



**T.C.**

**SAKARYA ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÖTİROİD HASHİMOTO TİROİDİTLİ PUBERTAL KIZ  
HASTALARDA ERKEN KARDİYOVASKÜLER HASTALIK  
BELİRTEÇLERİ OLARAK SALUSİN- $\alpha$  VE SALUSİN- $\beta$   
DÜZEYLERİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Gizem BÖKE KOÇER**

**TEMMUZ-2019**





**T.C.**  
**SAKARYA ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÖTİROİD HASHİMOTO TİROİDİTLİ PUBERTAL KIZ  
HASTALARDA ERKEN KARDİYOVASKÜLER HASTALIK  
BELİRTEÇLERİ OLARAK SALUSİN- $\alpha$  VE SALUSİN- $\beta$   
DÜZEYLERİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Gizem BÖKE KOÇER**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Bahri ELMAS**

**TEMMUZ-2019**

Bu araştırma Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler  
Koordinatörlüğü tarafından 2019-7-25-17 proje numarası ile  
desteklenmiştir.

# İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
KISALTMA VE SİMGELER.....	iii
ŞEKİLLER.....	vi
TABLolar.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. TİROİD BEZİ VE FONKSİYONLARI.....	4
2.1.1. Tiroid Bezi Anatomisi.....	4
2.1.2. Tiroid Hormonu Sentezi.....	5
2.1.3. Tiroid Hormonlarının Vücuttaki Fonksiyonları.....	6
2.2. TİROİD BEZİNİ ETKİLEYEN HASTALIKLAR.....	9
2.2.1. Otoimmün Tiroid Hastalıkları.....	9
2.2.1.1. Hashimoto tiroiditi.....	10
2.2.1.1.1. Epidemiyoloji.....	10
2.2.1.1.2. Hashimoto tiroiditi patogeneğinde immün sistem elemanları ve tiroid antijenlerinin rolü.....	11
2.2.1.1.3. Hashimoto tiroiditi patogeneğinde muhtemel öneme sahip faktörler.....	13
2.2.1.1.4. Klinik özellikler.....	15
2.2.1.1.5. Laboratuvar bulguları.....	16
2.2.1.1.6. Ayırıcı tanı.....	17
2.2.1.1.7. Tedavi.....	18
2.3. HASHİMOTO TİROİDİTİ VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR..	19

2.4.	KARDİYOVASKÜLER HASTALIK VE BELİRTEÇLERİ.....	20
2.5.	SALUSİN'LERE GENEL BAKIŞ.....	21
2.5.1.	Salusin- $\alpha$ .....	22
2.5.2.	Salusin- $\beta$ .....	23
2.5.3.	Kardiyovasküler Risk Belirteçleri Olarak Salusinler .....	25
2.5.4.	Hashimoto Tiroiditi ve Salusinlerin İlişkisi .....	26
2.5.5.	Hashimoto Tiroiditinde Kardiyovasküler Risk Belirteçleri Olarak Salusin- $\alpha$ ve Salusin- $\beta$ .....	27
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1.	ÇALIŞMAYA DAHİL ETME VE DIŞLAMA .....	29
3.2.	HASTA VE KONTROLLERİN ANTROPOMETRİK ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ.....	30
3.3.	NUMUNELERİN TOPLANMASI VE SAKLANMASI.....	31
3.4.	SERUMDA ENFLAMATUVAR VE METABOLİK PARAMETRELERİN ÖLÇÜMÜ .....	32
3.5.	TİROİD US İNCELEMESİ .....	33
3.6.	EKOKARDİYOĞRAFİK İNCELEME.....	33
3.7.	İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.....	34
4.	BULGULAR .....	35
5.	TARTIŞMA .....	50
6.	SONUÇLAR .....	68
	ÖZET .....	70
	ABSTRACT .....	71
	KAYNAKLAR.....	72
	ÖZGEÇMİŞ.....	72

## BEYAN

Bu alışma T.C. Sakarya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 25.07.2018 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih: 26.07.2019

Gizem BÖKE KOÇER

İmza:

## TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları'nda uzmanlık eğitim sürem boyunca bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım kliniğimizin saygıdeğer hocaları Prof. Dr. Öner Özdemir, Prof. Dr. Şükriye Pınar İşgüven, Prof. Dr. Mustafa Büyükavcı ve Doç. Dr. İbrahim Caner, Dr. Öğr. Üyesi Pınar Dervişoğlu Çavdaroğlu'na,

Tez konusunun belirlenmesinden tezin son aşamasına gelene kadar bana yol gösteren, yoğun iş temposu arasında çok değerli vaktini ayırarak destek ve yardımlarını esirgemeyen, tecrübeleri ile bana ışık tutan tez danışmanım saygıdeğer hocam Doç. Dr. Bahri Elmas'a,

Her daim tecrübelerinden faydalandığım kliniğimizin uzmanlarına, asistan arkadaşlarıma, hemşire, sekreter ve personeline,

Her koşulda yanımda olan ve desteğini esirgemeyen eşim Utku Koçer'e,

Hayatımın her aşamasında sevgilerini hissettiğim, deneyimleri ile bana yol gösteren emek, sabır ve fedakarlıkla beni büyüten canım aileme, sonsuz teşekkürler.

Saygılarımla

**Dr. Gizem BÖKE KOÇER**

## KISALTMA VE SİMGELER

<b>AA</b>	: Aminoasit
<b>ABC</b>	: ATP bağımlı taşıyıcı
<b>ABCA1</b>	: ATP bağımlı taşıyıcı üyesi A1
<b>ACAT-1</b>	: Açıl-koenzim A asetiltransferaz-1
<b>BÇ</b>	: Bel çevresi
<b>cAMP</b>	: Siklik adenzin monofosfat
<b>cGMP</b>	: Siklik guanozin monofosfat
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>DAB</b>	: Diastolik arter basıncı
<b>DIT</b>	: Diodotirozin
<b>DM</b>	: Diabetes mellitus
<b>EAA</b>	: Eğri altında kalan alan
<b>EAD</b>	: Epikardiyal adipoz doku
<b>EKO</b>	: Ekokardiyografi
<b>FSH</b>	: Folikül uyarıcı hormon
<b>GH</b>	: Graves hastalığı
<b>GnRH</b>	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
<b>HDL</b>	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
<b>HLA</b>	: İnsan lökosit antijen
<b>HOMA-IR</b>	: İnsülin direnci
<b>Hs-CRP</b>	: Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein
<b>HT</b>	: Hashimoto tiroiditi



<b>IgG1</b>	: İmmunglobulin G1
<b>IgG3</b>	: İmmunglobulin G3
<b>IgG4</b>	: İmmunglobulin G4
<b>KAH</b>	: Koroner arter hastalığı
<b>KÇ</b>	: Kalça çevresi
<b>KİMK</b>	: Karotis intima media kalınlığı
<b>KVH</b>	: Kardiyovasküler hastalıklar
<b>LDL</b>	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
<b>LH</b>	: Lütein yapıcı hormon
<b>MHC</b>	: Majör histokompatibilite kompleksi
<b>MIT</b>	: Monoiodotirozin
<b>MNG</b>	: Multinodüler guatr
<b>mRNA</b>	: Mesajcı ribonükleik asit
<b>MS</b>	: Multiple skleroz
<b>N</b>	: Normal değer
<b>RA</b>	: Romatoid artrit
<b>SAB</b>	: Sistolik arter basıncı
<b>Sal-<math>\alpha</math></b>	: Salusin- $\alpha$
<b>Sal-<math>\beta</math></b>	: Salusin- $\beta$
<b>SLE</b>	: Sistemik lupus eritematozus
<b>SSS</b>	: Standart sapma skoru
<b>SREBP-2</b>	: Sterol regüle edici element bağlayıcı protein-2
<b>ST3</b>	: Serbest Triiodotironin

<b>ST4</b>	: Serbest Tetraiodotironin
<b>SVK</b>	: Sol ventrikül kitlesi
<b>SVKİ</b>	: Sol ventrikül kitle indeksi
<b>T3</b>	: Triiodotironin
<b>T4</b>	: Tetraiodotironin
<b>Tg</b>	: Tiroglobulin
<b>Th1</b>	: T helper 1 hücreleri
<b>Th2</b>	: T helper 2 hücreleri
<b>Th17</b>	: T helper 17 hücreleri
<b>TSH</b>	: Tiroid uyarıcı hormon
<b>TSH-R</b>	: Tiroid uyarıcı hormon reseptörü
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör nekroz faktörü alfa
<b>TPO</b>	: Tiroid peroksidaz
<b>US</b>	: Ultrasonografi
<b>VKİ</b>	: Vücut kitle indeksi

## ŞEKİLLER

**Şekil 1.** Tiroid bezinin anatomisi

**Şekil 2.** Tiroid hormonlarının kardiyovasküler sistemdeki hemodinamik etkileri

**Şekil 3.** Salusin- $\alpha$ 'nın aminoasit dizilimi (28 aa)

**Şekil 4.** Salusin- $\beta$ 'nin aminoasit dizilimi (20 aa)

**Şekil 5.** Hasta grubunda VKİ SSS ve hs-CRP değerleri arasındaki korelasyon analizi

**Şekil 6.** Hasta grubunda HDL ve hs-CRP değerleri arasındaki korelasyon analizi

**Şekil 7.** Hasta grubunda sT4 ve hs-CRP değerleri arasındaki korelasyon analizi

**Şekil 8.** Hasta grubunda sT4 ve Sal- $\beta$  değerleri arasındaki korelasyon analizi

**Şekil 9.** Hasta grubunda anti-TPO ve Sal- $\beta$  değerleri arasındaki korelasyon analizi

**Şekil 10.** Hasta grubunda Sal- $\alpha$  ve hs-CRP değerleri arasındaki korelasyon analizi

**Şekil 11.** Hasta grubunda Sal- $\alpha$  ve Sal- $\beta$  değerleri arasındaki korelasyon analizi

**Şekil 12.** TSH'nin HT mevcudiyetine göre ROC eğrisi

**Şekil 13.** Hs-CRP'nin HT mevcudiyetine göre ROC eğrisi

**Şekil 14.** Sal- $\beta$ 'nin HT mevcudiyetine göre ROC eğrisi

## TABLULAR

**Tablo 1.** Hashimoto tiroiditinde klinik semptomlar

**Tablo 2.** Hashimoto tiroiditinde ayırıcı tanı

**Tablo 3.** Salusin- $\alpha$  ve salusin- $\beta$ 'nin başlıca sentez yerleri

**Tablo 4.** Sal- $\alpha$  ve Sal- $\beta$ 'nin fizyolojik ve biyokimyasal etkilerinin karşılaştırılması

**Tablo 5.** Hasta ve kontrol gruplarında sosyodemografik verilerin karşılaştırılması

**Tablo 6.** Hasta ve kontrol gruplarında tiroid hormon ve antikor değerlerinin karşılaştırılması

**Tablo 7.** Hasta ve kontrol gruplarında antropometrik ölçümler ve metabolik parametrelerin karşılaştırılması

**Tablo 8.** Hasta ve kontrol gruplarında ekokardiyografik parametreler ve kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması

**Tablo 9.** Hasta ve kontrol gruplarında hs-CRP, Sal- $\alpha$  ve Sal- $\beta$  değerlerinin karşılaştırılması

**Tablo 10.** Hasta grubunda antropometrik ölçümler ve metabolik parametrelerin ekokardiyografik parametreler ve kan basıncı değerleri ile korelasyon analizleri

**Tablo 11.** Hasta grubunda tiroid hormon ve antikorlarının ekokardiyografik parametreler ve kan basıncı değerleri ile korelasyon analizleri

**Tablo 12.** Hasta grubunda antropometrik ölçümler ve metabolik parametrelerin hs-CRP, Sal- $\alpha$  ve Sal- $\beta$  değerleri ile korelasyon analizleri

**Tablo 13.** Hasta grubunda tiroid hormon ve antikorlarının hs-CRP, Sal- $\alpha$  ve Sal- $\beta$  değerleri ile korelasyon analizleri

**Tablo 14.** Hasta grubunda ekokardiyografik parametreler ve kan basıncı değerlerinin hs-CRP, Sal- $\alpha$  ve Sal- $\beta$  değerleri ile korelasyon analizleri

**Tablo 15.** Hasta grubunda hs-CRP, Sal- $\alpha$  ve Sal- $\beta$  değerlerinin birbirleri arasında korelasyon analizleri

**Tablo 16.** alışma grubunda diğer etkenlerden bağımsız olarak Sal- $\beta$  düzeyleri üzerine etkisi olan parametrelerin çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları

**Tablo 17.** alışma grubunda diğer etkenlerden bağımsız olarak Sal- $\alpha$  düzeyleri üzerine etkisi olan parametrelerin çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları

**Tablo 18.** Hashimoto tiroiditi riskini belirlemede etkili faktörlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid bezinin enflamasyonu olarak tanımlanan tiroidit farklı nedenlere bağlı oluşabilse de çocukluk çağında sıklıkla otoimmünite ve daha az sıklıkla enfeksiyöz nedenlere bağlı olarak gelişmektedir (Hurley 1977, Ecemiş ve Çolak 2012).

Kronik otoimmün tiroidit veya lenfositik tiroidit olarak bilinen ve çocukluk çağındaki tiroiditin en sık nedeni olan Hashimoto tiroiditi (HT), Hakaru Hashimoto tarafından 1912 yılında tanımlanmıştır (Brown 2013, Baş ve ark. 2015, Binay ve Şimşek 2016). Hastalık kızlarda erkeklere oranla 4-6 kat daha fazla görülmektedir. Çocukluk çağında her yaşta görülebilmekle birlikte görülme sıklığı altı yaşından sonra artmakta ve pubertal dönemde pik yapmaktadır (Nelson Textbook of Pediatrics 20<sup>TH</sup> Edition 2015).

Hastalığın genetik olarak yatkın kişilerde çevresel faktörlerin etkisi ile tiroid dokusuna karşı antikor üretimi ve enflamatuvar hücre infiltrasyonu sonucu ortaya çıktığı bildirilmektedir (Brown 2013). Ötiroidi, subklinik hipotiroidi, aşikâr hipotiroidi, subklinik hipertiroidi ve aşikâr hipertiroidi gibi tablolarla seyredebilmektedir (Pearce et al. 2003, Yeşilkaya ve ark. 2008). HT'li hastalar klinik olarak lokal ve sistemik bulgularla başvurabilirler. Lokal bulgular, anatomik olarak tiroid bezine yakın olan servikal yapıların sıkışması sonucu oluşmakta ve hastalar disfoni, dispne ve disfaji ile başvurabilmektedirler. Sistemik bulgular ise tiroid bezinin fonksiyon kaybı ile oluşan primer hipotiroidiye bağlıdır (Caturegli et al. 2014).

Tiroid hormonlarının birçok organ ve sistem ile ilişkisi bilinmektedir (Caturegli et al. 2014, Nilsson and Fagman 2017). Kalp ve damar sistemi de bunlardan birisidir. Tiroid hormonları kalp hızı, kalp debisi ve sistemik vasküler direnç gibi kardiyak fonksiyonlarla yakından ilişkilidir (Klein and Ojamaa 2001). Tiroid bezinin yetersiz çalışmasıyla kardiyometabolik hastalık riskinde artış olduğu da bilinmektedir. Fakat tiroid otoimmünitesinin, belirgin tiroid disfonksiyonu olmadan kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisi konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır (Cappola and Ladenson 2003, İşgüven ve ark. 2016).

Kardiyovasküler hastalık (KVH) oluşumundaki temel etkenlerden birisi olan aterosklerozun oluşumunda, kronik enflamasyon önemli bir patojenik faktördür.

Lezyonun başlangıcı ve ilerlemesi, hücrel-humoral enflamatuvar yanıt ile oluşmaktadır. Enflamasyonun KVH'lerle ilişkisini belirlemede kullanılan farklı belirteçler mevcuttur (İşgüven ve ark. 2016). Aile hikayesi, obezite, hipertansiyon, hiperinsülinemi, dislipidemi, karotis intima media kalınlığı (KİMK), sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ) ve epikardiyal adipoz doku (EAD) ölçümü gibi parametreler yanında yüksek duyarlılık C-reaktif protein (hs-CRP) ve homosistein gibi enflamatuvar belirteçler KVH riskinin belirlenmesinde kullanılan parametreler arasındadır (Libby et al. 2002, Cappola and Ladenson 2003, İşgüven ve ark. 2016). Ancak hastalığın morbiditesinin azaltılmasına katkı sağlayabileceği düşüncesi ile HT gibi kronik enflamatuvar hastalıklarda KVH riskinin daha erken dönemde ve daha hassas belirteçler ile saptanabilmesi hala ilgi çekici konular arasındadır.

İlk olarak Shichiri ve arkadaşları tarafından 2003 yılında tanımlanmış olan salusin- $\alpha$  (Sal- $\alpha$ ) ve salusin- $\beta$  (Sal- $\beta$ ), 20-28 aminoasitten (aa) oluşan çok fonksiyonlu endojen vazoaktif peptidlerdir (Atmaca ve Akbas 2017). İnsan plazma ve idrarının yanı sıra kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi ve böbreklerde varlığı gösterilmiştir. Salusinler preprosalusin olarak, vasküler düz kas ve endotel hücrelerinden bol miktarda üretilmektedir (Shichiri et al. 2003, Atmaca ve Akbas 2017). Sal- $\alpha$ 'nın kardiyovasküler sistem üzerinde kan basıncını düşürme ve kalp atım hızını azaltma gibi hemodinamik etkileri bulunmaktadır. Sal- $\beta$ 'nin ise damarlar üzerinde direkt vazodilatör etkisi gösterilemezken doğrudan negatif inotropik etkiler gösterdiği gözlenmiştir. Sal- $\alpha$  anti-aterojenik etkilere sahipken, Sal- $\beta$  aterojenik etkilere sahiptir. Bu fark salusinlerin açıl-koenzim A asetiltransferaz-1 (ACAT-1) enzimi üzerine zıt etkilerinden kaynaklanmaktadır. Sal- $\alpha$ ; ACAT-1'in ekspresyonunu inhibe edip, açıl koenzim A düzeyini azaltarak, monosit kaynaklı makrofajlarda köpük hücre oluşumunun baskılanmasını sağlamaktadır (Watanabe et al. 2011, Atmaca ve Akbas 2017).

Salusinlerin bazı kronik enflamatuvar hastalıklarda erken kardiyovasküler belirteç olarak kullanılabilmesi ile ilgili çalışmalar mevcuttur (Ozgen ve ark. 2011, Koca ve ark. 2014, Atmaca ve Akbas 2017). Ancak kronik enflamatuvar bir bozukluk olan HT'li çocuk hastalarda Sal- $\alpha$  ve Sal- $\beta$  düzeylerinin araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda çocukluk çağında HT'nin en sık görüldüğü dönem

olan pubertal kız hastalarda henüz tiroid disfonksiyonu oluşmadan Sal- $\alpha$  ve Sal- $\beta$  düzeylerinin değerlendirilerek diğer kardiyovasküler belirteçler ile ilişkilerinin belirlenmesi ve salusinlerin KVH'ler için erken belirteç olarak rollerinin saptanması amaçlanmıştır.





## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TİROİD BEZİ VE FONKSİYONLARI

#### 2.1.1. Tiroid Bezi Anatomisi

Tiroid bezi; boynun ön bölümünde, larinksin alt-ön ve trakeanın üst-ön bölümünde yer alan, yaklaşık 25 gram ağırlığında bir organdır. Sağ lob, sol lob, istmus ve piramidal lob olmak üzere 4 kısımdan oluşur. Bezin, her biri armuta benzeyen, tiroid kıkırdak eğik çizgisinden 5. veya 6. trakea halkasına kadar uzanan iki lobu vardır. Sıklıkla sağ lob sol lobdan daha büyüktür. İstmus, bu iki lobu 2. ve 3. trakeal halka seviyesinde önden birleştirerek, trakeanın ön yüzüne sıkıca yapışır (Şekil 1) (Dönmez Ersavaş 2018). Bezin küçük bir kısmını oluşturan piramidal lob ise genellikle istmustan yukarı doğru çıkıntı yapar (genellikle sola yakın). Bezin kendi kapsülünün olmasının yanı sıra arka kısımda kalınlaşıp krikoid kıkırdağa ve üst trakeal halkalara tutunan ön trakeal fascia uzantısı olan bir zarfı bulunur. Bu zarf bezi sarıp sabitler, yutma esnasında larinks ile birlikte yukarı aşağı hareketi sağlar (Last's Anatomy 10th edition 1999). Her lob 5 x 2 x 3 cm, istmus ise 1,25 x 1,25 cm boyutundadır (Gray's Anatomy 39th edition 2005). Tiroid bezi zengin bir kanlanma ağına sahiptir. İki taraflı eksternal karotisten çıkan arteria tiroidea superiorlar üst bölümü, subklavian arterin tiroservikal trunkusundan çıkan arteria tiroidea inferiorlar alt bölümü besler ve üç ven tarafından drene edilir (Khatawkar and Awati 2015). Bezin lenfatik drenajı esas olarak merkezi kompartmandaki derin servikal lenf nodlarından sağlanır (Stathatos 2006).



monoiidotirozin (MIT) ve diidotirozin (DIT) molekülleri hormonal yönden aktif değildir (Zimmermann 2009). Daha sonra iidotirozin molekülleri oksidatif olarak “coupling” e uğrarlar ve hormonal yönden aktif olan iidotironinleri (T3 ve T4) oluştururlar (Okuyucu ve Alaçam 2012). Tiroid hücrelerinin lüminal sınırında gerçekleşen sentezden sonra hormonlar egzozitoz yoluyla salgılanır. Salgılanan bu hormonlar kolloid olarak depolanır. Tiroid hormonunun kana verilmesi ise lüminal hücre zarının bir kolloid damlacığını endosite etmesiyle başlar. Daha sonra lizozomla birleşerek fagolizozom oluşturan kolloidden tiroglobulin proteolizinin ardından T3 ve T4 kapiller sisteme verilir. İidotirozinlerin özel bir deiodinaz tarafından parçalanmasıyla ortaya çıkan iyot yeniden organifikasyon için kullanılır (Braverman and Utiger 2000).

