al. The importance of thyroid microsomal antibodies in the development of elevated serum TSH in middle – aged women: Association with serum lipids. *Clin Endocrinol.* 1993; 39: 375–380
41. Konno N, Yuri K, Taguchi H, et al. Screening for thyroid diseases in an iodine sufficient area with sensitive thyrotropin assays, and serum thyroid autoantibody and urinary iodide determinations. *Clin Endocrinol.* 1993; 38: 273- 281
42. Bastenie PA, Vanhaelst L, Neve P. Coronary artery disease in hypothyroidism: observation in preclinical myxoedem. *Lanset.* 1967; 2: 1221-1222



43. Huber G, Mitrache C, Guglielmetti M, Huber P, Staub JJ. Predictors of overt hypothyroidism and natural course : a long –term follow –up study in impending thyroid failure. 71 st Annual Meeting of the American Thyroid Association , Portland, 1998 ; Abstarct 109
44. Kinlaw WB. Atherosclerosis and thyroid. *Thyroid Today*. 1991; 14: 1-8
45. Fowler PBS, Swale J, Andrews H. Hypercholesterolemia in borderline hypothyroidism: stage of premyxoedema. *Lancet*. 1970; 2: 488-491
46. Staub JJ, Althaus BU, Engler H, et al. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotrophin, prolactin and thyroid reverse, and metabolic impact on peripheral target tissues. *Am J Med*. 1992; 92: 631-641
47. Bindels AJ, Westendorp RG, Forlich M, et al. The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: a need far case-finding? *Clin Endocrinol*. 1999; 50: 217-220
48. Al-Adsani H, Hoffer LJ. Silva Resting energy expenditure is sensitive to small dose changes in patients on chronic thyroid hormone replacement. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82: 1118-1125
49. Tanis BC, Westendorp RGJ, Smelt AHM. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies. *Clin Endocrinol*. 1996; 44: 643-649
50. Arem R, Patsch W. Lipoprotein and apolipoprotein levels in subclinical hypothyroidism. Effect of levothyroxine therapy. *Arch Intern Med*. 1990; 150: 2097-2100
51. Carraccio N, Ferrannini E, Monzani F. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: Response to levothroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(4): 1533-1538
52. Kahaly GJ. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2000; 10: 1533-1538
53. Sellitti DF, Dennison D, Akamizu T, et al. Thyrotropin regulation of cyclic adenosine monophosphate production in human coronary artery smooth muscle cells. *Thyroid*. 2003; 10: 219-225
54. Caraccio N, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Subclinical hypothyroid patients are characterized by endothelial dysfunction caused by an impairment in the L-arginie-nitric oxide pathway. *Endocr J*. 2000; 47: 225
55. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of the brachial artery:a report of the internatinol brachial artery reactivity task force. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 257-265
56. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, et al. Nitric oxide is responsibl for flow-dependent dilation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation*. 1995; 91: 1314-9
57. Kahaly GJ. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothroidism. *Thyroid*. 2000; 10: 665-679
58. Panese MD, Ladenson PW, Meinert CL, et al. Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a guantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 2993-3001
59. Michalopoulos G, Alevizaki M, Piperigos G, et al. High serum cholesterol levels in persons with high normal TSH levels: should one extend the definition of subclinical hypothyroidism. *Fur J Endocrinol*. 1998; 138: 141-145
60. Bakler SJL, Ter Matten JC, Popp-Snijders C, et al. The relationship between thyrothropin and low density lipoprotein cholesterolis modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 1206-1211

61. Hak AE, Pols HAP, Visser TJ, et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: The Rotterdam Study. *Ann Intern Med.* 2000; 132: 270-278
62. Althaus BU, Staus JJ, Ryff-de-Leche A, Oberhansli A, Stahelin HB. LDL/HDL changes in subclinical hypothyroidism: possible risk factor for coronary heart disease. *Clin Endocrinol. (Oxf)* 1998; 28: 157-163
63. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, et al. Circulating lipids and minor abnormalities of thyroid function. *Clin Endocrinol.* 1992; 37: 411-414
64. Executive Summary of the third report of National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adult. *JAMA.* 2001; 288: 2486-2497
65. Jaeschke R, Guyatt G, Gerstein H, et al. Does treatment with L-thyroxine influence health status in middle-aged and older adults with subclinical hypothyroidism? *Gen Intern Med.* 1996; 11: 744-749
66. Monzani F, Del Guerra P, Caraccio N, et al. Subclinical hypothyroidism: neurobehavioral features and beneficial effect of L-thyroxine treatment. *Clin Invest.* 1993; 71: 367-369
67. Monzani F, Caraccio N, Del Guerra P, et al. Neuromuscular symptoms and dysfunction in subclinical hypothyroid patients: beneficial effect of L-T4 replacement therapy. *Clin Endocrinol.* 1999; 51: 237-242
68. Monzani F, Di Bello V, Caraccio N, et al. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 1110-1115
69. Ridgway EC, Cooper DJ, Walker H, Rodbard D. Peripheral responses to thyroid hormone before and after L-Thyroxine therapy in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981; 53: 1238-1242
70. Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 2064-2067
71. Cooper DS, Halpern M, Wood LC, et al. L-thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1984; 101: 18-24
72. Cooper DS. Subclinical hypothyroidism. *The New England Journal of Medicine.* 2001; 345: 260-265
73. Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin. North Am.* 1997; 26: 189-218
74. Gerold H, Jean-Jacques S, Christian M, et al. Prospective Study of the Spontaneous Course of Subclinical hypothyroidism: Prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(7): 3221-3226
75. Staub JJ, Noelpp B, Groni R, Gemesjager E. The relationship of serum thyrotropin (TSH) to the thyroid hormones after oral TSH-releasing hormone in patients with preclinical hypothyroidism. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1983; 56: 449-453
76. Muller B, Zulewski H, Huber P, et al. Impaired action of thyroid hormone associated with smoking in women with hypothyroidism. *N Engl J Med.* 1995; 333: 964-969
77. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med.* 1996; 335: 99-107
78. P.N. Durrington, B. Mackness, M.I. Mackness Paraoxonase and Atherosclerosis *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21: 473-480
79. Mazur A. An enzyme in animal tissues capable of hydrolyzing the phosphorus-fluorine bond of alkyl fluorophosphates. *J Biol Chem.* 1946; 164: 271-89