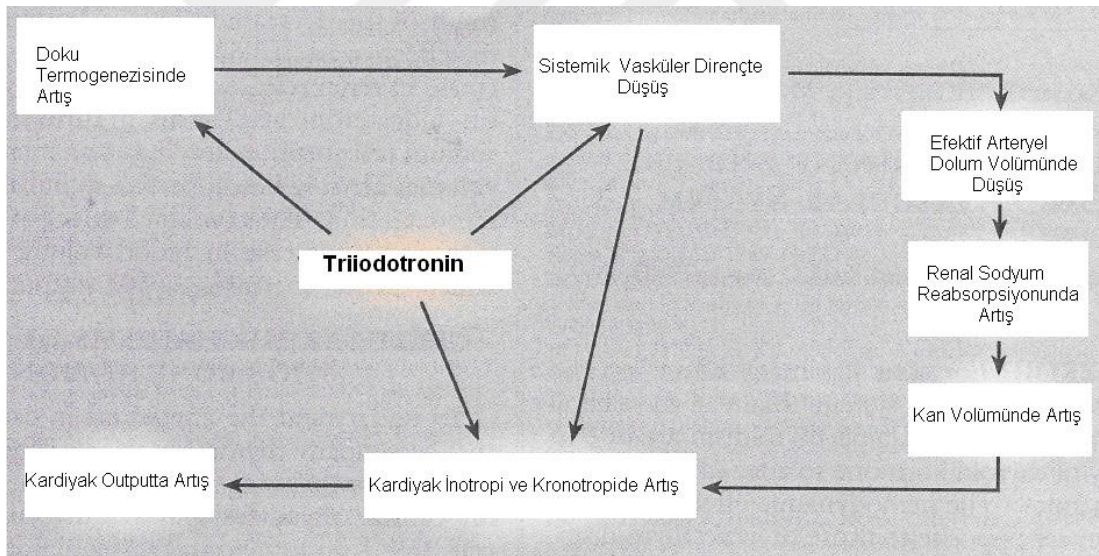
### 2.1.3. Tiroid Hormonlarının Vücuttaki Fonksiyonları

Tiroid hormonlarının vücuttaki genel etkileri aşağıdaki şekilde özetlenebilir (Lange of Endocrinology 2007, Caturegli et al. 2014):

1. **Kalorijenik etki:** Serbest T3 beyin, dalak ve testis dışındaki tüm dokularda oksijen tüketimi ve ısı üretimini Na-K ATPaz üzerinden gerçekleştirir.
2. **Sempatik sinir sistemi:** Tiroid hormonu kalp, iskelet kası, yağ dokusu ve lenfositlerde beta adrenerjik reseptör sayısını artırır.
3. **Pulmoner etkiler:** Solunum merkezinde hipoksi ve hiperkapniye karşı fizyolojik yanıtın devamlılığını sağlar. Ayrıca tiroid hormonları solunum kas fonksiyonlarını düzenler.
4. **Hematopoetik etkiler:** Yüksek tiroid hormon konsantrasyonunda artmış oksijen ihtiyacını karşılamak amacıyla eritropoetin artar. Aynı koşullarda eritrosit 2-3 difosfogliserat miktarı da artarak dokulara oksijen verilmesi kolaylaşır. Hipotiroide ise tam tersi olmaktadır.
5. **Gastrointestinal etkiler:** Artmış hormon düzeylerinde motilite artarken, azalmış hormon düzeylerinde motilite azalmaktadır.
6. **Üriner etkiler:** Glomerüler filtrasyon hızında düzenleyici etkisi bulunur. Azalmış hormon düzeylerinde glomerüler filtrasyon hızı azalır.
7. **Üreme sistemi üzerine etkiler:** Oligomenore ve/veya menometroraji sık görülür. Hipotiroidi, gebelik kaybıyla da ilişkilendirilmektedir.

8. **Cilt üzerine etkiler:** Hormon düzeyindeki azalma ciltte kuruma ve kalınlaşma oluşturur. Bu değişiklikler dermiste hidrofilik mukoproteinlerin (örneğin hiyalüronik asit) birikip, ter bezlerinde atrofi oluşturmasından kaynaklanmaktadır.
9. **Kemik metabolizmasına etkileri:** Tiroid hormonları kemik rezorpsiyonunu ve formasyonunu arttırdığından, hipertiroidi durumunda osteopeni, hiperkalsemi ve hiperkalsiüri görülebilir.
10. **Nöromusküler etkiler:** Hipertiroidide protein dönüşümünün artması ve iskelet kası kaybı sonucu proksimal miyopati oluşur. Ayrıca kaslarda kontraksiyon ve relaksasyon hızını artırır. Tipik olarak tremor görülür. Fetal dönemde ise nörolojik sistemin gelişimi için tiroid hormonu gerekli olduğundan üretimin azalması mental retardasyona yol açabilir.
11. **Lipid ve karbonhidrat metabolizmasına etkiler:** Hepatik glukoneogenez, glikojenolizis ve intestinal glukoz Emilimi tiroid hormonlarının etkisi ile artar. Kolesterol sentezi ve metabolizması artar, lipolizde de artış olur. Plazmaya yağ asidi ve gliserol salınır. Sonuç olarak; total kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) düzeyi hipotiroidide artar.
12. **Kardiovasküler sistem üzerine etkiler:** Tiroid hormonu kalp ve damar sistemi üzerinde birçok etkiye sahiptir (Triiodotironinin kardiyovasküler fizyoloji üzerindeki etkisi Şekil 2’de gösterilmiştir) (Klein and Ojamaa 2001). Tiroid hastalığı olan kişilerde kalp atım hızı, kalp debisi ve sistemik vasküler direnç gibi fonksiyonlar tiroidin durumuyla yakından ilişkilidir. Tiroid hormonu periferik oksijen tüketimini artırdığı için dolaylı olarak kalp kasılmasını artırır (Klein 1990). Bunun yanı sıra doğrudan kalp kasılmasını artırdığı da bilinmektedir. T3, periferik dolaşımdaki arteriollerini gevşeterek sistemik vasküler direnci azaltır. Ayrıca vasküler düz kas hücreleri üzerinde gevşeme sağlayarak vazodilatasyon oluşturur (Haber and Loeb 1983). Sistemik vasküler direncin azalması sonucunda, renin salınımında artma ve anjiyotensin-aldosteron sisteminde uyarılma olur. Böylece renal sodyum Emilimi uyarılarak plazma volümünün artması sağlanır. Tiroid hormonu eritropoetin sekresyonunu da uyarır. Bu iki etkinin kombine sonucu olarak kan volümü, preload ve kardiyak output artar (Klein and Ojamaa 2001). Tiroid hormonu

kardiyak miyozit içindeki hem yapısal hem de fonksiyon düzenleyici genlerin ekspresyonunu arttırmaktadır. Bunun yanında kardiyak miyosit ve sistemik damarlarda ekstrasnükleer genomik etkileri de bulunmaktadır. Genomik ve non-genomik etkinliği kalp fonksiyonlarını ve kardiyovasküler hemodinamiyi değiştirmektedir (Senese et al. 2014, Vatan ve ark. 2016). T3, gen transkripsiyonunu değiştirerek sarkoplazmik retikulum proteinleri olan Ca-ATPaz ve fosfolambanın üretimini regüle eder. Fosfolamban aktivitesi ise fosforlanma düzeyine bağlıdır. Sonuç olarak bu proteinlerdeki göreceli değişimler ve fosfolambanın fosforlanma düzeyi kalp yetmezliği ve tiroid hastalıklarındaki diastolik değişimleri açıklar (Kiss et al. 1994, Ojamaa et al. 2000).



(Klein and Ojamaa 2001)

**Şekil 2.** Tiroid hormonlarının kardiyovasküler sistemdeki hemodinamik etkileri

## 2.2. TİROİD BEZİNİ ETKİLEYEN HASTALIKLAR

Vücutta bulunan tüm diğer organlar gibi tiroid bezi de birçok hastalıktan etkilenmektedir. Tiroid bezini etkileyen belli başlı hastalık grupları enfeksiyonlar, malignensiler ve otoimmün hastalıklardır (Street 2013). Hastalar, hastalığa özgü belirti ve bulguları göstermelerinin yanı sıra hastalığın hormon salınımı üzerinde yarattığı etkiye göre; hormon seviyelerinin tamamen normal olduğu ötiroid, az olduğu hipotiroid veya çok olduğu hipertiroid olabilirler (Yeşilkaya ve ark. 2008).

### 2.2.1. Otoimmün Tiroid Hastalıkları

İmmün sisteminin kendi organ, doku, hücre ve proteinine karşı immün reaksiyon göstermesi otoimmünite olarak tanımlanır (Trombetta et al. 2017). Son yıllarda otoimmün hastalıkların insidansında artış gözlenmektedir. Bu artışın nedeni kesin olarak bilinmese de sorunun önemi açıktır. Otoimmün hastalıkların en sık etkilediği organlardan birisi ise tiroid bezidir (Onbaşı 2018). Otoimmün tiroid hastalıklarının etiyojisi multifaktöriyeldir. Hastalığın oluşumunda hem genetik hem de çevresel faktörler yer almaktadır (Dong and Fu 2014, Onbaşı 2018). Otoimmün tiroid hastalıkları, organ spesifik otoimmün hastalıkların prototipi olmakla birlikte otoimmün yanıtları tetikleyen mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Tanısı anti tiroid antikorların saptanmasıyla konulur. Ancak subklinik de seyredildiği için prevalansının çok daha yüksek olduğu düşünülmektedir (Pearce and Leech 2004, Dong and Fu 2014). En sık gözlenen otoimmün tiroid hastalıkları; HT ve Graves hastalığıdır (GH). HT genellikle hipotiroidi ile seyrederken; GH tirotoksikozla seyreder (Khan et al. 2015). Prevalansları %5 olarak tahmin edilmektedir (Dong and Fu 2014). HT'nin ana otoantijenleri; TPO ve Tg'dir. Ancak bu otoantijenlere karşı oluşan antikorlar (TPO-Ab ve Tg-Ab) yaklaşık %70 oranında GH'de de bulunur (Effraimidis and Wiersinga 2014, Dong and Fu 2014). Benzer şekilde, tiroid uyarıcı hormon reseptörü (TSH-R) GH'nin ana otoantijeni iken, TSH-R antikorları HT'de de az oranda gözlenmektedir (Effraimidis and Wiersinga 2014). Her iki otoimmün tiroid hastalığı da tiroidin lenfositik infiltrasyonu ve tiroid otoantikorlarının üretimi ile karakterizedir. Enfeksiyonlar, diyet, iyot ve sigara gibi çevresel faktörler de otoimmün tiroid hastalıklarının oluşumunda rol oynayan risk faktörlerindedir. Başlangıçta

sadece majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf II genlerinin otoimmün tiroid hastalığı için yatkınlığı artırdığı düşünülse de daha sonraki çalışmalarda, non-MHC genlerinin de etiolojide rol aldığı belirlenmiştir (Dong and Fu 2014).

#### **2.2.1.1. Hashimoto tiroiditi**

İyodun yeterli olduğu bölgelerde görülen hipotiroidinin en önemli nedeni HT'dir (Korkmaz ve ark. 2005, Hiromatsu et al. 2013). Hastalığın patofizyolojisi tiroid hücrelerinin apoptotik yıkımı sonucunda hormon sentezinin bozulmasıyla açıklanmaktadır (Khan et al. 2015). Folliküler yıkımı sonucu açığa çıkan TPO ve Tg proteinlerine karşı gelişen otoantikorlar sitotoksiktir. Klinik ve biyokimyasal tablo, ötiroidinin zamanla subklinik ve belirgin hipotiroidiye dönüşmesi ile oluşur. Ayrıca seyrek olarak hipertiroidi de gözlenir (Williams Textbook of Endocrinology 2002, Korkmaz ve ark. 2005).

Hashimoto tiroiditi, 1912'de Hakaru Hashimoto tarafından 'Struma Lymphamotosa' olarak adlandırılmıştır. Hashimoto'nun dört hastada tanımladığı; tiroid dokusunun plazma hücreleri ve lenfositlerce infiltrasyonu, lenfoid follikül formasyonu, parankimde fibrozis, atrofi ve diffüz guatr ile giden bu klinik durum HT olarak adlandırılmıştır (Hiromatsu et al. 2013). HT klinik evresine göre dört gruba ayrılmaktadır:

1. **Subklinik otoimmün tiroidit:** Erken evrede hastaların büyük bir kısmı ötiroiddir, guatr bulunmaz veya küçüktür.
2. **Kronik otoimmün tiroidit:** Hastalığın ilerlemesini takiben sert, diffüz, küçük veya orta büyüklükte bir guatrla birlikte otoimmün tiroidit kliniği oluşmaya başlar.
3. **Klasik Hashimoto hastalığı:** Büyük ve sert guatr ilerlemiş hastalık bulgusudur.
4. **Atrofik tiroidit:** Sitotoksik otoimmün reaksiyonun belirgin olduğu atrofik tiroidit ile birlikte hipotiroidi gelişir ve bu iki durumun birlikteliği HT'nin son evresini oluşturur (Amino and Tada 1995).

##### **2.2.1.1.1. Epidemiyoloji**

Hashimoto tiroiditi insidansı tüm dünyada yıllık 1000'de 0,3-1,5 olarak bildirilmiştir (Hiromatsu et al. 2013). İnsidansı yaşla birlikte artmaktadır (Binay ve Şimşek 2016).

Kadın cinsiyette erkeklere göre 10 kat daha sık görülmektedir (Hurley 1977). HT'nin çocuklardaki prevalansı ise %1,2-3 olup, kızlarda yaklaşık %2 iken, erkeklerde %0,2 olduğu bilinmektedir (Cappa et al. 2011, Binay ve Şimşek 2016). Çocukluk çağında her yaşta görülebilir. 3 yaş altında nadir olmakla birlikte bebeklik döneminde bile bildirilen vakalar mevcuttur. Erken puberte döneminde ise pik yapmaktadır (Cappa et al. 2011). Afrikalı Amerikalılara göre beyazlarda ve Asyalılarda daha sık gözlenmektedir (Onbaşı 2018).

#### **2.2.1.1.2. Hashimoto tiroiditi patogenezinde immün sistem elemanları ve tiroid antijenlerinin rolü**

**Tiroid içi lenfosit infiltrasyonu:** Histopatolojik olarak, tiroid dokusunun lenfositik hücrelerle invazyonu ve foliküllerin yıkımı en sık görülen bulgudur. Ciddi hastalığı olanlarda, TSH ile indüklendiği düşünülen fibrozis ve foliküler hücre hiperplazi görülür (Heufelder and Hay 1994). Aktif lenfositlerin folikül hücreleri arasında bulunmasına ise peripolezis denilmektedir (Marinkovic et al. 2006).

**Tiroid antijenleri-Tg ve TPO:** Tg, her alt birimi yaklaşık 330 kD olan büyük bir glikoprotein dimerdir. Tiroid folikül hücrelerinin TSH tarafından uyarılması ile Tg sentezlenerek lümeneye taşınır ve kolloid olarak depolanır. Tg, normal koşullarda serumda nanogram düzeylerinde saptanabilirken, tiroid hastalığı olan kişilerde artmış olarak gözlenebilmektedir (Hutchings et al. 1992). Tg geni ise çeşitli immünojenik yapıda Tg oluşturarak otoimmün tiroidit için yatkınlık geliştirebilir (Ban et al. 2003). Fare deneylerinde TPO ve Tg kullanılarak otoimmün tiroidit oluşturulabilmesi patogenezdaki potansiyel rollerine dayanak yapılmaktadır (Kotani et al. 1990, Matsuoka et al. 1994). Muhtemelen hem iodinyasyon yaygınlığı hem de posttranslasyonel modifikasyonlar Tg'nin immünojenitesini belirleyen önemli etkenlerdir (Hutchings et al. 1992).

Tiroid peroksidaz, tiroid hormonogenezinde anahtar bir enzimdir. Tiroid epitel hücrelerinin mikrovillus yapılarının lümeninde bulunur. 107 kD'luk bir glikoproteinden oluşur (Magnusson et al. 1987). TPO hem iodinyasyonu hem de iodotirozil yapılarının eşleşmesi yani T3'ün T4'e dönüşümünü katalize etmektedir. TPO gen polimorfizmi TPO antikorlarıyla ilişkili olsa da doğrudan HT'nin kliniği ile ilişkili değildir (Brčić et al. 2016).



**Tiroid antijenleri-TSH reseptörü:** TSH-R, G-protein bağı 764 aa içeren bir reseptördür. 10 ekzon tarafından kodlanan ilk 415 aa, hücre dışı domaini oluşturur. Geriye kalan 349 aa'ten oluşan yedi katlı transmembran segmenti ise bunlar arasındaki intrasitoplazmik segmentleri ve intrasitoplazmik kuyruğu oluşturur. TSH ekstrasellüler mesafede birçok bölgeye bağlanır (Libert et al. 1989, Misrahi et al. 1990, Nagayama and Rapoport 1992). TSH-R'ne yönelik antikorlar yaklaşık %15 kadar HT'de de görülmektedir. TSH-R'nin mesajcı ribonükleik asidi (mRNA) çok sayıda dokuda gözlenmiştir (örneğin; fibroblastlar, adipositler, kalp kası hücreleri, hipofiz hücreleri, kemik hücreleri ve beyin). Her ne kadar bu dokuların çoğunda reseptörün rolü net olmasa da TSH'nin kemik ve yağ hücresi fonksiyonlarını düzenleyebileceği öne sürmektedir (Haraguchi et al. 1999, Abe et al. 2003).

**B lenfositler:** HT'de B hücreleri tiroid dokusunda aktive olmakta ve tiroid antikorları (anti-Tg, anti-TPO ve anti-TSH-R) salgılanmaktadır. Antikor üretiminin ekstratiroidal lenfoid dokulardan da olduğuna dair kanıtlar olsa da tiroid bezi tiroid antikor üretiminin ana kaynağıdır (Chiovato et al. 2003). Antikorlar genellikle immunglobulin G1 (IgG1), immunglobulin G3 (IgG3) ve immunglobulin G4 (IgG4) subtipindedir. HT'de plazma hücrelerinin arttığı, IgG1 ve IgG4 düzeylerinin anti-Tg ve anti-TPO düzeyleriyle pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Binay ve Şimşek 2016). Tg ve TPO antikorları tiroid hücrelerinde lizise yol açabildikleri gibi TPO antikorunun TPO enzim aktivitesini inhibe ettiği de gösterilmiştir (Chiovato et al. 1993, Kohno et al. 1991)

**T lenfositler:** HT'li hastalarda T hücreleri, tiroid antijenleri ve bu antijenlerden elde edilen peptidlerle reaksiyona girmektedir. Aktive T hücreleri, immün süreçte yer alan başka hücreleri aktive etmek için sitokinler salgılamaktadır (Liblau et al. 1995). Bu hastalarda tiroid dokusunda T helper 1 (Th1) hücreleri yoğun olmakla birlikte hem Th1 hem de T helper 2 (Th2) hücreleri yer almaktadır (Glick et al. 2013). Th1 lenfositleri; interlökin-2, interferon- $\alpha$ , tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) salgılamakta, Th2 lenfositleri; interlökin-4 ve interlökin-5 salgılamaktadır. Bunlar, tiroid epitelinde oluşan apoptozisten sorumlu tutulmaktadır (Mackenzie and Davies 1987). Ayrıca immün sistemimizde, regülatuar supresör hücreler (CD4+, CD25+, Foxp3+) de yer almaktadır (Glick et al. 2013). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda yeni tanımlanan T helper 17 hücreleri (Th17) ve regülatuar T hücrelerinin (Treg) otoimmünitede

görevleri olduğu saptanmıştır. HT'de CD4+, CD25+ regülatuvar hücrelerinin sayısında ya da fonksiyonunda azalma olduğu düşünülmektedir. Herhangi bir enfeksiyon sonrasında protein yapıdaki benzerlikten ötürü T hücreleri aktive olup, tiroid folikül hücrelerinde insan lökosit antijen (HLA) sınıf II moleküllerinin ekspresyonuna ve Fas-ligand-Fas sinyal sisteminin aktivasyonuna neden olarak tiroid hücre apoptozisi gerçekleştirilir (Binay ve Şimşek 2016).

#### **2.2.1.1.3. Hashimoto tiroiditi patogeneğinde muhtemel öneme sahip faktörler**

**Genetik yatkınlık:** Son yıllarda otoimmün tiroid hastalığı oluşumunda pek çok duyarlı genin olduğu tespit edilmiştir. HT'nin oluşumunda da genetik yatkınlık olduğu açıktır (Tomer et al. 1999). Ailesel kümelenme yapması, kardeşte görülme riskinin > %20 olması, monozigot ikizlerde konkordans oranının rastgele antikor V geni ve T hücre reseptör geni kombinasyonuna rağmen %30-60 olması, Down ve Turner Sendromlu hastalarda daha fazla görülmesi, HLA-DR3 gibi allellerle zayıf da olsa ilişkili olması, sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen-4 geninin (T hücre aktivasyonunda bulunan bir yüzey molekülü) bazı allelleriyle ilişkili olması, Tg geninin otoimmün tiroid hastalığıyla ilişkili olması ve farklı immün reaktif Tg'ler kodlaması genetik yatkınlığın göstergesidir (Brix et al. 2000, Ban et al. 2003, Villanueva et al. 2003, Menconi et al. 2008).

**Enfeksiyon:** Tiroiditin bazı deney hayvanlarında viral enfeksiyonlarla tetiklendiği gösterilmesine rağmen HT'ye neden olan veya ilişkili olduğu görülen bir enfeksiyon bildirilmemiştir (Tomer and Davies 1993). Subakut granülomatöz tiroidit ve konjenital rubella enfeksiyonu sonrasında tiroid otoimmünitesi devam etmekle birlikte kronik tiroidit gelişimi gösterilememiştir (Srinivasappa et al. 1988).

**Stres:** Kanıtlar yeterli olmamakla birlikte, stresin GH için stimüle edici bir faktör olabileceği düşünülmektedir (Falgarone et al. 2013). Stres döneminde, adrenal aksın aktivasyonu ile glukokortikoid ve katekolamin salgılanmasında artış olduğu bilinmektedir. Bu durumun immün hücreler üzerine etkisiyle otoimmün tiroid hastalıkları gelişebileceği bildirilmiştir (Bendtzen et al. 1989). Otoimmün tiroid hastalıklarının prospektif olarak incelendiği Amsterdam kohortunda ise stresli yaşam, günlük sıkıntılar veya stres maruziyeti ile hastalık oluşumu, anti-TPO ve otoimmün hipotiroidi arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (Efrimidis et al. 2012). Ancak

adrenal aksın aktivasyonunun postpartum tiroiditte rol alması muhtemeldir. Bezin büyük bir kısmının zarar görmesiyle tiroid fonksiyon bozukluğuna neden olan HT'de ise stres predispozan faktör olarak kabul edilmemektedir (Effraimidis et al. 2012).

**Seks steroidleri:** HT'nin kadınlarda daha sık görölmesi patogenezinde X kromozomu veya cinsiyet steroidlerinin rol aldığını düşündürmektedir (Gause and Marsh 1986). İlk olarak, otoimmün tiroid hastalığı olan ikiz kadınların %34'ünde ve kontrollerin yalnızca %11'inde eğri X kromozom inaktivasyonu saptanmıştır (Brix et al. 2005, Yin et al. 2007). İkinci olarak, X kromozomu üzerinde bulunan ve doğal T hücrelerinin regülatuvar T hücrelerine dönüşümünü sağlayan FoxP3 geni otoimmün tiroid hastalığı ile ilişkilendirilmiştir (Ban et al. 2007). Bütün bu verilerle birlikte, yaşlı kadınlarda HT sıklığının artması, östrojenin önemli bir faktör olmadığını düşündürmektedir. Yine de tavuklarda yapılan bir çalışmada, androjenlerin Tg ile tetiklenen tiroiditlere karşı koruyucu olduğu bulunmuştur (Gause and Marsh 1986).

**Gebelik:** CD4+ CD25+ supresör T hücreleri gebelikte artmaktadır (Somerset et al. 2004). Bu durumun gebelik sonrasında rebound etki oluşturarak postpartum HT gelişimini tetiklediği iddia edilmektedir (Raghupathy 1997). Ayrıca fetusa karşı tolerans sağlanması için trofoblastlarca sunulan HLA-G, Fas L, indolamin 2-3 dioksijenaz gibi moleküllerin gebeliğe bağlı immüsupresyonda etkisi bulunmaktadır. Plasentadan salınan progesteron da maternal sitokin profili üzerine etkilidir (Davies 1999, Weetman 1999). Postpartum tiroidit geçiren hastaların ise yaklaşık %20'sinde ileriki yıllarda HT geliştiği gösterilmiştir (Othman et al. 1990).

**İyot alımı:** Hafif iyot eksikliği HT ve hipotiroidinin az görölmesiyle ilişkilirken, aşırı iyot alımda ise daha sık görüldüğü bildirilmiştir (Walsh et al. 2006).

**Radyasyon maruziyeti:** İyonize radyasyonun etkisi olduğu bilinmekle birlikte arka plan radyasyonunun etkili olup olmadığı bilinmemektedir (Agate et al. 2008, Völzke et al. 2005).

**Fetal mikrokimerizm:** Otoimmün tiroiditli hastaların annelerinin tiroidlerinde fetal hücreler saptanmıştır. Buna bağlı graft-versus-host reaksiyonu olabileceği düşünölmektedir. Ancak halen hipotez aşamasındadır (Ando and Davies 2003, Imaizumi et al. 2002).

**IgG4 ilişkili sistemik sklerozan hastalık:** HT çeşitli alt tipleri (klasik form HT, fibröz varyant HT, juvenil form, Hashitoksikoz ve ağrısız tiroidit) olan heterojen bir hastalıktır, bu nedenle patogenezi hala tam olarak bilinmemektedir. Son dönemde IgG4 ilişkili sistemik sklerozan hastalık ismiyle bilinen tablonun, HT'nin bir alt formu olabileceği üzerinde durulmaktadır. Bu hastaların yaklaşık %25'inde anti-Tg pozitifliği ile birlikte hipotiroidi görülür. IgG4 üreten plazma hücrelerinden zengin lenfo-plazmasitik infiltrasyon tipiktir. Fibröz varyantdaki kadar olmamakla birlikte interstisyel fibrozis görülmektedir. Histolojisi HT ile neredeyse ayırt edilemeyecek kadar benzerdir (Kakudo et al. 2011).

**İlaçlar:** İmmünmodülatör ilaç kullanımının HT'yi indüklediğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Örneğin; hepatit C tedavisinde kullanılan interferon- $\alpha$ 'nın tiroidit oluşumunu tetiklediği veya var olan tiroidit durumunun kötüleşmesine neden olduğu görülmüştür (Mandac et al. 2006). Kanser tedavisinde immünoterapinin kullanımıyla tiroiditler de dahil olmak üzere bir dizi immün hastalık gösterilmiştir (Caturegli et al. 2014). Ayrıca iyot, selenyum, amiodaron, propranolol, lityum, nonsteroid antienflamatuvar ve kortikosteroidlerin de tiroid disfonksiyonuna neden olduğu bildirilmiştir (Dong and Fu 2014).

#### **2.2.1.1.4. Klinik özellikler**

Hashimoto tiroiditi; ötiroidi, subklinik hipotiroidi, aşikâr hipotiroidi, subklinik hipertiroidi ve aşikâr hipertiroidi gibi tablolarla görülebilmekle birlikte genellikle asemptomatik guatr ile başvurur (Pearce et al. 2003, Binay ve Şimşek 2016). Hastalar diğer nonspesifik semptomlar araştırılırken ya da herhangi bir semptom olmasa dahi rutin tetkik edilme sırasında tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk ile tanı alır (Fava et al. 2009). Klinikte ise lokal ve sistemik bulgular görülebilir. Lokal bulgular, anatomik olarak tiroid bezine yakın olan servikal yapıların sıkışması ile oluşur. Hastalar; disfoni, dispne ve disfaji ile başvurabilirler. Sistemik bulgular, tiroid bezinin fonksiyon kaybından ve oluşan primer hipotiroididen kaynaklanır (Caturegli et al. 2014). HT'de, hipotiroidi karakteristik fonksiyonel bozukluk olsa da erken dönemdeki enflamatuvar süreç, tiroid foliküllerinde hasara ve aşırı tiroid hormon salınımına neden olacak kadar fazla apoptozise neden olabilir. Bu durum Hashitoksikoz olarak adlandırılan geçici hipertiroidiye yol açabilir. Hashitoksikozdaki tirotoksikoz genellikle kalıcı hipotiroidi ile son bulur. Bu olgularda tiroid bezi daha serttir ve antikör seviyeleri de çok yüksektir

(Dittmar and Kahaly 2003, Izumi et al. 2002). HT'ne; vitiligo, pernisiyöz anemi, Addison hastalığı, alopesi areata, tip 1 diabetes mellitus (DM), çölyak hastalığı, dermatitis herpetiformis, kronik aktif hepatit, romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozus (SLE) ve Sjögren sendromu gibi birçok otoimmün hastalık eşlik edebilir (Zettinig et al. 2000, Buysschaert 2003, Punzi and Betterle 2004, Ness-Abramof et al. 2006). Ayrıca HT'li hastalarda miyelo ve lenfoproliferatif hastalıkların gelişme oranının %1,4, tiroid lenfoması gelişme oranının ise %0,5 olduğu bildirilmektedir (Özata 2005). HT'de klinik semptomlar Tablo 1'de gösterilmektedir (Binay ve Şimşek 2016).

**Tablo 1.** Hashimoto tiroiditinde klinik semptomlar

Erken dönemde saptanan nonspesifik bulgular
<ul style="list-style-type: none"><li>• Halsizlik</li><li>• Yorgunluk</li><li>• Konstipasyon</li><li>• Kilo alma</li><li>• Kuru cilt</li><li>• Soğuk intoleransı</li><li>• Saç dökülmesi</li></ul>
Daha ileri aşamada saptanan bulgular
<ul style="list-style-type: none"><li>• Boy kısalığı</li><li>• Tiroid bezinin büyüklüğüne bağlı gelişen boyunda baskı hissi</li><li>• Terlemede azalma</li><li>• Ilımlı sinirsel sağırlık</li><li>• Periferik nöropati</li><li>• Galaktore (artmış prolaktine bağlı)</li><li>• Depresyon</li><li>• Demans</li><li>• Eklem ağrısı, kas krampları</li><li>• Mensturiyel irregularite (artmış prolaktin seviyesinin FSH ve LH seviyesini azaltması, GnRH'e azalmış yanıt)</li><li>• Obstrüktif uyku apnesi (üst solunum yolu kaslarında ve diyafragmada zayıflık)</li></ul>

(Binay ve Şimşek 2016)

#### **2.2.1.1.5. Laboratuvar bulguları**

Primer hipotiroidinin tanısında TSH düzeyi duyarlı bir test olmakla birlikte sT4 düzeyi subklinik hipotiroidi veya primer hipotiroidi tanısı için öncelikli bakılması gereken parametredir (Caturegli et al. 2014, Binay ve Şimşek 2016). Subklinik hipotiroidide sT4 düzeyi normal veya normalin alt sınırında iken TSH düzeyi yükselmiş bulunur

(Cappa et al. 2011, Brown 2013). Hipotiroidide yüksek TSH'nin etkisiyle rezidüel tiroid dokusunda tip 2 deionidaz enzimi aracılığıyla sT4'ten sT3'e dönüşüm devam edebilir ve sT3 normal sınırlarda kalabilir. Bu nedenle serum T3 ve sT3 düzeyi ölçümü primer hipotiroidide tanı ve izlemde yararlı değildir (Cappa et al. 2011). HT'de, tiroid antikorları (anti-TPO ve anti-Tg) genelde pozitif olmakla birlikte tanı sırasında %10-15'inde bu antikorlar negatif olarak saptanmaktadır (Binay ve Şimşek 2016). Boyun ultrasonografisi (US) tiroid hastalığı olan hastalarda en sık kullanılan görüntüleme aracıdır. Normal tiroid bezinde çeşitli boyutlardaki tiroid folikülleri ultrason dalgalarını belirgin olarak yansıtır ve loblar parlak görünür. HT'de ise tahrip olan tiroid foliküllerine lenfositler göç eder ve böylece tiroid parankiminin ekojenitesi belirgin şekilde azalır. Tahrip olmuş tiroid dokusu çevre kas yapıları ile benzer görünür. Ultrason nodül varlığını değerlendirmede de yarar sağlamaktadır (Caturegli et al. 2014).

#### **2.2.1.1.6. Ayırıcı tanı**

Ayırıcı tanı yapılırken hipotiroidi yapan diğer nedenler mutlaka dışlanmalıdır. HT'yi, nontoksik nodüler guatr, GH ve maligniteden ayırt etmek gerekmektedir. Büyük nodüler yapılar multinodüler guatrı (MNG) düşündürürken, HT'den uzaklaştırır (Takano et al. 2000, Binay ve Şimşek 2016). MNG iyot eksikliği, guatrojen maruziyeti ve tiroid enzim eksiklikleri gibi nedenlerden kaynaklanmaktadır. Çocuklukta küçük, yumuşak ve simetrikken, yaş ilerledikçe sert ve multinodüler görünüm almaktadır (Hurley 1977). MNG'de tiroid fonksiyon testleri çoğunlukla normal olarak saptanırken, nadiren hipotiroidi görülür. Tiroid otoantikorları ise negatiftir veya klinik olarak önemsiz düzeydedir (Hurley 1977, Binay ve Şimşek 2016). HT'nin erken evresinde oluşan tiroid foliküllerindeki yıkım tiroid hormon salınımında artışa neden olarak Hashitoksikoz tablosu geliştirebilir. Bu durum GH ile karışmaya neden olur (Dittmar and Kahaly 2003, Binay ve Şimşek 2016). HT'de Hashitoksikoz semptomları genellikle hafiftir ve 4-8 haftada azalmaya başlar. Genellikle kalıcı hipotiroidizm ile son bulur (Nalbant ve ark. 2016). HT'de önemli ayırıcı tanılardan biri de tiroid tümörleridir. Bezde hızlı büyüme veya inatçı ağrı varsa tümör düşünülmelidir. Tanıda belirsizlik durumunda biyopsisi endikasyonu oluşur. HT, tiroid lenfoması veya küçük hücreli kanserle karışabilmektedir (Hurley 1977). Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar Tablo 2'de gösterilmiştir (Binay ve Şimşek 2016).

**Tablo 2.** Hashimoto tiroiditinde ayırıcı tanı

•	Diffüz toksik guatr (Graves)
•	Toksik nodüler guatr
•	Nontoksik guatr
•	Ötiroid hasta sendromu
•	Panhipopituitarizm
•	Tiroid lenfoması
•	Tip 1 poliglandüler sendrom
•	Tip 2 poliglandüler sendrom

(Binay ve Şimşek 2016)

### 2.2.1.1.7. Tedavi

Hashimoto tiroiditinin tedavisi hastaların klinik ve laboratuvar bulgularına göre değişmektedir (Radetti 2014). Hastaların çoğunun tedaviye ihtiyacı yoktur. Bunun sebebi otoimmün olayların yavaş fakat süregelen bir durum olması ile ilişkilendirilmiştir. Ötiroid olan ve/veya guatrın küçük olduğu hastalara izlem önerilirken, guatrın büyük olduğu hastalara replasman tedavisi önerilmektedir. Tedavi ile guatrın küçüldüğü yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Aksoy ve ark. 2005). Aşikâr hipotiroidisi olan hastalara tedavi başlanması konusunda fikir birliği mevcutken, ötiroid ve subklinik hipotiroidili hastalarda tedavi gerekliliği halen tartışmalıdır (Carbotta et al. 2017). Tedavi alan hastalarda enflamatuvar sürecin durduğu ve antikor düzeylerinin yıllar içinde gerilediği gösterilmiştir. Pediyatrik endokrinologların çoğu çocukluk çağında subklinik hipotiroidisi olan hastalara normal büyüme ve gelişmeyi de sağlamak için levotiroksin sodyum önermektedir (Papapetrou et al. 1972).

Hashimoto tiroiditi varyantı olan IgG4 ile ilişkili hastalarda kısa süreli glukokortikoid tedavisinin kalıcı hipotiroidi gelişmesini önlediği bildirilmektedir (Caturegli et al. 2014). Ancak steroidlerin kısa ve uzun dönem yan etkileri düşünüldüğünde özellikle büyüme çağındaki çocuklarda dikkatli kullanılmalıdır (Blizzard et al. 1962).

Selenyum son zamanlarda HT için potansiyel bir tedavi olarak görülmektedir. Selenyum, periferde T4'ün T3'e dönüşümünü artıran tip 1 iodoironin 5-deiodinaz ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oluşumunu artıran glutasyon peroksidaz enzimlerinin yapısında yer almaktadır. Otoimmün tiroid hastalıklarının incelendiği bir derlemede, 200 µg selenyumun l-selenomethionine formunun 6 ay oral alımda anti-TPO düzeylerinde anlamlı düşüş

gözlendiği, tedavi sonlandığında ise anti-TPO düzeylerinde tekrar artış gözlendiği bildirilmiştir (Efrimidis and Wiersinga 2014). Fakat başka çalışmalarda selenyum kullanımı ile ilgili farklı sonuçlar saptanmıştır (Caturegli et al. 2014).

Hipertiroidi gelişen hastalar semptomatikse beta bloker başlanabilir. Bu hastalara antitiroid tedavi de verilebilir. Fakat antitiroid tedavi sonrasında hızla hipotiroidi gelişebileceği için hastalar yakın takip edilmelidir (Çorapoğlu ve ark. 1996).

Cerrahi tedavi, tiroid hormon replasmanına rağmen büyük ve bası semptomları oluşturan guatlarda önerilmektedir (Gönç ve Yordam 2003).

### **2.3. HASHİMOTO TİROİDİTİ VE KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR**

Tiroid hormonlarının kardiyomiyosit, endotel ve vasküler düz kas hücrelerini doğrudan etkilediği bilinmektedir (Lee et al. 2015). Bu nedenle tiroid disfonksiyonu ateroskleroz risk faktörlerinden biri olarak görülmektedir. Azalmış tiroid hormonlarının LDL kolesterol ve pıhtılaşmada artışın yanında vasküler düz kas hücrelerinde değişiklik oluşturarak ateroskleroza neden olduğu gösterilmiştir (McLeod 2013).

Aterosklerozun aktive olmuş monosit, makrofaj ve T hücrelerinin intimaya göç etmesiyle oluştuğu bilinmektedir. Bu durum ateroskleroz ile enflamatuvar hastalıkların ortak bir özelliğidir (Ross 1999). Aterosklerozdaki enflamatuvar süreç bilinmesine rağmen bu enflamatuvar reaksiyonu başlatan nedenler ve antijenler tam olarak bilinmemektedir (Frosteğård 2005). İmmün mekanizmaların aterosklerozdaki plak rüptürü ve aterotrombozun oluştuğu son aşamalar da dahil olmak üzere her aşamada yer aldığı gösterilmiştir (Wick et al. 2004). Bu nedenle aterosklerozun ısı şok proteinleri gibi otoantijenlerin de yer aldığı otoimmün bir hastalık olduğu düşünülmektedir (Frosteğård 2005). Bu düşünce  $\beta$ 2-glikoprotein-I reaktif lenfositlerin adoptif transferle LDL reseptörü eksik farelerde erken ateroskleroz oluşumunu gösteren çalışmalarla desteklenmiştir (George et al. 2000).

Otoimmün hastalıklar orta yaş döneminin başlarında görülen, ateroskleroz gelişimini hızlandıran, kronik enflamasyon ve bağışıklık sistemi bozukluğu ile karakterize olan



hastalıklardır (Matsuura et al. 2014, Ahearn et al. 2015). Patogenezinde hücrel ve humoral immünitinin yer aldığı kronik otoimmün bir tiroidit olan HT'nin henüz tiroid disfonksiyonu oluşturmadığı dönemdeki kardiyometabolik etkileri tam olarak bilinmemektedir (Yeşilkaya ve ark. 2008, Topaloglu ve ark. 2013). Fakat yapılan hayvan çalışmalarında ateroskleroz ve otoimmün hastalıklar arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir (Wick et al. 2004). Humoral ve hücrel immünitede CD40-CD40 ligand etkileşiminin önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Bu etkileşimin ateroskleroz ve otoimmün hastalıklarda iyileşme sağladığı gösterilmiştir (Toubi and Shoenfeld 2004). Ayrıca ciddi otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılan immunglobulinin ateroskleroz gelişimini önlediği de bildirilmektedir (Frosteğård 2005). Otoimmün hastalıklarda, KVH riskinin erken tespitiyle morbidite ve mortalitenin azaltılması beklenmektedir (Frosteğård 2005). Yeni biyobelirteçlerin tanımlanması ve değerlendirilmesi, bu hastalarda KVH'nin tanı ve yönetimi için büyük bir değere sahiptir (Ahearn et al. 2015).

#### **2.4. KARDİYOVASKÜLER HASTALIK VE BELİRTEÇLERİ**

Kardiyovasküler hastalıklarda klasik risk belirteçleri olarak; ailede erken yaşta KVH görülmesi, hipertansiyon, obezite, hiperinsülinemi ve dislipidemi bilinmektedir (İşgüven ve ark. 2016). Dolaşımdaki enflamatuvar belirteçler de KVH'lerin potansiyel belirleyicilerindedir (Topaloglu ve ark. 2013). Enflamasyonun ana belirteci olan hs-CRP'nin son zamanlarda önemli bir kardiyovasküler risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Yine yüksek homosistein düzeylerinin aterosklerozun risk faktörü olduğu bildirilmiştir (İşgüven ve ark. 2016). KİMK ölçümü ise kardiyovasküler riskin değerlendirilmesi için etkili non-invazif bir yöntemdir (Topaloglu ve ark. 2013).

Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein sistemik enflamasyonun belirtecidir ve çeşitli hastalıklarda olduğu kadar sağlıklı kişilerde de kardiyovasküler riski değerlendirmek için kullanılır. Monositlerden enflamatuvar sitokinlerin salınımını uyardığı bilinmektedir (Türemen ve ark. 2011). Subklinik hipotiroidide hs-CRP'nin yükseldiği gösterilmiştir (Christ-Crain et al. 2003). HT'de de periferik aktivasyona neden olan düşük dereceli sistemik enflamasyon hs-CRP ile ilişkilendirilmiştir (McLeod 2013).

Hiperhomosisteinemi ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörüdür (Topaloglu ve ark. 2013). Homosisteinin aterojenik etkisi, endotel hücreleri ve bunların işlevleri üzerindeki sitotoksik etkisiyle açıklanmaktadır (İşgüven ve ark. 2016). Ayrıca homosistein otoimmün hastalıkların enflamatuvar aktivasyonunda da rol almaktadır. Kronik enflamasyonun anti-oksidanları ve B vitamin-folat gibi oksidasyon duyarlı maddeleri tüketip oksidatif stres oluşturarak hiperhomosisteinemi geliştirdiği düşünülmektedir (Cicone et al. 2018).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda KİMK'deki artış aterosklerozun erken belirteçlerinden biri olarak görülmektedir (İşgüven ve ark. 2016). Ayrıca gelecekteki kardiyovasküler morbiditenin de habercisi olduğu bildirilmiştir (Staub et al. 2006). KİMK'deki artış ile aşikâr ve subklinik hipotiroidi arasında ilişkinin olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (Lee et al. 2015, Unal ve ark. 2017, Saif et al. 2018). Aynı zamanda HT'de tiroid fonksiyonlarının henüz bozulmadığı dönemde de KİMK'de artış olduğu gösterilmiştir (İşgüven ve ark. 2016). KİMK'in bilinen diğer kardiyovasküler risk faktörleri ile eşit öneme sahip bir belirteç olduğu düşünülmektedir (Topaloglu ve ark. 2013).