80. Uriel, A. Characterisation des cholinesterases et d'autres esterases carboxylique apres electrophorese en gelose. Am instit Pasteur. 1961; 101- 104
81. Mackness M.I., Halam S.D. The Separation Of Sheep And Human Serum "A-Esterase Activity Into The Lipoprotein Fraction By Ultracentrifugation. Comp Biochem Physiol B. 1985; 82: 675-677
82. Mackness M.I., Walker C.H. Multiple Forms Of Sheep Serum A-Esterase Activity Associated With The High-Density Lipoprotein. Biochem J. 1988; 250: 539-545
83. Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. FEBS Lett. 1991; 286: 152-4
84. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised Trial Of Cholesterol Lowering In 4444 Patient With Coronary Heart Disease. Lancet. 1994; 344: 1383-1389
85. Deakin S., James R. W. Genetic and Enviromental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-I. Clinical Science. 2004; 107: 435-447
86. Jay W. Heinecke1 and Aldons J. Lusis Paraoxonase-Gene Polymorphisms Associated with Coronary Heart Disease: Support for the Oxidative Damage Hypothesis? Am. J. Hum. Genet. 1998; 62: 20–24
87. Schmidt H., Schmidt, R. PON1 polymorphism leu-Met54 is associated with carotid atherosclerosis: results of the Austrian Stroke Prevention Study. Stroke. 1998; 29: 2043– 2048
88. Serrato M, Marian AJ. A variant of the human paraoxonase/arylesterase (HUMPONA) gene is a risk factor for coronary artery disease. J Clin Invest. 1995; 96: 3005-3008
89. Başkol G., Köse G. Paraoksonaz: Biyokimyasal özellikleri, fonksiyonları ve klinik önemi Erciyes Tıp Dergisi. 2004; 26 (2) 75-80
90. Harel, M., Aharoni, A., Gaidukov, L. et al. Structure and evolution of the serum paraoxonase family of detoxifying and anti-atherosclerotic enzymes. Nat. Struct. Mol. Biol. 2004; 11, 412–419
91. Cao H. Paraoxonase protection of LDL against peroxidation. J Lipid Res. 1999; 40: 133-139
92. Mackness B. Effect of the human serum paraoxonase 55 and 192 genetic polymorfizms. Febs Letter. 1998; 423; 57-60
93. Ekmekçi Ö., Donma O., Ekmekçi H. Paraoksonaz Cerrahpaşa Tıp Dergisi. 2004; 35(2)
94. Aviram M., Billecke S., Sorenson R., et al. Paraoxonase Active Site required for protection against LDL oxidation involves its free sulfhydryl group and is different from that required for its arylesterase/paraoxonase activities. Arterioscler Thromb Vasc. Biol. 1998; 18: 1617-1624
95. Navab M, Hama-Levy S, Van Lenten BJ, et al. Mildly oxidized LDL induces an increased apolipoprotein J/paraoxonase ratio. J Clin Invest. 1997; 99: 2005– 2019
96. Shih DM, Xia Y-R, Wang Y-P, et al. Combined serum paraoxonase knockout/apolipoprotein E knockout mice exhibit increased lipoprotein oxidation and atherosclerosis. J Biol Chem. 2000; 275: 17527–17535
97. Berliner JA, Navab M et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. Circulation. 1995; 91: 2488–96
98. Kahaly GJ & Dillmann WH. Thyroid hormone action in the heart. Endocrine Reviews 2005; 26 704–728.
99. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G & Biondi B. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. Recent progress in Hormone Research 2004; 59 31–50.