## **2.5. SALUSİN'LERE GENEL BAKIŞ**

Salusinler (Sal- $\alpha$  ve Sal- $\beta$ ) 20-28 aa'ten oluşan insan ve fare dokularında tespit edilen çok fonksiyonlu endojen vazoaktif peptidlerdir. İlk olarak 2003 yılında Shichiri ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (Shichiri et al. 2003, Aydın ve ark. 2014, Atmaca ve Akbas 2017). İnsan plazması ve idrarında saptanmasının yanı sıra kardiyovasküler sistem sekresyonları, santral sinir sistemi ve böbreklerde de varlığı bildirilmiştir. Salusinler preprosalusin olarak vasküler düz kas ve endotel hücrelerinden bol miktarda üretilmektedirler (Shichiri et al. 2003). Sal- $\alpha$  ve Sal- $\beta$ 'nin başlıca sentez yerleri tablo 3'te gösterilmiştir (Aydın ve ark. 2014).

**Tablo 3.** Salusin- $\alpha$  ve salusin- $\beta$ 'nin başlıca sentez yerleri

- |                          |                              |
|--------------------------|------------------------------|
| • Aterosklerotik plaklar | • Kan damarları              |
| • Hipotalamus            | • Endotelyal hücreler        |
| • Adrenal medulla        | • Kemik iliği                |
| • Timus                  | • Fibroblastlar              |
| • Böbrekler              | • Makrofajlar                |
| • Hipofiz                | • Vasküler düz kas hücreleri |

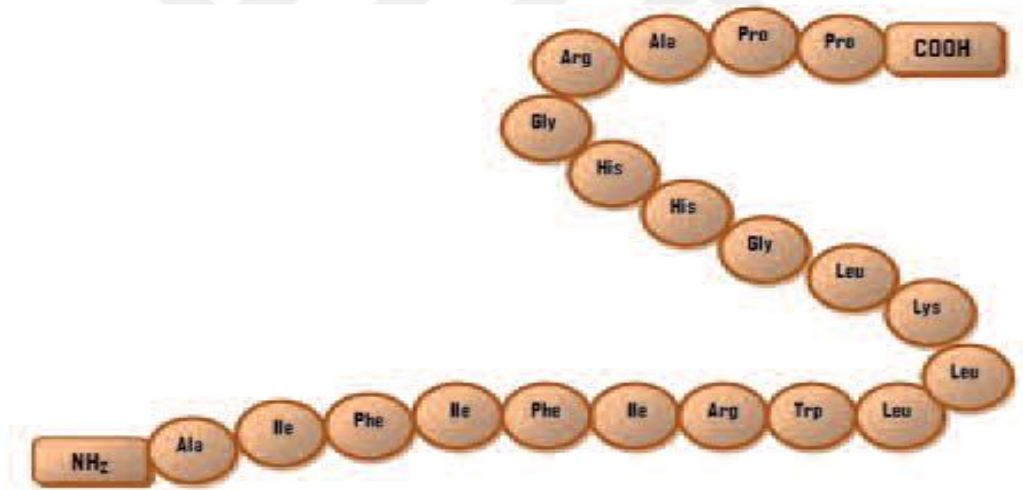
(Aydın ve ark. 2014)

### 2.5.1. Salusin- $\alpha$

Preprosalusin olarak salgılanan Sal- $\alpha$  28 aa'ten oluşmaktadır. Sal- $\alpha$ 'nın aa dizisi; glutamin 1, lizin 1, serin 1, lösin 2, arjinin 3, glisin 4, prolin 7 ve alanin 9 olmak üzere sekiz farklı aa'in bir araya gelmesiyle oluşmaktadır (Şekil 3) (Aydın ve ark. 2014). Bu peptid %3,57 glutamin, %3,57 lizin, %3,57 serin, %7,14 lösin, %10,71 arjinin, %14,28 glisin ve %25 prolin içermektedir (<http://www.anaspec.com> 2012). Sal- $\alpha$ , Sal- $\beta$ 'ya oranla daha az hidrofobik aa içermektedir. Sal- $\alpha$ 'nın kardiyovasküler sistem üzerinde kan basıncını düşürmek ve kalp atımını azaltmak gibi majör hemodinamik etkilerinin olduğu bilinmektedir (Atmaca ve Akbas 2017). Orta dereceli hipertansiyonu olan hastalarda Sal- $\alpha$  düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre azaldığı bildirilmiştir (Watanabe et al. 2008). Sal- $\alpha$ 'nın gerek insan ve gerekse sıçanların vasküler düz kas hücrelerinde mitojenik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Shichiri et al. 2003). Fare kardiyomiyositleri ile yapılan bir çalışmada salusinlerin miyositlerin büyüme ve gelişmesi üzerine etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu etkileri hipertrofiyi uyarıp, apoptozisi inhibe etmesini açıklamaktadır (Atmaca ve Akbas 2017). Ayrıca Sal- $\alpha$ 'nın ACAT-1'in ekspresyonunu inhibe edip, açıl koenzim A düzeyini azaltarak, monosit kaynaklı makrofajlarda köpük hücre oluşumunun baskılamasını sağlaması ile anti-aterojenik etkiye sahip olduğu bildirilmektedir (Watanabe et al. 2011, Aydın ve ark. 2014, Atmaca ve Akbas 2017). Karotid arterdeki aterosklerozun da Sal- $\alpha$  düzeyinde azalma ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (Aydın ve ark. 2014). Ayrıca Sal- $\alpha$  seviyeleri plak skoru ile uyumlu bir şekilde azalmakta olduğu gösterilmiştir (Watanabe et al. 2008). Yapılan çalışmalarda akut koroner sendromda Sal- $\alpha$  düzeyleri düşük bulunmuştur. Hatta tek damar hastalığı olan olgular ile üç damar hastalığı olan olgular



açmadan yapar. Bu peptid hipotansiyon, bradikardi ve kardiyak disfonksiyon gibi etkilerini kolinerjik mekanizmalarla uyarmaktadır (Izumiyama et al. 2005). Antiapoptotik ve kardiyomiyosit büyümesini tetikleyici etkileri de vardır (Yu et al. 2004, Xiao-Hong et al. 2006). Sal- $\beta$  aynı zamanda c-myc ve c-fos ilişkili genlerin ekspresyonlarını indükleyerek vasküler düz kas hücrelerinin ve fibroblastların proliferasyonunu artırmaktadır (Watanabe et al. 2008). Sal- $\beta$ 'nın bu özellikleri aterojenik etkilerini oluşturmaktadır (Yu et al, 2004). Ayrıca Sal- $\beta$ 'nın, HeLa, THP-1 ve U937 hücreleri gibi birkaç insan tümör hücre yapısından salındığı da gösterilmiştir. Bunlardan monoblastik hücre serileri, THP-1 ve U937 makrofajlara farklılaşmak için uyarıldıklarında daha fazla miktarda Sal- $\beta$  salgılamaktadırlar (Watanabe et al. 2011). Sal- $\alpha$  ve Sal- $\beta$ 'nın fizyolojik ve biyokimyasal etkilerinin karşılaştırılması Tablo 4'te gösterilmiştir (Aydın ve ark. 2014).



(Aydın ve ark. 2014)

**Şekil 4.** Salusin- $\beta$ 'nın aminoasit dizilimi (20 aa)

Ala: Alanin, Phe: Fenilalanin, Gly: Glisin, His: Histidin, Ile: İzolözin, Lys: Lizin, Leu: Lösin, Pro: Prolin, Arg: Arjinin, Trp: Triptofan

**Tablo 4.** Sal- $\alpha$  ve Sal- $\beta$ 'nin fizyolojik ve biyokimyasal etkilerinin karşılaştırılması

Etki	Salusin- $\alpha$	Salusin- $\beta$
ABC (ATP bağlayıcı kaset) taşıyıcı (ABCA1) üzerine etkisi	Yok	Yok
Açıl-CoA asetiltransferaz-1 (ACAT1)	Azaltır	Arttırır
Antidiüretik hormon ve oksitosin üzerine etki	?	Stimüle eder
Apoptozis	Azaltır	Azaltır
Aterosklerotik lezyon	Baskılar	Arttırır
Bradikardik etki	Var	Var
Düz kas hücrelerinde cAMP üzerine etki	?	Stimüle eder
Düz kas hücrelerinde cGMP üzerine etki	?	Yok
Hipotansif etki	Var	Var
Kardiyomiyositlerde hipertrofik etki	Arttırır	Arttırır
Klas A çöpçü reseptörü üzerine etkisi (class A scavenger receptor) (SR-A)	Yok	Yok
Makrofaj köpük hücre (foam cell) formasyonu	Baskılar	Arttırır
Mitojenik etki - Fibroblastlar	Arttırır	Arttırır
- Vasküler düz kas hücreleri	Arttırır	Arttırır

(Aydın ve ark. 2014)

### 2.5.3. Kardiyovasküler Risk Belirteçleri Olarak Salusinler

Kardiyovasküler hastalıklar hem gelişmekte olan hem de gelişmiş ülkelerde morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerindedir. Genellikle KVH'nin klinik belirtileri orta yaşlarda başlamaktadır (Santos et al. 2008). Ancak birçok çalışmada aterosklerotik sürecin çocukluk çağında gelişmeye başladığı gösterilmiştir. Aterosklerotik plak prekürsörü olan yağlı çizgilenmenin üç yaşlarında aortik intima ve ergenlik döneminde koroner arterlerde görülmeye başladığı bildirilmiştir (Ford 2003). KVH'nin oluşumu, ateroskleroza oluşturan çoklu risk faktörlerinin varlığı ile artmaktadır (Tolfrey 2002).

Ateroskleroz vasküler endotel hücrelerinin erken enflamatuvar cevapları ile başlayan patolojik bir hasar-cevap sürecidir. Endotel enflamasyonu; nitrik oksit üretiminin azalması, neointimal lezyonlara monosit adezyon ve infiltrasyonu ile devamında okside LDL tarafından makrofajların köpük hücrelerine dönüşümüne neden

olmaktadır. Ayrıca vasküler düz kas hücresi ve fibroblast proliferasyonu da aterosklerotik lezyonların gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (Allahverdian et al. 2012, Watanabe et al. 2012). Bu nedenle, ateroskleroza gösterebilecek potansiyel biyobelirteçlerin bu patogenetik sürecin modülasyonunda rol alan maddelerden olması önemlidir.

Hipotansiyon ve bradikardi etkilerinin yanında ateroskleroz gelişimi ve progresyonu üzerine etkileri nedeniyle yeni biyoaktif peptidler olan salusinlerin son yıllarda aterosklerotik hastalıklarda biyobelirteç olarak kullanılması ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (Watanabe et al. 2011). Salusinler, preprosalusin olarak vasküler düz kas ve endotel hücrelerinde yüksek düzeylerde eksprese edilmektedir (Shichiri et al. 2003). Salusinlerin vasküler düz kas hücresi ve fibroblast proliferasyonu oluşturmalarının aterosklerotik lezyon oluşumu ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Aterosklerotik süreçteki bu rolleri nedeni ile salusinlerin KVH risk belirteci olarak kullanılabilmesi belirtilmiştir (Allahverdian et al. 2012, Watanabe et al. 2012).

#### **2.5.4. Hashimoto Tiroiditi ve Salusinlerin İlişkisi**

Hashimoto tiroiditi, tiroid bezinin kronik enflamasyonu ile karakterize etyolojisi tam olarak bilinmeyen otoimmün bir hastalıktır (Wang et al. 2019). Hastalığın tiroid hücrelerinde yıkıma yol açan hücre immünitenin klinik yansıması olduğu düşünülmektedir (Erden ve ark. 2008). HT'de interlökin-2, interferon- $\alpha$ , interferon- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , interlökin-4, interlökin-5, interlökin-6 ve interlökin-23 gibi birçok enflamatuvar maddenin salındığı bilinmektedir (Pyzik et al. 2015, Binay ve Şimşek 2016). Bu enflamatuvar maddeler birçok hastalığın tanı ve tedavi takibinde klinik belirteçler olarak kullanılmaktadır (Blake and Ridker 2001). Bunlarla beraber yeni keşfedilen bazı vazoaaktif ajanlar ve oksidatif ürünlerin de kronik enflamatuvar hastalıklarda potansiyel biyobelirteçler olarak kullanılabilmesi bildirilmektedir (Watanabe et al. 2012).

Vasküler düz kas hücreleri ve endotel hücrelerinden üretilen endojen vazoaaktif peptidler olan salusinlerin enflamatuvar belirteçlerle ilişkili olduğunu bildiren birçok çalışma bulunmaktadır (Shichiri et al. 2003, Watanabe et al. 2008, Sato et al. 2010). Sal- $\beta$ 'nin salınımının TNF- $\alpha$  gibi enflamatuvar sitokinler ile uyarıldığı bilinmektedir (Watanabe et al. 2008, Sato et al. 2010). Sal- $\alpha$ 'nın ise ACAT-1'in ekspresyonunu

inhibe ederek makrofajlarda köpük hücre oluşumunu baskıladığı bildirilmektedir (Watanabe et al. 2008). Bu nedenle Behçet hastalığı, RA, multiple skleroz (MS) ve SLE gibi kronik enflamatuvar hastalıklarda salusinlerin tanısız biyobelirteç olarak kullanılabilmesi bildirilmiştir (Atmaca ve Akbas 2017). Otoimmün ve kronik enflamatuvar bir hastalık olması nedeni ile HT’de de salusinlerin potansiyel biyobelirteçler olarak kullanılabilmesi mümkün görünmektedir. Ancak literatürde HT’li hastalarda salusin düzeylerinin araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır.

### **2.5.5. Hashimoto Tiroiditinde Kardiyovasküler Risk Belirteçleri Olarak Salusin- $\alpha$ ve Salusin- $\beta$**

Kronik enflamasyonun KVH’lerle ilişkisini ortaya koyan birçok çalışma bulunmaktadır (Libby et al. 2002, Matsuura et al. 2014, Pac-Kozuchowska et al. 2016). Enflamasyona bağlı olarak oluşan endotel disfonksiyonunun, aterosklerozun başlangıç basamağı ve artmış KVH riski ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (Taddei et al. 2006). Birçok çalışmada kronik enflamatuvar ve otoimmün bir hastalık olan HT’de KVH riskindeki artışın hipotiroidi ile ilişkisi araştırılmıştır (Cappola and Ladenson 2003, Erden ve ark. 2008, Ochs et al. 2008). Hipotiroidinin lipid profilinde yaptığı değişiklik sonucunda endotel disfonksiyonu oluşturduğu belirtilmiştir (Tseng et al. 2012, Salerno et al. 2016). Ancak tedavi ile ötiroidi sağlanan HT’li hipotiroid hastalarda lipid profili normale dönerken endotel hasarında gerileme olmadığının görüldüğü bildirilmiştir (Taddei et al. 2003). Son zamanlarda ötiroid HT’li hastalarda da endotel disfonksiyonu bulunduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır (İşgüven ve ark. 2016, Carbotta et al. 2017). Bu sonuçlar HT’li hastalarda hipotiroidi dışında otoimmün ve enflamatuvar nedenlerin de KVH riski ile ilişkili olabileceğini düşündürmekte ve erken dönemde KVH riskinin belirlenmesinin önemini göstermektedir (Wick et al. 2004, Grundtman and Wick 2011, İşgüven ve ark. 2016).

Hemodinamik regülasyondaki rolleri yanında salusinlerin vasküler düz kas hücreleri ve fibroblastlarda proliferasyona yol açarak ateroskleroz ve KVH riskinde artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Shichiri et al. 2003, Watanabe et al. 2008, Aydın ve ark. 2014, Atmaca ve Akbas 2017). Çalışmalarda Sal- $\alpha$ ’nın anti-aterojenik, Sal- $\beta$ ’nin ise aterojenik etkilerinin olduğu gösterilmiştir (Atmaca ve Akbas 2017). Bu nedenle salusinlerin hipotiroidi, hipertansiyon, diyabet, metabolik sendrom, MS, RA, SLE ve



Behçet hastalarında kardiyovasküler risk belirteci olarak kullanılabilceğini gösteren çalışmalar yapılmıştır (Ozgen ve ark. 2011, Aydın ve Aydın 2014, Erden ve ark. 2014, Koca ve ark. 2014, Atmaca ve Akbas 2017, Zhao et al. 2017, Koşakowska et al. 2018, Çakır ve ark. 2019). Ateroskleroz ve KVH riskinde artış ile seyreden HT'li hastalarda salusinlerin KVH risk belirteçleri olarak kullanılmaları muhtemeldir. Ancak literatürde erişkin veya çocuk HT'li hastalarda KVH risk belirteci olarak salusinlerin araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, T.C. Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji, Çocuk Kardiyoloji ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Poliklinikleri'nde 25/07/2018-20/03/2019 tarihleri arasında prospektif olarak yapılmıştır. Hasta grubu, Çocuk Endokrinoloji uzmanı tarafından tiroid otoantikörleri pozitifliği ve tiroid US'de parankimal heterojenite saptanması ile HT tanısı alan ve ötiroid olup tedavi ihtiyacı olmayan 65 pubertal kız hastadan oluşmaktadır. Kontrol grubu ise hastaneye sağlık raporu alma, basit cerrahi işlem öncesi preoperatif değerlendirme veya göğüs ağrısı nedeniyle başvurup pediatrik kardiyoloji tarafından kardiyak açıdan tamamen normal olarak değerlendirilen sağlıklı çocuklardan yaşları hasta grubumuz ile eşleştirilmiş, tiroid fonksiyonları normal ve tiroid otoantikörleri negatif bulunan 70 pubertal kız çocuğu kapsamaktadır.

Çalışma için T.C. Sakarya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (Etik kurul no: 25.07.2018/01) onay alınmıştır. Tüm katılımcılar ve ailelerinden iyi klinik uygulamalar kılavuz kapsamında bilgilendirilmiş onamları alınmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden hasta ve sağlıklı kontrollerden 12 saat açlık sonrası hafta içi günlerden birisinde sabah saatlerinde başvurmaları istenmiştir. Çalışma ile ilgili veriler olgu rapor formuna kaydedilmiştir.

#### 3.1. ÇALIŞMAYA DAHİL ETME VE DIŞLAMA

##### **Hasta Grubunda Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri**

T.C. Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuru sonrası klinik ve laboratuvar bulguları ile HT tanısı konulan 10-18 yaş arası ötiroid pubertal kız çocuk hastalar.

Çalışmaya katılmayı kabul edenler.

### **Hasta Grubunda Çalışmadan Dışlanma Kriterleri**

Vücut fonksiyonlarını önemli ölçüde etkileyecek sistemik hastalığı (tiroid disfonksiyonu, kardiyovasküler hastalık, kas hastalığı, DM, şiddetli dislipidemi, herhangi bir kronik hastalık) olanlar.

İskelet displazisi gibi büyüme ve vücut oranlarını etkileyecek hastalıkları olanlar.

Vücut kitle indeksi (VKİ) yaşa ve cinsiyete göre obezite sınırı üzerinde olanlar.

Steroid, büyüme hormonu, metformin, diüretik, levotiroksin gibi hormon profiline, antropometrik ölçümlere ve biyokimyasal değerlere etki edecek ilaç kullananlar.

Hashimoto tiroiditinden başka bilinen otoimmün hastalığı olanlar.

Katılımcı ve aileden çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler.

### **Kontrol Grubunda Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri**

T.C. Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne sağlık raporu alma, basit cerrahi işlem öncesi preoperatif değerlendirme veya göğüs ağrısı nedeniyle başvurup ve pediyatrik kardiyoloji tarafından normal olarak değerlendirilen sağlıklı 10-18 yaş arası pubertal kız çocuklar.

Hashimoto tiroiditi ve diğer otoimmün kronik hastalık bulunmaması.

Katılımcı ve ailesinin çalışmaya katılmayı kabul etmesi.

### **Kontrol Grubunda Çalışmadan Dışlanma Kriterleri**

Çalışmadan dışlanma kriterleri hasta grubu kriterlerinin aynısıdır.

## **3.2. HASTA VE KONTROLLERİN ANTROPOMETRİK ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ**

Tüm katılımcıların ayrıntılı öyküleri alınarak olgu rapor formuna kaydedildi. Katılımcıların sistemik muayeneleri, boy, vücut ağırlığı, bel çevresi (BÇ), kalça çevresi (KÇ) ve kan basıncı ölçümleri ve puberte evrelemeleri aynı hekim tarafından yapıldı.

Boy ölçümü; Seca 213 model standart ölçüm aleti ile aynı kişi tarafından yapıldı.

Ağırlık; TESS elektronik boy kilo ölçer tartı ile (maksimum 300 kg tartım kapasitesi ve minimum 50 gr hassasiyet gösteren) ayakkabısız olarak, sadece iç çamaşırları varken ölçüldü.

BÇ ölçümü; elastik olmayan 150 cm'lik mezür kullanılarak yapıldı. Ölçümler katılımcılar dik pozisyonda iken ve ekspiryum ortasında umbilikustan yapıldı.

KÇ ölçümü; elastik olmayan 150 cm'lik mezür ile katılımcılar dik pozisyonda iken önde simfizis pubis, arkada gluteal bölgenin en çıkıntılı kısmından yere paralel hattan yapıldı.

Bel/kalça oranı (BÇ/KÇ); santimetre cinsinden ölçülen bel çevresinin yine santimetre cinsinden ölçülen kalça çevresine bölünmesiyle hesaplandı.

Kan basıncı ölçümü; katılımcıların yaklaşık 10 dakika dinlenme sonrasında Omron M2 marka otomatik tansiyon aleti (max=299 mm/Hg) ile uygun manşon kullanılarak yapıldı.

VKİ; kilonun boyun karesine bölünmesiyle hesaplandı.

Vücut kitle indeksi standart sapma skoru;  $VKİ\ SSS = [(VKİ / M)^L - 1] / LS$  (M, L, S: Yaşa ve cinse göre değişen sabitler olup Neyzi ve ark. nın oluşturduğu standartlara göre belirlenmiştir) formülünden yararlanılarak hesaplandı.

### **3.3. NUMUNELERİN TOPLANMASI VE SAKLANMASI**

Venöz kan örnekleri 12 saat açlık sonrasında sabah saatlerinde, oturur pozisyonda antekubital venlerden, turnike uygulanmadan, vakumlu tüplere alınıp 4000 devirde 10 dakika soğuk santrifüj uygulanarak serum örnekleri ayrılmış ve rutin tetkikler çalışıldıktan sonra kalan kısım çalışma gününe kadar -80°C'de saklanmıştır. Çalışma gününde serum numuneleri oda ısısında çözdürülüp yeniden santrifüj edilerek homojenize edilmiştir. Analizler T.C. Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde biyokimya ve mikrobiyoloji laboratuvarlarında yapılmıştır.

### 3.4. SERUMDA ENFLAMATUVAR VE METABOLİK PARAMETRELERİN ÖLÇÜMÜ

Serum glukozu [Normal değer (N) <110mg/dL], glukoz oksidaz yöntemi kullanılarak Beckman Coulter marka AU 5800 (Koutou-ku, Tokyo, Japonya) tam otomatik analizatörde ölçülmüştür. İnsülin (N:0-25 µIU/mL), Abbott Architect i2000 (USA, 2015) otoanalizatöründe chemiluminescent mikropartikül immunoassay yöntemiyle analiz edilmiştir. Total kolesterol, trigliserit, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve LDL Abbott C 16000 analizörü kullanılarak rutin enzimatik yöntemle ölçülmüştür. Referans aralıkları; total kolesterol için <200 mg/dL, trigliserit için 0-200 mg/dL, HDL kolesterol için >60 mg/dL, LDL kolesterol için optimal 0-100 mg/dL, optimale yakın 100-129 mg/dL, sınırda yüksek 130-159 mg/dL, yüksek 160-189 mg/dL, çok yüksek >190 mg/dL baz alınmıştır. ST3, sT4, TSH, anti-Tg ve anti-TPO düzeyi ölçümleri Abbott Architect i2000 (USA, 2015) otoanalizatöründe Chemiflex yöntemiyle yapılmıştır. Referans aralıkları; sT3 için 2,62-5,69 pmol/L, sT4 için 9,00-19,04 pmol/L, TSH için 0,35-4,94 µIU/mL, anti-TPO için 0-5,61 IU/mL ve anti-Tg için 0-4,11 IU/mL baz alınmıştır. Homosistein (N:5-12 µmol/L) düzeyi ise Immulite otoanalizatöründe enzyme-linked chemiluminescent immunosorbent assay yöntemi (2000 Siemens, Healthcare Diagnostics, Almanya) ile analiz edilmiştir. Hs-CRP (N:0-5 ng/mL), BNII Nefelometre (Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, IL) kullanılarak immünonefometrik analiz ile ölçülmüştür.

#### **Salusin-α ve Salusin-β düzeylerinin ölçümü**

Salusin-α (SinoGeneClon Biotech Human Sal-α ELISA Kit, Çin Halk Cumhuriyeti) kiti kullanılarak tam otomatik mikro-ELİSA cihazında (Grifols, Triturus, İspanya) çalışılmıştır. Mikroeliza test prosedürü (pipetaj, inkübasyon, yıkama ve okuma işlemleri) üreticinin talimatları doğrultusunda uygulanmış olup, cut-off ve kalibrasyon eğrisi çıkarılarak sonuçta Sal-α'nın serum düzeyleri kantitatif olarak ölçülmüştür. Sonuçlar, ng/mL olarak ölçülmüş ve rapor edilmiştir. Sal-α'nın referans aralığı; 0,5 ng/mL-10 ng/mL olarak baz alınmıştır. Kullanılan kitin analitik duyarlılığı: 0,2 ng/mL'dir.

Salusin- $\beta$  (SinoGeneClon Biotech Human Sal- $\beta$  ELISA Kit, Çin Halk Cumhuriyeti) kiti kullanılarak tam otomatik mikro-ELISA cihazında (Grifols, Triturus, İspanya) çalışılmıştır. Mikroeliza test prosedürü (pipetaj, inkübasyon, yıkama ve okuma işlemleri) üreticinin talimatları doğrultusunda uygulanmış olup, cut-off ve kalibrasyon eğrisi çıkarılarak sonuçta Sal- $\beta$ 'nın serum düzeyleri kantitatif olarak ölçülmüştür. Sonuçlar pg/mL olarak ölçülmüş ve rapor edilmiştir. Sal- $\beta$ 'nin referans aralığı; 0,45 pg/mL-30 pg/mL olarak baz alınmıştır. Kullanılan kitin analitik duyarlılığı: 0,2 pg/mL'dir.

### **3.5. TİROİD US İNCELEMESİ**

Katılımcıların tiroid US'si, hastaların tanıları ve laboratuvar değerleri hakkında bilgisi olmayan bir radyolog tarafından Toshiba Aplio 400 Ultrasonografi cihazı ile yapılmıştır. Ultrasonografik olarak HT'nin tiroid bezinde oluşturduğu değişiklikler incelenmiştir. Erken aşamada yapılan US'de tiroid bezinin normal boyutta ya da normalden biraz büyük ancak normale oranla hipoekoik olarak izlenmesi anlamlı kabul edilmiştir. Parankimde ekojen septalarla birbirinden ayrılan nodülerite (lenfositler infiltrasyona bağlı psödonodüller) ve bez konturlarındaki düzensizliğin oluşturduğu görüntü tipik HT lehine değerlendirilmiştir. Geç dönemde ise bezin atrofik, hipoekoik ve düzensiz konturlu olması anlamlı olarak kabul edilmiştir. Doppler US'de erken aşamada, enflamasyonun bulunduğu alanlarda belirgin kanlanma artışı, geç dönemde ise bezin hipovasküler olarak görüntülenmesi anlamlı kabul edilmiştir.

### **3.6. EKOKARDİYOĞRAFİK İNCELEME**

Tüm katılımcılar çekim öncesi son 24 saatte ağır egzersiz yapmamaları, alkol veya kafeinli içeceklerden uzak durmaları konusunda bilgilendirilmiştir. 12 saat açlık sonrasında öğle saatlerinde normal sıcaklıkta sessiz bir odada yaklaşık 15-20 dakika sırt üstü dinlenme sonrasında değerlendirme yapılmıştır. Ekokardiyografi (EKO),

hastaların tanıları ve laboratuvar değerleri hakkında bilgisi olmayan aynı çocuk kardiyoloğu tarafından B mod EKO cihazı kullanılarak yapılmıştır. Her hastaya sol lateral yatar pozisyonda apikal dört boşluk ve parasternal uzun eksen görüntüleme yapılmıştır. Sol ventrikül kitlesi (SVK), mevcut standart formül kullanılarak cihaz tarafından otomatik olarak hesaplanmıştır. SVKİ ise;  $SVK/boy^{2.7}$  formülünden yararlanılarak hesaplanmıştır. Perikard üzerinde bulunan EAD kalınlığı sağ ventrikülün serbest duvarının olduğu yerden ölçülmüştür. KİMK, sol karotis arterin arka duvarından, bifurkasyonun yaklaşık 10 mm proksimalinden ölçülmüştür.

### 3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Tanımlayıcı istatistiklerde; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için normal dağılım gösterenlerde ortalama ve standart sapma; normal dağılım göstermeyenlerde ortanca ve minimum-maksimum değerleri verilmiştir. Bağımsız gruplarda sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları için normal dağılım koşulunu sağladığında student t test, normal dağılım koşulu sağlanmadığında Mann Whitney U testi yapılmıştır. Bağımsız gruplarda oranların karşılaştırılması ki kare ve Fisher's exact ki kare testi ile yapılmıştır. Sürekli sayısal değişkenlerin birbirleri arasında anlamlı korelasyon olup olmadığı Pearson ve Spearman'ın sıra sayıları korelasyon analizleri ile lineer ilişkileri ise lineer regresyon analizi kullanılarak yapılmıştır. Sayısal değişkenlerin hastalık tanısında optimum kesme değerleri, duyarlılık ve seçiciliklerinin belirlenmesinde ROC analizi yapılmıştır. Sayısal ve kategorik verilerin hastalık riskine etkilerini saptamak için çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmıştır. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. (IBM Corp. Armonk, NY: USA. Released 2012) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tüm analizlerde  $p < 0,05$  anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya 65'i HT'li hasta ve 70'i sağlıklı olmak üzere 135 pubertal kız katılımcı alınmıştır. Hasta grubunda yaş  $15,51 \pm 2,16$  yıl iken, kontrol grubunda  $14,90 \pm 1,78$  yıl idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,076$ ) (Tablo 5).

Hasta ve kontrol gruplarında sosyodemografik veriler karşılaştırıldığında; gruplar arasında sosyodemografik özellikler açısından fark olmadığı görülürken ( $p>0,05$ ), hasta grubunda ailede tiroid hastalığı öyküsü (%36,9), kontrol grubuna (%21,4) göre yüksek bulundu ( $p=0,036$ ) (Tablo 5).

**Tablo 5.** Hasta ve kontrol gruplarında sosyodemografik verilerin karşılaştırılması

		Hasta Grubu n=65 (%)	Kontrol Grubu n=70 (%)	p
Yaş, yıl		15,51±2,16	14,90±1,78	0,076 <sup>a</sup>
Beslenme Şekli, n (%)	Sebze ve Meyve	7 (10,8)	8 (11,4)	0,903 <sup>b</sup>
	Besin Ayırt Etmiyor	58 (89,2)	62 (88,6)	
Tuz Kullanımı, n (%)	İyotlu	59 (90,8)	67 (95,7)	0,312 <sup>c</sup>
	İyotsuz	6 (9,2)	3 (4,3)	
Spor Yapma Durumu, n (%)	Spor Yapıyor (≥1 gün)	16 (24,6)	20 (28,6)	0,604 <sup>b</sup>
	Spor Yapmıyor	49 (75,4)	50 (71,4)	
Ailede Sigara Kullanımı, n (%)	Var	42 (64,6)	47 (67,1)	0,757 <sup>b</sup>
	Yok	23 (35,4)	23 (32,9)	
Ailede Tiroid Hastalığı, n (%)	Var	24 (36,9)	15 (21,4)	<b>0,036<sup>c</sup></b>
	Yok	41 (63,1)	55 (78,6)	
Ailede Kalp Hastalığı, n (%)	Var	9 (13,8)	11 (15,1)	0,950 <sup>d</sup>
	Yok	56 (86,2)	59 (84,3)	

<sup>a</sup>: Student t testi, <sup>b</sup>: Ki-Kare testi, <sup>c</sup>: Fisher'in Kesin Olasılık Testi,

<sup>d</sup>: Continuity Correction



Hasta ve kontrol gruplarında tiroid hormon ve antikor değerleri karşılaştırıldı (Tablo 6). Hasta ve kontrol grupları arasında sT3 (p=0,110) ve sT4 (p=0,343) değerleri açısından fark olmadığı gözlemlendi. TSH (p<0,001), anti-TPO (p<0,001) ve anti-Tg (p<0,001) değerleri hasta grubunda yüksek bulundu.

**Tablo 6.** Hasta ve kontrol gruplarında tiroid hormon ve antikor değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta Grubu (n=65)	Kontrol Grubu (n=70)	p
<b>ST3, pmol/L</b>	4,98±0,73	4,79±0,61	0,110
<b>ST4, pmol/L</b>	12,92±1,47	13,16±1,43	0,343
<b>TSH, µIU/mL</b>	2,37±1,20	1,62±0,93	<0,001
<b>Anti-TPO, IU/mL</b>	415,37±410,25	0,36±0,57	<0,001
<b>Anti-Tg, IU/mL</b>	180,48±271,50	1,85±1,19	<0,001

Grupların karşılaştırılmasında student t testi kullanılmış, veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

ST3: Serbest Triiodotironin, ST4: Serbest Tetraiodotironin, TSH: Tiroid uyarıcı hormon, Anti-TPO: Anti-tiroid peroksidaz, Anti-Tg: Anti-tiroglobulin

Hasta ve kontrol gruplarında VKİ SSS (p=0,833), BÇ/KÇ (p=0,164), trigliserit (p=0,738), total kolesterol (p=0,656), HDL (p=0,171), LDL (p=0,491), homosistein (p=0,224), glukoz (p=0,441), insülin (p=0,279) ve insülin direnci (HOMA-IR) (p=0,389) değerleri açısından fark olmadığı gözlemlendi (Tablo 7).

**Tablo 7.** Hasta ve kontrol gruplarında antropometrik ölçümler ve metabolik parametrelerin karşılaştırılması

	Hasta Grubu (n=65)	Kontrol Grubu (n=70)	p
VKİ SSS	0,18±1,57	0,13±1,26	0,833
BÇ/KÇ	0,78±0,05	0,76±0,05	0,164
Trigliserit, mg/dL	88,78±36,43	86,77±33,46	0,738
Total Kolesterol, mg/dL	164,77±34,70	162,27±30,27	0,656
HDL, mg/dL	52,83±10,71	55,21±9,39	0,171
LDL, mg/dL	104,77±26,64	101,64±25,95	0,491
Homosistein, µmol/L	11,89±4,96	11,92±8,52	0,224
Glukoz, mg/dL	91,68±6,37	90,74±7,56	0,441
İnsülin, µU/mL	10,28±3,98	11,05±4,22	0,279
HOMA-IR	2,33±0,92	2,48±0,98	0,389

Grupların karşılaştırılmasında student t testi kullanılmış, veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

VKİ SSS: Vücut kitle indeksinin yaş ve cinsiyete göre standart sapma değerleri, BÇ/KÇ: Bel/kalça oranı, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HOMA-IR= [Açlık glukoz (mg/dL) x Açlık insülin (µU/mL)] / 405

Hasta ve kontrol grupları arasında KİMK (p=0,431), SVKİ (p=0,523), EAD (p=0,433), SAB (p=0,877) ve DAB (p=0,240) değerleri açısından fark olmadığı gözlemlendi (Tablo 8).

**Tablo 8.** Hasta ve kontrol gruplarında ekokardiyografik parametreler ve kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta Grubu (n=65)	Kontrol Grubu (n=70)	p
KİMK, mm	0,44±0,04	0,44±0,04	0,431
SVKİ, mm	35,6±7,65	36,44±7,36	0,523
EAD, mm	4,48±0,38	4,53±0,36	0,433
SAB, mm/Hg	110,54±11,17	110,84±11,63	0,877
DAB, mm/Hg	74,29±8,55	72,57±8,40	0,240

Grupların karşılaştırılmasında student t testi kullanılmış, veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

KİMK: Karotis intima media kalınlığı, SVKİ: Sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ=SVK/boy<sup>2,7</sup>), EAD: Epikardiyal yağ dokusu, SAB: Sistolik arter basıncı, DAB: Diastolik arter basıncı

Enflamatuvar markerlerden olan hs-CRP, Sal-α ve Sal-β değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında; kontrol grubuna göre hasta grubunda hs-CRP (p=0,004), Sal-α (p=0,021) ve Sal-β (p<0,001) değerleri yüksek bulundu (Tablo 9).

**Tablo 9.** Hasta ve kontrol gruplarında hs-CRP, Sal- $\alpha$  ve Sal- $\beta$  değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta Grubu (n=65)	Kontrol Grubu (n=70)	p
Hs-CRP, ng/mL	0,46 (0,15-9,51)	0,24 (0,15-32,50)	<b>0,004</b>
Sal- $\alpha$ , ng/mL	0,04 (0,04-2,26)	0,04 (0,04-2,24)	<b>0,021</b>
Sal- $\beta$ , pg/mL	0,41 (0,04-9,35)	0,04 (0,04-5,36)	<b>&lt;0,001</b>

Grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmış, veriler ortanca min-max olarak verilmiştir.

Hs-CRP: Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein, Sal- $\alpha$ : Salusin- $\alpha$ , Sal- $\beta$ : Salusin- $\beta$

Hasta grubunda antropometrik ölçümler ve metabolik parametrelerin ekokardiyografik parametreler ve kan basıncı değerleri ile korelasyon analizleri yapıldı (Tablo 10). VKİ SSS ile KİMK ( $r=0,348$ ,  $p=0,004$ ), SVKİ ( $r=0,615$ ,  $p=0,000$ ), EAD ( $r=0,380$ ,  $p=0,002$ ) ve SAB ( $r=0,404$ ,  $p=0,001$ ) değerleri arasında pozitif korelasyon izlenirken, DAB ( $r=0,199$ ,  $p=0,111$ ) ile arasında korelasyon bulunmadığı gözlemlendi. BÇ/KÇ ile SVKİ ( $\rho=0,404$ ,  $p=0,001$ ) değerleri arasında pozitif korelasyon izlenirken, KİMK ( $\rho=0,206$ ,  $p=0,100$ ), EAD ( $\rho=0,125$ ,  $p=0,320$ ), SAB ( $\rho=0,174$ ,  $p=0,167$ ) ve DAB ( $\rho=0,100$ ,  $p=0,427$ ) değerleri ile arasında korelasyon bulunmadığı gözlemlendi. Trigliserit ile KİMK ( $r=0,138$ ,  $p=0,273$ ), SVKİ ( $r=0,170$ ,  $p=0,176$ ), EAD ( $r=0,126$ ,  $p=0,318$ ), SAB ( $r=0,163$ ,  $p=0,194$ ) ve DAB ( $r=0,086$ ,  $p=0,497$ ) değerleri arasında korelasyon bulunmadığı gözlemlendi. Total kolesterol ile KİMK ( $r=-0,051$ ,  $p=0,688$ ), SVKİ ( $r=0,006$ ,  $p=0,960$ ), EAD ( $r=-0,064$ ,  $p=0,610$ ), SAB ( $r=0,021$ ,  $p=0,869$ ) ve DAB ( $r=0,216$ ,  $p=0,084$ ) değerleri arasında korelasyon bulunmadığı gözlemlendi. HDL ile KİMK ( $r=-0,201$ ,  $p=0,109$ ), SVKİ ( $r=-0,160$ ,  $p=0,203$ ), EAD ( $r=-0,159$ ,  $p=0,206$ ), SAB ( $r=0,013$ ,  $p=0,918$ ) ve DAB ( $r=0,113$ ,  $p=0,371$ ) değerleri arasında korelasyon bulunmadığı gözlemlendi. LDL ile KİMK ( $r=-0,023$ ,  $p=0,857$ ), SVKİ ( $r=0,044$ ,  $p=0,729$ ), EAD ( $r=-0,040$ ,  $p=0,751$ ), SAB ( $r=-0,036$ ,  $p=0,774$ ) ve DAB ( $r=0,148$ ,  $p=0,239$ ) değerleri arasında korelasyon bulunmadığı gözlemlendi. Homosistein ile KİMK ( $r=-0,037$ ,  $p=0,770$ ), SVKİ ( $r=0,135$ ,  $p=0,283$ ), EAD ( $r=0,052$ ,  $p=0,683$ ), SAB ( $r=0,212$ ,  $p=0,090$ ) ve DAB ( $r=0,125$ ,  $p=0,320$ ) değerleri arasında korelasyon bulunmadığı gözlemlendi. Glukoz ile KİMK ( $r=0,182$ ,  $p=0,147$ ), SVKİ ( $r=-0,084$ ,  $p=0,506$ ), EAD ( $r=-0,075$ ,  $p=0,552$ ), SAB ( $r=0,182$ ,  $p=0,147$ ) ve DAB ( $r=0,145$ ,  $p=0,249$ ) değerleri arasında korelasyon bulunmadığı gözlemlendi. İnsülin ile SVKİ ( $r=0,320$ ,  $p=0,009$ )

arasında pozitif korelasyon gözlenirken, KİMİK ( $r=0,215$ ,  $p=0,085$ ), EAD ( $r=0,161$ ,  $p=0,201$ ), SAB ( $r=0,153$ ,  $p=0,225$ ) ve DAB ( $r=0,004$ ,  $p=0,975$ ) değerleri ile arasında korelasyon bulunmadığı gözlemlendi. HOMA-IR ile SVKİ ( $r=0,292$ ,  $p=0,018$ ) arasında pozitif korelasyon gözlenirken, KİMİK ( $r=0,169$ ,  $p=0,179$ ), EAD ( $r=0,136$ ,  $p=0,281$ ), SAB ( $r=0,169$ ,  $p=0,178$ ) ve DAB ( $r=0,023$ ,  $p=0,856$ ) değerleri ile arasında korelasyon bulunmadığı gözlemlendi.

**Tablo 10.** Hasta grubunda antropometrik ölçümler ve metabolik parametrelerin ekokardiyografik parametreler ve kan basıncı değerleri ile korelasyon analizleri

	KİMİK, mm		SVKİ		EAD, mm		SAB, mm/Hg		DAB, mm/Hg	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
VKİ SSS	<b>0,348</b>	<b>0,004</b>	<b>0,615</b>	<b>0,000</b>	<b>0,380</b>	<b>0,002</b>	<b>0,404</b>	<b>0,001</b>	0,199	0,111
BÇ/KÇ*	0,206	0,100	<b>0,404</b>	<b>0,001</b>	0,125	0,320	0,174	0,167	0,100	0,427
Trigliserit, mg/dL	0,138	0,273	0,170	0,176	0,126	0,318	0,163	0,194	0,086	0,497
T. Kolesterol, mg/dL	-0,051	0,688	0,006	0,960	-0,064	0,610	0,021	0,869	0,216	0,084
HDL, mg/dL	-0,201	0,109	-0,160	0,203	-0,159	0,206	0,013	0,918	0,113	0,371
LDL, mg/dL	-0,023	0,857	0,044	0,729	-0,040	0,751	-0,036	0,774	0,148	0,239
Homosistein, µmol/L	-0,037	0,770	0,135	0,283	0,052	0,683	0,212	0,090	0,125	0,320
Glukoz, mg/dL	-0,182	0,147	-0,084	0,506	-0,075	0,552	0,182	0,147	0,145	0,249
İnsülin, µIU/mL	0,215	0,085	<b>0,320</b>	<b>0,009</b>	0,161	0,201	0,153	0,225	0,004	0,975
HOMA-IR	0,169	0,179	<b>0,292</b>	<b>0,018</b>	0,136	0,281	0,169	0,178	0,023	0,856

Pearson ve Spearman\* korelasyon analizi yapılmıştır.