100. Başkol G, Atmaca H, Tanrıverdi F, Başkol M, Koçer C, Bayram F. Oxidative stress and enzymatic antioxidant status in patients with hypothyroidism before and after treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007 sep ; 115(8):522-6
101. Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. The hunt for nutritional and pharmacological modulators of paraoxonase [Editorial] *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1248-1250
102. Aviram M, Rosenblat M, Billecke S, Erogul J, Sorenson R, Bisgaier CL, Newton RS, La Du BN. Human serum paraoxonase (PON1) is inactivated by oxidised low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Radic Biol Med.* 1999; 26: 892–904
103. Mackness MI, Arrol S, Abbott CA, and Durrington PN. Protection of low-density lipoprotein against oxidative modification by high-density lipoprotein associated paraoxonase. *Atherosclerosis.* 1993; 104: 129–135
104. Navab M, Hama SY, Van Lenten BJ, et al. Mildly oxidized LDL induces an increased apolipoprotein J/paraoxonase ratio. *J Clin Invest* 1997; 99:2005-20.
105. Ayub A, Mackness MI, Arrol S, Mackness B, Patel J, Durrington PN. Serum paraoxonase after myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:330-5.
106. Milionis HJ, Tambaki AB, Kanioglou CN, Elisaf MS, Tselepis AD, Tsatsoulis A. Thyroid substitution therapy induced high-density lipoprotein-associated platelet-activating factor-acetylhydrolase in patient with subclinical hypothyroidism: a potential antiatherogenic effect. *Thyroid* 2005 may;15(5):455-60
107. Azizi F, Raiszadeh F, Solati M, Etemadi A, Rahmani M, Arabi M, Serum paraoxonase 1 activity is decreased in thyroid dysfunction *J Endocrinol Invest.* 2003 Aug;26:703-9
108. Jayakumari N, Thejaseebai G. High prevalence of low serum paraoxonase-1 in subjects with coronary artery disease. *J Clin Biochem Nutr.* 2009 Nov;45(3):278-84
109. Şentürk T, Sarandol E, Gululu S, Erdiñç S, Özdebakoğlu O, Özdemir B, Baran I, Arslan S, Aydınlar A Serum arylesterase activity is negatively correlated with inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes. *Saudi Med J.* 2009 Mar;30(3):334-9
110. Coria MJ, Pastran AI, Gimenez MS. Serum oxidative stress parameters of women with hypothyroidism. *Acta Biomed.* 2009 Aug;80(2):135-9
111. Gamboa R, Regalado JC, Huesca-Gómez C, Posadas-Romero C, Verdejo Paris J, Vargas-Alarcón G, Pérez-Méndez O. Low paraoxonase and arylesterase plasma activities in Mexican patients with coronary artery disease. *Arch Cardiol Mex.* 2008 Oct-Dec;78(4):360-8
112. Resch U, Hesel G, Tatzber F, Sinzinger H. Antioxidant status in thyroid dysfunction. *Clin Chem Lab Med* 2002 nov;40(11): 1132-4
113. Sarandöl E, Taş S, Dirican M, Serdar Z. Oxidative stress and serum paraoxonase activity in experimental hypothyroidism: effect of vitamin E supplementation. *Cell Biochem Funct.* 2005 Jan-Feb;23(1):1-8
114. Erdamar H, Demirci H, Yaman H, Erbil MK, Yakar T, Sancak B, Elbeg S, Biberoglu G, Yetkin I. The effect of hypothyroidism, hyperthyroidism, and their treatment on parameters of oxidative stress and antioxidant status. *Clin Chem Lab Med.* 2008;46(7):1004-10.
115. Venditti P, Balestrieri M, Di Meo S, De Leo T. Effect of thyroid state on lipid peroxidation, antioxidant defences, and susceptibility to oxidative stress in rat tissues. *J Endocrinol.* 1997 Oct;155(1):151-7.
116. Torun AN, Kulaksızoğlu S, Kulaksızoğlu M, Pamuk BO, İşbilen E, Tütüncü NB. Serum total antioxidant status and lipid peroxidation marker malondialdehyde levels in overt and subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol(Oxford)* 2009 Mar;70(3):469-74

117. Hennekens C, Buring J, Manson J, Stampfer M, Rosner B, Cook N. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasm and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1996;334:1145–1159.
118. Catapano A, Maggi F, Tragni E. Low density lipoprotein oxidation, antioxidants, and atherosclerosis. *Curr Opin Cardiol.* 2000;15:355–363.
119. Ferretti G, Bacchetti T, Moroni C, Savino S, Liuzzi A, Balzola F, Bicchiega V. Paraoxonase activity in high-density lipoproteins: a comparison between healthy and obese females. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Mar;90(3):1728-33. Epub 2004 Dec 21
120. Tabur S, Torun AN, Sabuncu T, Turan MN, Celik H, Ocak AR, Aksoy N. Non-diabetic metabolic syndrome and obesity do not affect serum paraoxonase and arylesterase activities but do affect oxidative stress and inflammation. . *Eur J Endocrinol.* 2009 Dec 18