KİMİK: Karotis intima media kalınlığı, SVKİ: Sol ventrikül kitle indeksi ( $SVKİ=SVK/boy^{2,7}$ ), EAD: Epikardiyal adipoz doku, SAB: Sistolik arter basıncı, DAB: Diastolik arter basıncı, VKİ SSS: Vücut kitle indeksinin yaş ve cinsiyete göre standart sapma değeri, BÇ/KÇ: Bel/kalça oranı, T. Kolesterol: Total kolesterol, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HOMA-IR: [Açlık glukoz (mg/dL) x Açlık insülin (µIU/mL)] / 405

Hasta grubunda tiroid hormon ve antikorlarının ekokardiyografik parametreler ve kan basıncı değerleri ile korelasyon analizleri yapıldı (Tablo 11). ST3 ile KİMİK ( $r=-0,154$ ,  $p=0,221$ ), SVKİ ( $r=0,015$ ,  $p=0,906$ ), EAD ( $r=-0,041$ ,  $p=0,747$ ), SAB ( $r=0,169$ ,  $p=0,178$ ) ve DAB ( $r=0,162$ ,  $p=0,198$ ) değerleri arasında korelasyon bulunmadığı gözlemlendi. ST4 ile KİMİK ( $r=-0,252$ ,  $p=0,043$ ) arasında negatif korelasyon gözlenirken, SVKİ ( $r=-0,205$ ,  $p=0,101$ ), EAD ( $r=-0,070$ ,  $p=0,579$ ), SAB ( $r=-0,070$ ,  $p=0,577$ ) ve DAB ( $r=0,050$ ,  $p=0,692$ ) değerleri ile arasında korelasyon bulunmadığı gözlemlendi. TSH

ile SVKİ (rho=0,301, p=0,015) arasında pozitif korelasyon gözlenirken, KİMK (r=0,035, p=0,784), EAD (r=0,090, p=0,477), SAB (r=0,121, p=0,337) ve DAB (r=-0,152, p=0,228) değerleri arasında korelasyon bulunmadığı gözlemlendi. Anti-TPO ile KİMK (r=-0,122, p=0,331), SVKİ (r=-0,172, p=0,171), EAD (r=-0,194, p=0,122), SAB (r=0,055, p=0,662) ve DAB (r=-0,060, p=0,637) değerleri arasında korelasyon bulunmadığı gözlemlendi. Anti-Tg ile DAB (r=-0,287, p=0,020) arasında negatif korelasyon gözlenirken, KİMK (r=0,109, p=0,390), SVKİ (r=0,066, p=0,601), EAD (r=0,098, p=0,439) ve SAB (r=-0,015, p=0,903) değerleri ile arasında korelasyon bulunmadığı gözlemlendi.

**Tablo 11.** Hasta grubunda tiroid hormon ve antikorlarının ekokardiyografik parametreler ve kan basıncı değerleri ile korelasyon analizleri

	KİMK, mm		SVKİ		EAD, mm		SAB, mm/Hg		DAB, mm/Hg	
	r	p	R	p	r	p	r	p	r	p
ST3, pmol/L	-0,154	0,221	0,015	0,906	-0,041	0,747	0,169	0,178	0,162	0,198
ST4, pmol/L	<b>-0,252</b>	<b>0,043</b>	-0,205	0,101	-0,070	0,579	-0,070	0,577	0,050	0,692
TSH, µIU/mL	0,035	0,784	<b>0,301*</b>	<b>0,015*</b>	0,090	0,477	0,121	0,337	-0,152	0,228
Anti-TPO, IU/mL	-0,122	0,331	-0,172	0,171	-0,194	0,122	0,055	0,662	-0,060	0,637
Anti-Tg, IU/mL	0,109	0,390	0,066	0,601	0,098	0,439	-0,015	0,903	<b>-0,287</b>	<b>0,020</b>

Pearson ve Spearman\* korelasyon analizi yapılmıştır.

KİMK: Karotis intima media kalınlığı, SVKİ: Sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ=SVK/boy<sup>2,7</sup>), EAD: Epikardiyal adipöz doku, SAB: Sistolik arter basıncı, DAB: Diastolik arter basıncı, ST3: Serbest Triiodotironin, ST4: Serbest Tetraiodotironin, TSH: Tiroid uyarıcı hormon, Anti-TPO: Anti-tiroid peroksidaz, Anti-Tg: Anti-tiroglobulin

Hasta grubunda antropometrik ölçümler ve metabolik parametrelerin hs-CRP, Sal-α ve Sal-β değerleri ile korelasyon analizleri yapıldı (Tablo 12). VKİ SSS ile hs-CRP (rho=0,386, p=0,001) arasında pozitif korelasyon gözlenirken (Şekil 5), Sal-α (rho=0,049, p=0,701) ve Sal-β (rho=-0,091, p=0,472) değerleri ile arasında korelasyon bulunmadığı gözlemlendi. BÇ/KÇ ile hs-CRP (rho=0,145, p=0,249), Sal-α (rho=-0,018, p=0,886) ve Sal-β (rho=0,046, p=0,714) değerleri arasında korelasyon bulunmadığı gözlemlendi. Trigliserit ile hs-CRP (rho=0,187, p=0,137), Sal-α (rho=0,066, p=0,601) ve

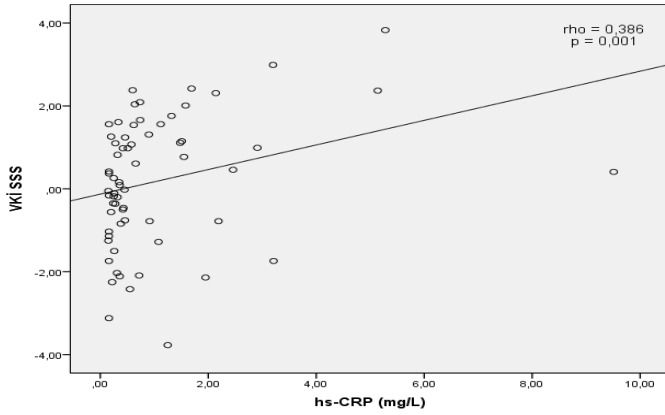
Sal- $\beta$  ( $\rho=-0,071$ ,  $p=0,577$ ) değerleri arasında korelasyon bulunmadığı gözlemlendi. Total kolesterol ile hs-CRP ( $\rho=-0,094$ ,  $p=0,457$ ), Sal- $\alpha$  ( $\rho=-0,061$ ,  $p=0,630$ ) ve Sal- $\beta$  ( $\rho=-0,031$ ,  $p=0,806$ ) değerleri arasında korelasyon bulunmadığı gözlemlendi. HDL ile hs-CRP ( $\rho=-0,256$ ,  $p=0,040$ ) arasında negatif korelasyon gözlenirken (Şekil 6), Sal- $\alpha$  ( $\rho=0,050$ ,  $p=0,695$ ) ve Sal- $\beta$  ( $\rho=-0,050$ ,  $p=0,693$ ) değerleri ile arasında korelasyon bulunmadığı gözlemlendi. LDL ile hs-CRP ( $\rho=-0,035$ ,  $p=0,785$ ), Sal- $\alpha$  ( $\rho=-0,058$ ,  $p=0,645$ ) ve Sal- $\beta$  ( $\rho=-0,020$ ,  $p=0,875$ ) değerleri arasında korelasyon bulunmadığı gözlemlendi. Homosistein ile hs-CRP ( $\rho=-0,213$ ,  $p=0,089$ ), Sal- $\alpha$  ( $\rho=-0,063$ ,  $p=0,619$ ) ve Sal- $\beta$  ( $\rho=-0,028$ ,  $p=0,822$ ) değerleri arasında korelasyon bulunmadığı gözlemlendi. Glukoz ile hs-CRP ( $\rho=-0,067$ ,  $p=0,593$ ), Sal- $\alpha$  ( $\rho=0,014$ ,  $p=0,911$ ) ve Sal- $\beta$  ( $\rho=-0,023$ ,  $p=0,857$ ) değerleri arasında korelasyon bulunmadığı gözlemlendi. İnsülin ile hs-CRP ( $\rho=0,223$ ,  $p=0,074$ ), Sal- $\alpha$  ( $\rho=-0,148$ ,  $p=0,240$ ) ve Sal- $\beta$  ( $\rho=-0,110$ ,  $p=0,383$ ) değerleri arasında korelasyon bulunmadığı gözlemlendi. HOMA-IR ile hs-CRP ( $\rho=0,195$ ,  $p=0,120$ ), Sal- $\alpha$  ( $\rho=-0,133$ ,  $p=0,292$ ) ve Sal- $\beta$  ( $\rho=-0,097$ ,  $p=0,443$ ) değerleri arasında korelasyon bulunmadığı gözlemlendi.

**Tablo 12.** Hasta grubunda antropometrik ölçümler ve metabolik parametrelerin hs-CRP, Sal- $\alpha$  ve Sal- $\beta$  değerleri ile korelasyon analizleri

	Hs-CRP, ng/mL		Sal- $\alpha$ , ng/mL		Sal- $\beta$ , pg/mL	
	Rho	p	Rho	p	rho	p
<b>VKİ SSS</b>	<b>0,386</b>	<b>0,001</b>	0,049	0,701	-0,091	0,472
<b>BÇ/KÇ</b>	0,145	0,249	-0,018	0,886	0,046	0,714
<b>Trigliserit, mg/dL</b>	0,187	0,137	0,066	0,601	-0,071	0,577
<b>T. Kolesterol, mg/dL</b>	-0,094	0,457	-0,061	0,630	-0,031	0,806
<b>HDL, mg/dL</b>	<b>-0,256</b>	<b>0,040</b>	0,050	0,695	-0,050	0,693
<b>LDL, mg/dL</b>	-0,035	0,785	-0,058	0,645	-0,020	0,875
<b>Homosistein, <math>\mu</math>mol/L</b>	-0,213	0,089	-0,063	0,619	-0,028	0,822
<b>Glukoz, mg/dL</b>	-0,067	0,593	0,014	0,911	-0,023	0,857
<b>İnsülin, <math>\mu</math>U/mL</b>	0,223	0,074	-0,148	0,240	-0,110	0,383
<b>HOMA-IR</b>	0,195	0,120	-0,133	0,292	-0,097	0,443

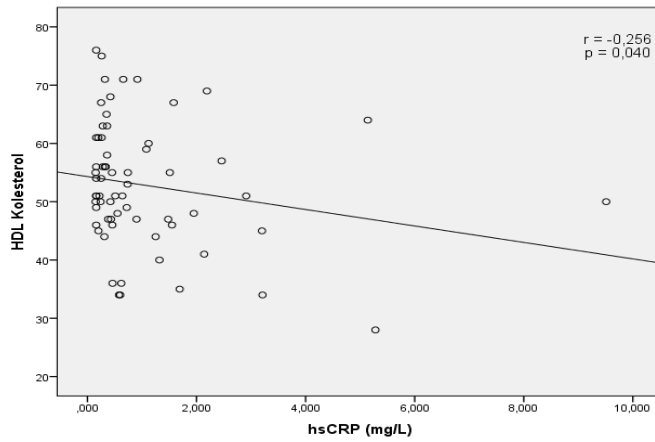
Spearman korelasyon analizleri yapılmıştır.

Hs-CRP: Yüksek duyarlılık C-reaktif protein, Sal- $\alpha$ : Salusin- $\alpha$ , Sal- $\beta$ : Salusin- $\beta$ , VKİ SSS: Vücut kitle indeksinin yaş ve cinsiyete göre standart sapma değerleri, BÇ/KÇ: Bel/kalça oranı, T. Kolesterol: Total kolesterol, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HOMA-IR: [Açlık glukoz (mg/dL) x Açlık insülin ( $\mu$ U/mL)] / 405



**Şekil 5.**

Hasta grubunda VKİ SSS ve hs-CRP değerleri arasındaki korelasyon analizi.



**Şekil 6.**

Hasta grubunda HDL ve hs-CRP değerleri arasındaki korelasyon analizi.

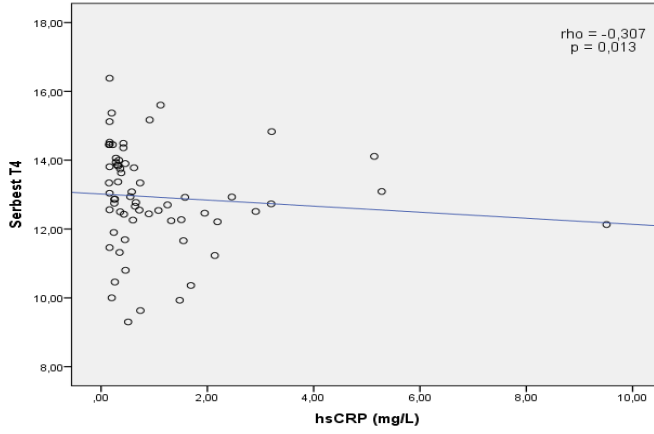
Hasta grubunda tiroid hormon ve antikorlarının hs-CRP, Sal- $\alpha$  ve Sal- $\beta$  parametreleri ile korelasyon analizleri yapıldı (Tablo 13). ST3 ile hs-CRP ( $\rho=-0,165$ ,  $p=0,188$ ), Sal- $\alpha$  ( $\rho=0,051$ ,  $p=0,688$ ) ve Sal- $\beta$  ( $\rho=-0,045$ ,  $p=0,725$ ) değerleri arasında korelasyon bulunmadığı gözlemlendi. ST4 ile hs-CRP ( $\rho=-0,307$ ,  $p=0,013$ ) arasında negatif korelasyon gözlenirken (Şekil 7), Sal- $\beta$  ( $\rho=0,325$ ,  $p=0,008$ ) ile pozitif korelasyon saptandı (Şekil 8). ST4 ile Sal- $\alpha$  ( $\rho=0,025$ ,  $p=0,841$ ) arasında ise korelasyon bulunmadığı gözlemlendi. TSH ile hs-CRP ( $\rho=0,173$ ,  $p=0,167$ ), Sal- $\alpha$  ( $\rho=-0,010$ ,  $p=0,937$ ) ve Sal- $\beta$  ( $\rho=-0,118$ ,  $p=0,351$ ) değerleri arasında korelasyon bulunmadığı gözlemlendi. Anti-TPO ile Sal- $\beta$  ( $\rho=0,261$ ,  $p=0,036$ ) arasında pozitif korelasyon gözlenirken (Şekil 9), hs-CRP ( $\rho=-0,075$ ,  $p=0,551$ ) ve Sal- $\alpha$  ( $\rho=0,138$ ,  $p=0,272$ ) değerleri ile arasında korelasyon bulunmadığı gözlemlendi. Anti-Tg ile hs-CRP ( $\rho=-0,040$ ,  $p=0,749$ ), Sal- $\alpha$  ( $\rho=-0,071$ ,  $p=0,573$ ) ve Sal- $\beta$  ( $\rho=0,210$ ,  $p=0,093$ ) değerleri arasında korelasyon bulunmadığı gözlemlendi.

**Tablo 13.** Hasta grubunda tiroid hormon ve antikorlarının hs-CRP, Sal- $\alpha$  ve Sal- $\beta$  değerleri ile korelasyon analizleri

	Hs-CRP, ng/mL		Sal- $\alpha$ , ng/mL		Sal- $\beta$ , pg/mL	
	Rho	p	rho	p	rho	p
ST3, pmol/L	-0,165	0,188	0,051	0,688	-0,045	0,725
ST4, pmol/L	<b>-0,307</b>	<b>0,013</b>	0,025	0,841	<b>0,325</b>	<b>0,008</b>
TSH, $\mu$ U/mL	0,173	0,167	-0,010	0,937	-0,118	0,351
Anti-TPO, IU/mL	-0,075	0,551	0,138	0,272	<b>0,261</b>	<b>0,036</b>
Anti-Tg, IU/mL	-0,040	0,749	-0,071	0,573	0,210	0,093

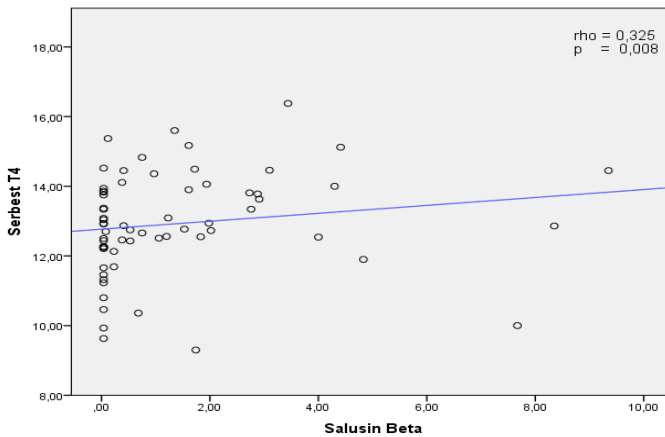
Spearman korelasyon analizleri yapılmıştır.

Hs-CRP: Yüksek duyarlılık C-reaktif protein, Sal- $\alpha$ : Salusin- $\alpha$ , Sal- $\beta$ : Salusin- $\beta$ , ST3: Serbest Triiodotironin, ST4: Serbest Tetraiodotironin, TSH: Tiroid uyarıcı hormon, Anti-TPO: Anti-tiroid peroksidaz, Anti-Tg: Anti-tiroglobulin



**Şekil 7.**

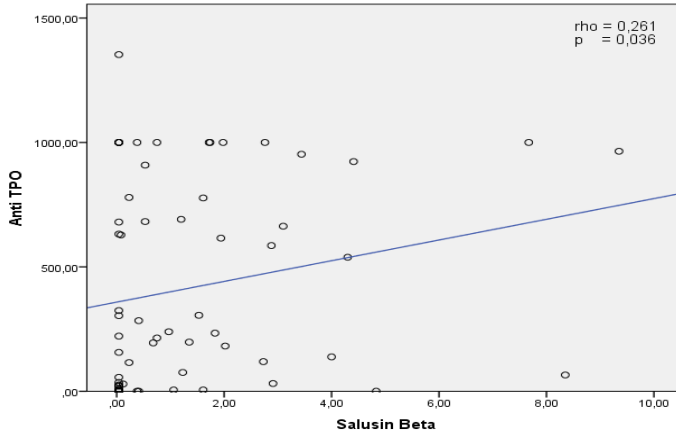
Hasta grubunda sT4 ve hs-CRP değerleri arasındaki korelasyon analizi.



**Şekil 8.**

Hasta grubunda sT4 ve Sal- $\beta$  değerleri arasındaki korelasyon analizi.





**Şekil 9.**

Hasta grubunda anti-TPO ve Sal- $\beta$  değerleri arasındaki korelasyon analizi.

Hasta grubunda ekokardiyografik parametreler ve kan basıncı değerlerinin hs-CRP, Sal- $\alpha$  ve Sal- $\beta$  değerleri arasında korelasyon analizleri yapıldı (Tablo 14). KİMK ile hs-CRP ( $\rho=0,282$ ,  $p=0,023$ ) arasında pozitif korelasyon gözlenirken, Sal- $\alpha$  ( $\rho=-0,123$ ,  $p=0,330$ ) ve Sal- $\beta$  ( $\rho=-0,105$ ,  $p=0,405$ ) değerleri ile arasında korelasyon bulunmadığı gözlemlendi. SVKİ ile hs-CRP ( $\rho=0,226$ ,  $p=0,070$ ), Sal- $\alpha$  ( $\rho=0,072$ ,  $p=0,568$ ) ve Sal- $\beta$  ( $\rho=-0,074$ ,  $p=0,556$ ) değerleri arasında korelasyon bulunmadığı gözlemlendi. EAD ile hs-CRP ( $\rho=0,247$ ,  $p=0,047$ ) arasında pozitif korelasyon gözlenirken, Sal- $\alpha$  ( $\rho=-0,092$ ,  $p=0,465$ ) ve Sal- $\beta$  ( $\rho=-0,083$ ,  $p=0,512$ ) değerleri ile arasında korelasyon bulunmadığı gözlemlendi. SAB ile hs-CRP ( $\rho=-0,028$ ,  $p=0,827$ ), Sal- $\alpha$  ( $\rho=0,106$ ,  $p=0,400$ ) ve Sal- $\beta$  ( $\rho=-0,004$ ,  $p=0,975$ ) değerleri arasında korelasyon bulunmadığı gözlemlendi. DAB ile hs-CRP ( $\rho=0,005$ ,  $p=0,970$ ), Sal- $\alpha$  ( $\rho=0,050$ ,  $p=0,694$ ) ve Sal- $\beta$  ( $\rho=-0,071$ ,  $p=0,574$ ) değerleri arasında korelasyon bulunmadığı gözlemlendi.

**Tablo 14.** Hasta grubunda ekokardiyografik parametreler ve kan basıncı değerlerinin hs-CRP, Sal- $\alpha$  ve Sal- $\beta$  değerleri ile korelasyon analizleri

	Hs-CRP, ng/mL		Sal- $\alpha$ , ng/mL		Sal- $\beta$ , pg/mL	
	Rho	p	rho	p	rho	p
KİMK, mm	<b>0,282</b>	<b>0,023</b>	-0,123	0,330	-0,105	0,405
SVKİ	0,226	0,070	0,072	0,568	-0,074	0,556
EAD, mm	<b>0,247</b>	<b>0,047</b>	-0,092	0,465	-0,083	0,512
SAB, mm/Hg	-0,028	0,827	0,106	0,400	-0,004	0,975
DAB, mm/Hg	0,005	0,970	0,050	0,694	-0,071	0,574

Spearman korelasyon analizleri yapılmıştır.

Hs-CRP: Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein, Sal- $\alpha$ : Salusin- $\alpha$ , Sal- $\beta$ : Salusin- $\beta$ , KİMK: Karotis intima media kalınlığı, SVKİ: Sol ventrikül kitle indeksi ( $SVKİ=SVK/boy^{2,7}$ ), EAD: Epikardiyal adipoz doku, SAB: Sistolik arter basıncı, DAB: Diastolik arter basıncı

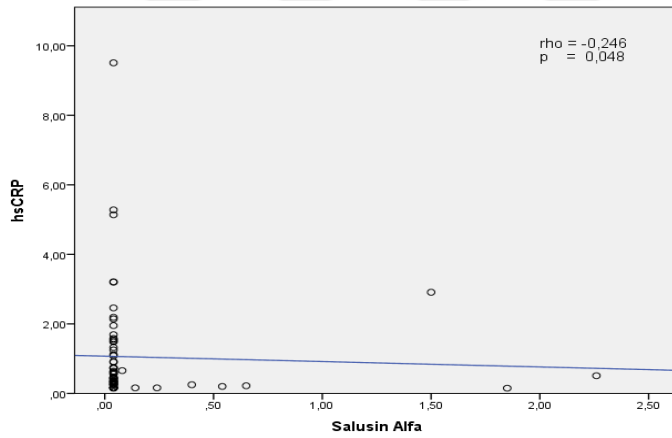
Hasta grubunda hs-CRP, Sal- $\alpha$  ve Sal- $\beta$  parametrelerinin birbirleri arasında korelasyon analizi yapıldı (Tablo 15). Sal- $\alpha$  ile hs-CRP ( $\rho=-0,246$ ,  $p=0,048$ ) arasında negatif korelasyon gözlenirken (Şekil 10), Sal- $\beta$  ( $\rho=0,409$ ,  $p=0,001$ ) değerleri ile arasında pozitif korelasyon gözlemlendi (Şekil 11). Sal- $\beta$  ile hs-CRP ( $\rho=-0,166$ ,  $p=0,187$ ) arasında ise korelasyon bulunmadığı gözlemlendi.

**Tablo 15.** Hasta grubunda hs-CRP, Sal- $\alpha$  ve Sal- $\beta$  değerlerinin birbirleri arasında korelasyon analizleri

	Hs-CRP, ng/mL		Sal- $\alpha$ , ng/mL		Sal- $\beta$ , pg/mL	
	Rho	p	rho	p	rho	p
Sal- $\alpha$ , ng/mL	-0,246	0,048	.	.	.	.
Sal- $\beta$ , pg/mL	.	.	0,409	0,001	.	.
Hs-CRP, ng/mL	.	.	.	.	-0,166	0,187

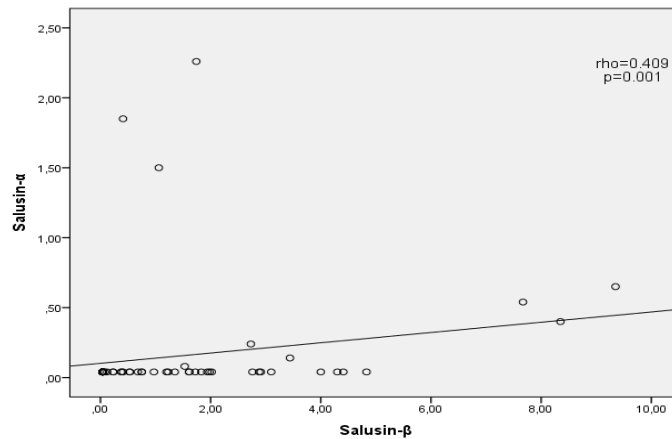
Spearman korelasyon analizleri yapılmıştır

Hs-CRP: Yüksek duyarlılık C-reaktif protein, Sal- $\alpha$ : Salusin- $\alpha$ , Sal- $\beta$ : Salusin- $\beta$



**Şekil 10.**

Hasta grubunda Sal- $\alpha$  ve hs-CRP değerleri arasındaki korelasyon analizi.



**Şekil 11.**

Hasta grubunda Sal- $\alpha$  ve Sal- $\beta$  değerleri arasındaki korelasyon analizi.

Çok değişkenli istatistiksel analizler sonucunda HT ile ilişkili olan veya ilişkili olabileceği düşünülen olası tüm değişkenler aday risk faktörleri olarak doğrusal regresyon modeline dahil edildi.

Sal- $\alpha$ , anti-TPO, total kolesterol, trigliserit ve HDL bağımsız değişkenlerinin Sal- $\beta$  değerlerini etkilediği saptandı ( $p<0,05$ ) (Tablo 16).

**Tablo 16.** Çalışma grubunda diğer etkenlerden bağımsız olarak Sal- $\beta$  düzeyleri üzerine etkisi olan parametrelerin çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları

Çalışma Grubu	Regresyon Katsayısı	%95 Güven Aralığı		t	p
		Alt Sınır	Üst Sınır		
(Constant)	0,927	-0,899	2,753	1,004	0,317
Sal- $\alpha$ (ng/mL)	0,955	0,184	1,725	2,452	<b>0,016</b>
Anti-TPO (IU/mL)	0,001	0,001	0,002	3,710	<b>0,000</b>
Total Kolesterol (mg/dL)	0,016	0,007	0,026	3,316	<b>0,001</b>
Trigliserit (mg/dL)	-0,013	-0,022	-0,004	-2,932	<b>0,004</b>
HDL kolesterol (mg/dL)	-0,035	-0,066	-0,005	-2,298	<b>0,023</b>

Sal- $\alpha$ : Salusin alfa, Anti-TPO: Anti-tiroid peroksidaz, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

Sal- $\beta$  ve sT4 bağımsız değişkenlerinin Sal- $\alpha$  değerlerini etkilediği saptandı ( $p<0,05$ ) (Tablo 17).

**Tablo 17.** Çalışma grubunda diğer etkenlerden bağımsız olarak Sal- $\alpha$  düzeyleri üzerine etkisi olan parametrelerin çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları

Çalışma Grubu	Regresyon Katsayısı	%95 Güven Aralığı		t	p
		Alt Sınır	Üst Sınır		
(Constant)	0,449	-0,498	1,395	0,938	0,350
Sal- $\beta$ (pg/mL)	0,048	0,014	0,082	2,766	<b>0,007</b>
ST4 (pmol/L)	-0,040	-0,079	-0,001	-2,026	<b>0,045</b>

Sal- $\beta$ : Salusin beta, ST4: Serbest tetraiodotironin

Hashimoto tiroiditi ile ilişkili faktörlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldığında; yaş, sT3 ve anti-TPO'nun HT riskini artıran bağımsız değişkenler olduğu saptandı ( $p<0,05$ ) (Tablo 18).

**Tablo 18.** Hashimoto tiroiditi riskini belirlemede etkili faktörlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları

Çalışma Grubu	Regresyon Katsayısı	S.E.	p	O.R.	%95 Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Yaş (yıl)	0,601	0,272	<b>0,027</b>	1,823	1,071	3,105
Serbest T3 (pmol/L)	1,833	0,790	<b>0,020</b>	6,254	1,330	29,414
Anti-TPO (IU/mL)	1,690	0,624	<b>0,007</b>	5,418	1,595	18,412

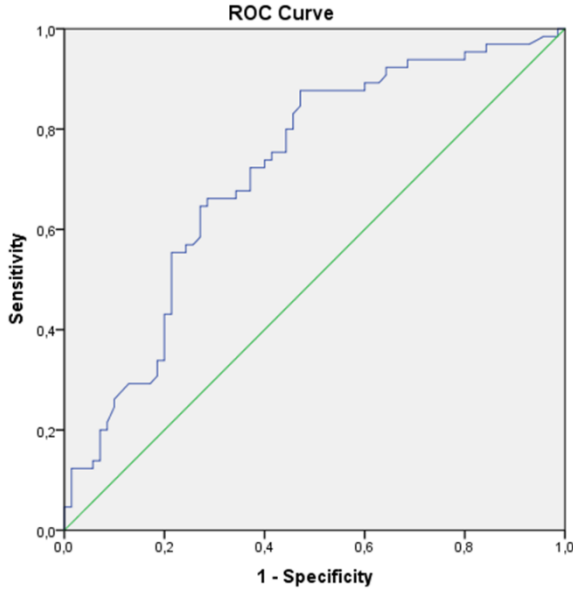
Backward eliminasyon metodu kullanılmıştır.

S.E.: Standart hata, O.R.: Odds ratio, Serbest T3: Serbest Triiodotironin, Anti-TPO: Anti-tiroid peroksidaz

Lojistik regresyon modeline yaş, VKİ SSS, SVKİ, SAB, sT3, sT4, TSH, anti-TPO, homosistein, trigliserit, HDL kolesterol, LDL kolesterol, HOMA-IR, hs-CRP ve Sal- $\beta$  alınmıştır.

Hashimoto tiroiditi tanısında TSH, hs-CRP ve Sal- $\beta$  değerlerinin optimum kesme değeri, duyarlılık ve özgüllüklerini saptamak amacıyla ROC analizi yapıldı.

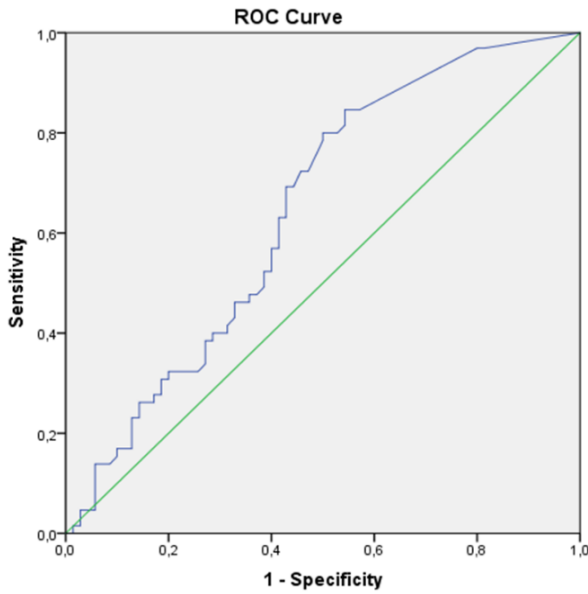
TSH için optimum kesme değeri 2,04  $\mu$ U/mL olarak alındığında (EAA:0,717, %95CI 0,630-0,804) HT tanısında %55,4 duyarlılık ve %78,6 özgüllüğe sahip olduğu saptandı (Şekil 12).



**Şekil 12.**

TSH'nin HT mevcudiyetine göre ROC eğrisi.

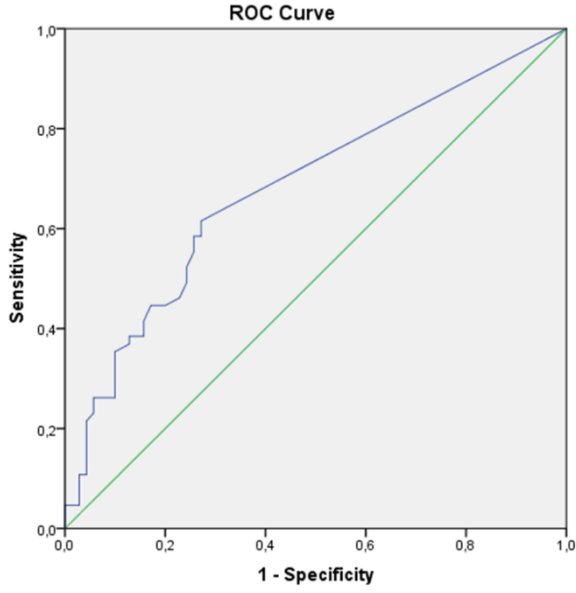
Hs-CRP için optimum kesme değeri 2,12 ng/mL olarak alındığında (EAA:0,644, %95CI 0,551-0,737) HT tanısında %13,8 duyarlılık ve %94,3 özgüllüğe sahip olduğu saptandı (Şekil 13).



**Şekil 13.**

Hs-CRP'nin HT mevcudiyetine göre ROC eğrisi.

Sal- $\beta$  için optimum kesme değeri 0,73 pg/mL olarak alındığında (EAA:0,682, %95CI 0,591-0,773) HT tanısında %44,6 duyarlılık ve %82,9 özgüllüğe sahip olduğu saptandı (Şekil 14).



**Şekil 14.**

Sal- $\beta$ 'nın HT mevcudiyetine göre ROC eğrisi.

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda HT'li pubertal kız hastalarda KVH riskini belirlemede aile öyküsü, yaşam tarzı, antropometrik ölçümler, tiroid hormon ve antikor düzeyleri, enflamatuvar ve metabolik parametreler, ekokardiyografik ölçümler ile birlikte Sal- $\alpha$  ve Sal- $\beta$  düzeyleri çalışılarak sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucumuzda HT'li hasta grubunda yaşam tarzı, antropometrik ölçümler, metabolik parametreler ve ekokardiyografik ölçümler kontrol grubu ile benzer bulunmuştur. Ailede tiroid hastalığı öyküsü, TSH, anti-TPO, anti-TG, hs-CRP, Sal- $\alpha$  ve Sal- $\beta$  düzeyleri ise hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. HT riskini belirlemede etkili parametrelerin yaş, sT3 ve anti-TPO olduğu saptanmıştır. Sal- $\alpha$  düzeylerini etkileyen bağımsız değişkenlerin Sal- $\beta$  ve sT4, Sal- $\beta$  düzeylerini etkileyen bağımsız değişkenlerin ise Sal- $\alpha$ , anti-TPO, total kolesterol, trigliserit ve HDL kolesterol olduğu saptanmıştır. HT tanısında Sal- $\beta$  ve hs-CRP'nin seçiciliklerinin yüksek olduğu saptanmıştır.

Hashimoto tiroiditinde temel fizyopatoloji, hormon sentezinde bozulma ve hipotiroidi ile sonuçlanan tiroid hücrelerinin apoptozisidir (Khan et al. 2015). HT'den bağımsız olarak hipotiroidinin görülme sıklığı ve mortalite oranlarındaki artışın, hızla artış gösteren KVH'ler ile ilişkisi bilinmektedir (Atmaca ve Akbas 2017). Bilindiği üzere KVH'lerin klasik risk faktörleri arasında aile öyküsü, hipertansiyon, obezite, hiperinsülinemi ve dislipidemi yer almaktadır (Cappola and Ladenson 2003). Hipotiroidi durumunda da KVH'ler için önemli risk faktörlerinden ateroskleroz ve hipertansiyonla ilişkili lipid profilinin bozulması, lipoprotein, homosistein ve C-reaktif protein (CRP) düzeylerindeki artış ile birlikte endotel disfonksiyonu, arteriyel sertleşme ve miyokard iskemisinin meydana geldiği bildirilmektedir (Atmaca ve Akbas 2017). Bu nedenle çocuklarda yapılan birçok çalışmada tiroid ile KVH ilişkisi, tiroid hormon düzeyleri ile ilişkilendirilmiştir (Salerno et al. 2016, Akın ve ark. 2018). Ancak subklinik hipotiroidi ve ötiroid hastalarda da kardiyovasküler hastalık prevalansında artış olabileceği ve bu hastaların kardiyovasküler mortalite açısından yüksek risk altında oldukları bildirilmektedir (Tseng et al. 2012, Lee et al. 2015). Son yıllarda yapılan çalışmalarda KVH'lerin tiroid disfonksiyonu olmadan otoimmünite ile ilişkili olabileceği gündeme gelmiştir (Grundtman and Wick 2011, Baş ve ark.

2015, İşgüven ve ark. 2016, Leonardi et al. 2017). Bu veriler otoimmün bir hastalık olan HT'nin, henüz tiroid disfonksiyonu oluşmayan erken dönemlerinde, kardiyovasküler sisteme etkilerinin araştırılması gerekliliğini ortaya çıkarmıştır. HT'nin bu döneminde KVH gelişimini gösterebilen farklı belirteçler kullanılmakla birlikte yeterli duyarlılıkta olmadıkları ve yeni belirteçlere ihtiyaç olduğu birçok çalışmada bildirilmektedir (Erden ve ark. 2008, Stamatelopoulos et al. 2009, İşgüven ve ark. 2016).

Hashimoto tiroiditinin yaşla birlikte insidansının arttığı bilinmektedir (Pyzik et al. 2015). Çocuklarda kız cinsiyette daha yaygın görülmekte ve erken ergenlik döneminde pik yaptığı bildirilmektedir (Cappa et al. 2011). Çalışmamız HT'nin en sık gözlendiği pubertal kız hasta grubunda yapılmıştır (yaş  $15,51 \pm 2,16$  yıl) (Tablo 5). HT riskini etkileyen faktörleri belirlemek için yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde; yaştaki 1 yıl artışın HT riskini 1,8 kat artırdığı gözlenmiştir (Tablo 18). Sonuçlarımız yaşla birlikte HT görülme riskinde artış olduğunu destekler niteliktedir.

Hashimoto tiroiditinde otoimmünite ile birlikte genetik yatkınlık da önemlidir (Dilek ve ark. 2011, Hu and Rayman 2017). HT'li hastalarda yapılan çalışmalarda genetik geçiş olduğu ve bu hastaların birinci derece akrabalarının yaklaşık olarak yarısında antikör pozitifliği saptandığı bildirilmektedir (Cappa et al. 2011, Binay ve Şimşek 2016). Dilek ve ark. (2011) tarafından HT tanısı almış 5-16 yaş arası 102 çocuk hastanın retrospektif olarak taranması sonucunda vakaların %50'sinde ailede tiroid hastalığı öyküsü bulunduğu bildirilmektedir. Demirbilek ve ark. (2007) tarafından HT tanısı almış 4,4-16,5 yaş arası 140 çocuk ve adölesan hastanın retrospektif incelenmesinde ise aile öyküsünün %41,1 oranında olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda ailede tiroid hastalığı varlığı HT'li hasta grubunda (%36,9) kontrol grubuna (%21,4) göre yüksek bulunmuştur ( $p=0,036$ ) (Tablo 5). Sonuçlarımız literatürle uyumlu olarak HT'nin ailesel yatkınlığı olan bir hastalık olduğunu desteklemektedir.

Hashimoto tiroiditi gelişiminde genetik yatkınlık ve immün faktörlerin yanında çevresel etkenlerin de rol alabileceği bildirilmektedir (Hu and Rayman 2017). Diyetle alınan iyot miktarının yüksek; selenyum, demir ve D vitamini düzeylerinin ise düşük olmasının HT riskini artırabileceği belirtilmektedir (Hu and Rayman 2017, Effraimidis



and Wiersinga 2014). Sigara kullanımı ve düşük miktarlarda alkol tüketiminin HT riskini azaltabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (Duntas 2008, Effraimidis and Wiersinga 2014). Çalışmamızda HT'li hasta grubunda beslenme şekli, iyotlu tuz kullanımı ve ailede sigara kullanımı durumunun kontrol grubu ile benzer olduğu gözlenmiştir ( $p>0.05$ ) (Tablo 5). Sonuçlarımız literatürde yapılan çalışmalarla uyumlu olmamakla birlikte, hasta ve kontrol gruplarımızda KVH riski oluşturabilecek çevresel faktörlerin benzer olduğunu göstermektedir.

Almas ve ark. (2017) tarafından yapılan çalışmada subklinik hipotiroidili hastalarda egzersiz kapasitesi ve egzersize kalp hızı cevabında azalma olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda spor yapma durumu açısından fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 5). Sonuçlarımızın, çalışmaya katılan HT'li pubertal kız hastaların hiçbirisinde henüz tiroid hormon düzeylerini etkileyecek düzeyde tiroid disfonksiyonu gelişmemesi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Hashimoto tiroiditinde otoimmün süreç ve tiroid disfonksiyonunu belirlemede tiroid antikoları ve tiroid hormon düzeyleri kullanılmaktadır. Klinik olarak HT'li hastalarda ötiroidi, subklinik hipotiroidi, aşikâr hipotiroidi, subklinik hipertiroidi veya aşikâr hipertiroidi tabloları görülebilmektedir (Cappa et al. 2011, Binay ve Şimşek 2016). Hipotiroidi ve subklinik hipotiroidinin HT'li hastalarda KVH riskini artıran önemli faktörler olduğu bilinmektedir (Tseng et al. 2012, Lee et al. 2015). Ochs ve ark. (2008) tarafından subklinik hipotiroidi ile koroner kalp hastalığı ve mortalite ilişkisinin incelendiği bir erişkin meta analiz çalışmasında; T3 ve T4 değerleri normal iken, TSH değerleri normal sınırların üzerinde olan bireylerde KVH ve mortalite riskinde anlamlı artış olduğu bildirilmiştir. Völzke ve ark. (2009) tarafından 1 364 erişkinde yapılan çalışmada normal sınırlar içerisinde olsa bile TSH değerlerinin endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu ve TSH üst limitlerinin yeniden belirlenmesi gerektiği vurgulanmıştır. Solter ve Solter (2015) tarafından ötiroid HT'li erişkin hastalarda TSH ve tiroid hormonlarının değerlendirildiği kesitsel çalışmada; hasta ve kontrol grubunda T3 ve T4 değerleri benzer bulunurken, hasta grubunda TSH değeri normal sınırlar içinde olmakla birlikte yüksek olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda grupların sT3 ve sT4 değerleri arasında fark saptanmazken, hasta grubunda TSH değerleri kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır ( $p<0,001$ ) (Tablo

6). Ancak HT'li gruptaki tüm hastalarda TSH değerleri yaşa göre normal sınırlar içinde bulunmuştur. Hasta grubunda TSH değerlerindeki yükseklik, HT'nin yavaş bir seyirle subklinik hipotiroidi oluşturmasını açıklamaktadır. Sonuçlarımız Solter ve Solter'in çalışma sonuçları ile uyumludur. ROC analizinde HT için TSH'nin optimum kesme değeri 2,04  $\mu$ IU/mL alındığında duyarlılık %55,4 ve özgüllük %78,6 olarak bulunmuştur ( $p < 0,001$ , EAA:0,717, %95CI 0,630-0,804) (Şekil 12). Sonuçlarımız HT'li pubertal kız hastalarda subklinik hipotiroidi tanısında TSH'nin referans değerlerinin daha düşük düzeylere çekilebileceğini düşündürmektedir. HT riskini belirlemede etkili faktörlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçlarında sT3'te 1 pmol/L artışın HT riskini 6,2 kat artırdığı, anti-TPO değerlerindeki 1 IU/mL artışın HT riskini 5,4 kat artırdığı saptanmıştır (Tablo 18). Sonuçlarımız anti-TPO düzeylerindeki artışın HT riskini artırdığını göstermekle birlikte ötiroid dönemdeki hastalarda sT3 değerlerinin de risk artırıcı bir faktör olabileceğini göstermektedir.

Obezitenin hiperlipidemi, hiperinsülinemi, hipertansiyon ve erken ateroskleroz gibi KVH riskini artıran faktörlerle yakın ilişkisi bilinmektedir (Asvold et al. 2009, Musso et al. 2011). Visseral yağ dokusunun subkutan yağ dokusuna göre insülin direnci ve metabolik sendrom üzerine daha etkili olması nedeni ile VKİ'ye göre BÇ ve BÇ/KÇ oranının metabolik riskin değerlendirilmesinde daha iyi belirteçler olduğu bildirilmektedir (Després and Lemieux 2006, Cameron et al. 2013). Visseral yağlanma kardiyometabolik riskle pozitif korelasyon gösterirken, KÇ'nin kardiyovasküler hastalıklar ve mortalite ile negatif korelasyon gösterdiği belirtilmektedir (Bigaard et al. 2004, Heitmann et al. 2004, Cameron et al. 2013). Snijder ve ark. (2004) tarafından 11 247 erişkinde yapılan çalışmada, geniş BÇ ve dar KÇ'nin diyabet, KVH ve erken ölüm ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda obezite belirteçleri olarak yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş olan VKİ SSS ile birlikte BÇ/KÇ ölçümleri kullanılmıştır.

Subklinik veya aşikâr hipotiroidinin obezite ile olan ilişkisi bilinmektedir (Asvold et al. 2009). Hipotiroidi olan bireylerde metabolizma hızının yavaşlamasına bağlı olarak yıllar içerisinde obeziteye eğilim olduğu kabul edilmektedir (Biondi 2010, Garnerone et al. 2010, Mousa ve ark. 2018). Ancak henüz tiroid disfonksiyonu oluşmamış ötiroid safhadaki HT'nin obezite ile ilişkisi konusunda farklı çalışmalar bulunmaktadır. Mousa ve ark. (2018) tarafından yapılan çalışmada ötiroid HT'li

erişkin hastaların vücut yağ dağılımı ve metabolik profillerinin sağlıklı kontrollerle benzer olduğu bulunmuştur. İşgüven ve ark. (2016) tarafından yapılan ötiroid HT'li pubertal kız hastalarda BÇ/KÇ oranının sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda ötiroid HT'li pubertal kız hastalarda VKİ SSS ve BÇ/KÇ ölçümleri sağlıklı kontroller ile benzer bulunmuştur. Sonuçlarımız, henüz tiroid disfonksiyonu oluşmamış HT'li pubertal kız hastalarda antropometrik ölçümlerde etkilenme olmadığını destekler niteliktedir.

Hashimoto tiroiditli hastalarda otoimmünite, kronik enflamasyon ve tiroid disfonksiyonu gibi nedenlerle lipid profillerinin etkilenmesi muhtemeldir. Tiroid disfonksiyonu ve lipidler arasındaki ilişkinin muhtemelen sterol regüle edici element bağlayıcı proteinler (SREBP-2) tarafından sağlandığı bildirilmektedir. Tiroid hormonları ve SREBP-2 arasındaki etkileşim, karaciğerde LDL kolesterol alımının artmasına neden olan LDL reseptörlerinde transkripsiyon ve LDL'nin fraksiyone ekresyonunda azalmaya yol açmaktadır (Duntas 2002, Shin and Osborne 2003). Yeni bir çalışmada, SREBP-2 / HNF-4a / CYP7A1 sinyal yolu ile TSH tarafından hepatik safra asidi sentezinin baskılandığının gösterildiği bildirilmiştir (Song et al. 2015). Tiroid hormonlarının ayrıca apolipoprotein B'yi azalttığı ve CYP7A1 ekspresyonunu indükleyerek safra atılımını kontrol ettiği de gösterilmiştir (Goldberg et al. 2012, Lin et al. 2012).

Ladenson ve ark. (1994) tarafından 3 410 yaşlı gönüllüde yapılan kesitsel araştırmada, subklinik hipotiroidili hastalarda LDL seviyelerinin yüksek olduğu, ancak bu hastaların tamamında teşhis edilmiş aterosklerotik hastalık bulunmadığı bildirilmiştir. Canaris ve ark. (2000) tarafından yapılan çalışmada erişkin subklinik hipotiroidili hastalarda sağlıklı erişkinlere göre total kolesterol düzeyleri yüksek bulunurken, Althaus ve ark. (1988) tarafından yapılan çalışmada, LDL düzeylerinin yüksek ve HDL düzeylerinin düşük bulunduğu bildirilmiştir. Tamer ve ark. (2011) tarafından yapılan 184 HT ve 150 sağlıklı premenopozal kadında tiroid fonksiyonlarından bağımsız olarak tiroid otoimmünitesinin metabolik parametreler üzerine etkilerinin incelendiği çalışmada; ötiroid HT'li hastalarda sağlıklı kontrollerle göre LDL kolesterol değerleri yüksek bulunurken; total kolesterol, trigliserit ve HDL kolesterol değerleri arasında fark bulunmadığı bildirilmiştir. Ayrıca Tamer ve ark. nın (2011) çalışmalarında subklinik hipotiroidili hastalarda da ötiroid HT'li hastalara

benzer sonuçlar bulunurken, aşikâr hipotiroidili hastalarda kontrol grubuna göre LDL kolesterol yanında trigliserit ve total kolesterol düzeylerinin de yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Mousa ve ark. (2018) tarafından yapılan çalışmada ötiroid HT'li erişkin hastalarda trigliserit ve HDL kolesterol düzeylerinin sağlıklı kontrollere benzer bulunduğu bildirilmiştir. Bıyıklı ve ark. (2014) tarafından yapılan çalışmada erişkin ötiroid HT'li hastalarda trigliserit ve LDL kolesterol düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Ünal ve ark. (2017) tarafından 3,5-15 yaş arası subklinik hipotiroidili çocuk hastalarda yapılan çalışmada, total ve LDL kolesterol düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Dahl ve ark. (2018) tarafından 2-18 yaş arası 1 654 çocukta yapılan çalışmada, subklinik hipotiroidisi olanlarda ötiroid olanlara göre total ve non-HDL kolesterol düzeyleri yüksek bulunmuş ve tiroid otoimmünesinin lipid profili üzerine etkisinin bulunmadığı bildirilmiştir. Ciccone ve ark. (2015) tarafından yapılan çalışmada 70 ötiroid HT'li erişkin hastanın trigliserit, total, LDL ve HDL kolesterol düzeylerinin sağlıklı kontrollerle benzer olduğu saptanmıştır. İşgüven ve ark. (2016) tarafından ötiroid HT'li pubertal kız hastalarda yapılan çalışmada, trigliserit ve HDL kolesterol düzeyleri sağlıklı kontrollere benzer bulunurken, total ve LDL kolesterol düzeylerinin yüksek bulunduğu ancak her iki grupta da total ve LDL kolesterol düzeylerinin yaşa göre normal sınırlar içinde olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda literatürdeki çoğu çalışmadan farklı olarak HT'li hasta grubunda trigliserit, total, LDL ve HDL kolesterol düzeylerinin tamamı sağlıklı kontrol grubu ile benzer bulunmuştur (Tablo 7). Ancak literatürdeki çalışmaların çoğunluğunun erişkinlerde ve genellikle subklinik veya aşikâr hipotiroidili hastalarda yapıldığı görülmektedir. Çocuklarda yapılan çalışmalar kısıtlı sayıda hasta gruplarında yapılmış olup, sonuçların genel popülasyonu yansıtabilme güçleri yeterli görünmemektedir. Erişkin dönemde tanı konulmuş hastaların bizim hasta grubumuza göre hastalık sürelerinin muhtemelen daha uzun olmasının da lipid profillerindeki bozulma ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bizim sonuçlarımız ötiroid HT'li pubertal kız hastalarda lipid profillerinin henüz etkilenmediğini destekler niteliktedir.

Homosistein düzeylerindeki yükselmenin ateroskleroz gelişiminde risk faktörü olduğu bilinmektedir (Topaloglu ve ark. 2013). Homosisteinin aterojenik etkisi, endotel hücreleri ve bunların işlevleri üzerindeki sitotoksik etkisiyle açıklanmaktadır (İşgüven

ve ark. 2016). Tiroid hastalıklarının homosistein düzeyleri üzerine etkileri genellikle hipotiroidi ile ilişkilendirilmektedir (Owecki et al. 2014). Hipotiroidi durumunda renal klirens ve karaciğer metabolizasyonunda azalmaya bağlı olarak kan homosistein düzeylerinde yükselme olduğu bildirilmektedir (Diekman et al. 2001, Ayav et al. 2005, Owecki et al. 2014). Owecki ve ark. (2014) tarafından 31 levotiroksin tedavisi alan ve 26 tedavi almayan ötiroid HT'li erişkin kadın hastada yapılan çalışmada; tedavi almayan grupta homosistein düzeyleri normal sınırlarda iken, tedavi alan grupta düşme olduğu bildirilmiştir. Çalışma sonucunda ötiroid HT'li hastalarda ateroskleroz gelişiminin değerlendirilmesinde homosistein dışında belirteçlerin kullanılmasının uygun olabileceği de belirtilmiştir. İşgüven ve ark. (2016) tarafından yapılan çalışmada ötiroid HT'li kız hastaların homosistein düzeylerinin sağlıklı kontrollerden farklı olmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda hasta grubunda homosistein düzeylerinin sağlıklı kontroller ile benzer olduğu saptanmıştır. Sonuçlarımız Owecki ve ark. ile İşgüven ve ark. nın çalışma sonuçları ile uyumlu olarak ötiroid HT'li hastalarda homosistein düzeylerinde değişiklik olmadığı ve homosistein düzeylerinin KVH risk belirteci olarak kullanılmasının yeterli duyarlılıkta olmayabileceğini destekler niteliktedir.

İnsülin vasküler endotelden nitrik oksid ve prostoglandin gibi vazodilatör peptidlerin salınımını kontrol eden önemli bir faktördür. İnsülin fonksiyonundaki azalmanın endotel hasarına yol açarak ateroskleroz ve KVH riskinde artış ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (Lee et al. 2015, İşgüven ve ark. 2016). Mousa ve ark. (2018) tarafından 99 HT'li ve 202 otoimmün tiroid hastalığı bulunmayan sağlıklı erişkinde yapılan çalışmada; HT'li hasta grubunda plazma glukoz, insülin ve HOMA-IR düzeylerinin sağlıklı kontrollerle benzer bulunduğu bildirilmiştir. Bıyıklı ve ark. (2014) tarafından yapılan çalışmada ötiroid HT'li erişkin hastalarda serum insülin ve HOMA-IR düzeylerinin sağlıklı kontroller ile benzer bulunurken, plazma glukoz düzeylerinin yüksek bulunduğu bildirilmiştir. İşgüven ve ark. (2016) tarafından yapılan çalışmada ötiroid HT'li pubertal kız hastalarda sağlıklı kontrollere göre serum glukoz düzeyleri yüksek bulunurken insülin, glukoz/insülin oranı ve HOMA-IR düzeylerinin kontrol grubu ile benzer bulunduğu bildirilmiştir.

Literatürde düşük insülin, insülin direnci ve yüksek glukoz seviyelerinin dislipidemi ile birlikte endotel hasarı, ateroskleroz ve KVH riskinde artış ile birlikte olduğu birçok

çalışmada gösterilmiştir (Erkoçoğlu ve ark. 2013, İşgüven ve ark. 2016). Çalışmamızda ise hasta grubunda insülin, glukoz ve HOMA-IR değerleri sağlıklı kontrollerle benzer bulunmuştur (Tablo 7). Sonuçlarımız ötiroid HT'li pubertal kız hastalarda insülin ve glukoz metabolizmasında değişiklik olmadığını ve bu parametrelerin KVH riskini artırıcı etkilerinin bulunmadığını destekler niteliktedir.

Karotis intima media kalınlığı, EAD ve SVKİ değerleri KVH riskinin belirlenmesinde kullanılan noninvaziv yöntemlerdendir (Asik ve ark. 2013, Mehta 2016, İşgüven ve ark. 2016). Ancak bu parametrelerin VKİ, dislipidemi, insülin direnci ve diğer metabolik faktörlerle ilişkilerini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (Cote et al. 2013, Varleta et al. 2013, Pires et al. 2015). HT'li hastalarda tiroid disfonksiyonu oluşumu sonrasında dislipidemi, obezite, metabolik sendrom gibi ateroskleroz ve KVH riskini artırıcı faktörlerin oluştuğu bilinmektedir (Cappola and Ladenson 2003, Biondi 2010, Cerbone et al. 2014). Ancak ötiroid HT'li hastalarda ve özellikle çocuklarda kardiyak etkilenmenin patogenetik mekanizmaları net olarak açıklanamamıştır (Vatan ve ark. 2016). Otoimmün ve enflamatuvar kaynaklı endotel disfonksiyonu, ateroskleroz, hipertansiyon ve sol ventrikül disfonksiyonu yanında ilerleyen süreçlerdeki tiroid hormon değişikliklerinin de kardiyak etkilenmeye yol açabileceği bildirilmektedir (Jenkins and Weetman 2002, Taddei et al. 2006, Ciccone et al. 2010, Özen ve ark. 2011, McLeod 2013, De Luca et al. 2013).

Aşık ve ark. (2013) tarafından hipotiroidisi olan HT'li erişkin hastaların değerlendirildiği çalışmada; EAD'nin KVH ile ilişkili olduğu, KİMK'nin ateroskleroz belirteci olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. Ancak EAD'deki kalınlaşmanın diğer faktörlerden bağımsız olarak hipotiroidi ile ilişkili olduğu da bildirilmiştir. Arpacı ve ark. (2016) tarafından subklinik hipotiroidisi olan HT'li erişkin hastaların değerlendirildiği çalışmada; subklinik hipotiroidili hastalardaki visseral abdominal yağ dokusunun aterosklerozla ilişkili olduğu, EAD'nin visseral abdominal yağ dokusu ile yüksek korelasyon göstermesi nedeniyle ateroskleroz gelişimi tayininde non invaziv bir yöntem olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. Lai ve ark. (2012) tarafından kardiyovasküler sağlık taraması yapılan erişkinlerin retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmada, EAD'deki artışın BÇ, vücut ağırlığı ve VKİ'deki artışla ilişkili olduğu ve EAD'deki kalınlaşmanın diğer faktörlerden bağımsız olarak hs-CRP ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda hasta grubunda EAD kalınlığı sağlıklı

kontrollerle benzer bulunmuş ve EAD ile hs-CRP arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (Tablo 14). Sonuçlarımız EAD'nin kronik enflamatuvar durumla ilişkili olduğunu göstermektedir.

Atta ve ark. (2011) tarafından yapılan çalışmada HT, tiroidektomi ve radyasyona bağlı hipotiroidi gelişen hastalar ve sağlıklı kontrollerin KİMK'leri kıyaslandığında; hipotiroidili grupta KİMK yüksek bulunmuştur. KİMK ile BÇ arasında pozitif korelasyon gösterilirken, sT4 ile negatif korelasyon saptanmıştır. Bu çalışmada HT'nin bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olduğu vurgulanmıştır. Stamatelopoulos ve ark. (2009) tarafından ötiroid HT'li erişkin kadın hastalarda KİMK'nin değerlendirildiği çalışmada; HT'li hastalarda KİMK ve aterosklerotik plak kalınlığı açısından fark saptanmazken, karotid-femoral nabız dalga hızı yüksek bulunmuş ve HT'li hastalarda tiroid hormon düzeyinden bağımsız olarak henüz ateroskleroz oluşmadan arterlerde sertleşme başladığı bildirilmiştir. Ciccone ve ark. (2010) tarafından 30'u HT'li 104 obez erişkin kadın ile yapılan çalışmada ise KİMK'nin obezite ile ilişkili olduğu ve HT'li kadınlarda ancak obezite mevcut ise KİMK'nin KVH belirteci olarak kullanılabileceği bildirilmiştir. İşgüven ve ark. (2016) tarafından ötiroid HT'li kız hastalarda tiroid otoimmünesinin erken ateroskleroz gelişimi üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmada; hasta grubunda KİMK değerlerinin yüksek olduğu saptanmakla beraber KİMK'nin tiroid ilişkili parametrelerden hiç birisi ile korelasyonunun saptanmadığı ancak VKİ SSS, BÇ ve hs-CRP ile pozitif korelasyon gösterdiği; hs-CRP ve VKİ SSS değerlerinin KİMK'i etkileyen bağımsız değişkenler olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda ötiroid HT'li hasta grubunda KİMK değerlerinde kontrol grubuna göre fark saptanmamıştır (Tablo 8). Ayrıca KİMK değerleri ile VKİ arasında pozitif korelasyon saptanırken (Tablo 10), sT4 değerleri ile negatif korelasyon saptanmıştır (Tablo 11). Sonuçlarımız İşgüven ve ark. tarafından yapılan çalışma sonuçlarının aksine ötiroid HT'li pubertal kız hasta grubunda KİMK değerlerinin sağlıklı kontrollere benzer olduğunu göstermektedir. Ancak İşgüven ve ark. nın çalışma sonuçlarına benzer şekilde KİMK'nin VKİ ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. İşgüven ve ark. nın çalışması incelendiğinde kontrol grubuna göre HT'li hasta grubunda; hs-CRP ile birlikte glukoz, total ve LDL kolesterol değerlerinin de yüksek olduğu görülmektedir. Ayrıca KİMK'nin tiroid ilişkili parametrelerden hiçbiri

ile korelasyon göstermemesi, hasta grubunda KİMK değerlerindeki yüksekliğin daha çok VKİ SSS, lipidler ve glukoz değerleri ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarında hem VKİ SSS hem de KİMK değerlerinin benzer bulunması, Ciccone ve ark. nın çalışmalarına benzer şekilde KİMK'nin ancak VKİ artışı olduğunda anlamlı olabileceğini destekler niteliktedir. Ayrıca Atta ve ark. nın çalışmalarına benzer şekilde KİMK değerlerinin sT4 değerleri ile negatif korelasyon göstermesi; KİMK'nin otoimmüniteden ziyade tiroid hormon düzeyleri ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Çalışma sonuçlarımızdaki KİMK'nin obezite, insülin direnci, dislipidemi ve diğer metabolik parametreler ile saptanan yakın ilişkileri de bu sonucumuzu kuvvetle desteklemektedir. Sonuçlarımız KİMK değerlerinin henüz hastalığın erken dönemindeki ötiroid HT'li pubertal kız hastalarda KVH risk belirteci olarak yeterli güvenilirlikte olmadığı, değişikliklerin daha çok antropometrik değişkenler, metabolik parametreler ve tiroid hormon düzeyleri ile ilişkili olabileceği ve daha hassas belirteçlere ihtiyaç olduğunu destekler niteliktedir.

Bulut ve ark. (2016) tarafından tiroid fonksiyonları normal erişkin obezlerde SVK ile insülin direnci arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada; SVKİ ile BÇ, VKİ, trigliserit, insülin ve HOMA-IR arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Mehta (2016) tarafından çocuklarda BÇ/boy oranının SVK ile ilişkisinin değerlendirildiği çalışmada, santral obezitesi olan hastaların SVK ve SVKİ'de yükselme olduğu saptanmıştır. Lee ve ark. (2015) tarafından kardiyovasküler risk faktörü olmayan erişkin hastalarda subklinik hipotiroidi veya tiroid otoimmünitesinin koroner vazospazm üzerine etkisinin incelendiği çalışmada, ergonovin provokasyon testi (EPT) ile vazospazm oluşumunun subklinik hipotiroidi ve anti-TPO düzeyleri ile ilişkili olduğu ve EPT pozitif grupta VKİ ve SVKİ değerlerinin yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Vatan ve ark. (2016) tarafından ötiroid HT'li erişkin hastalarda biventriküler fonksiyonu değerlendirmek için yapılan çalışmada; HT'li hastalarda hem sağ hem de sol ventrikül fonksiyonlarında bozukluk olduğu gösterilirken, interventriküler septum kalınlığı, posterior duvar kalınlığı, SVKİ, sol ventrikül sistol sonu çapı, sol ventrikül diyastol sonu çapı ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu gibi iki boyutlu EKO ölçümlerinin sağlıklı kontrol grubu ile benzer olduğu saptanmıştır. Kılıçaslan ve ark. (2013) tarafından yapılan çalışmada subklinik hipotiroidili obez



kadınlarda SVK ve TSH değerlerinin yüksek olduğu ve TSH ile VKİ, BÇ ve SVK arasında pozitif korelasyon bulunduğu saptanarak, obez hastalarda foksiyonel ve yapısal kardiyak bozuklukların subklinik hipotiroidi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda HT'li hasta grubunda SVKİ değerleri kontrol grubu ile benzer bulunmakla birlikte SVKİ ile VKİ SSS, BÇ/KÇ oranı, insülin, HOMA-IR ve TSH değerleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (Tablo 10, 11). Sonuçlarımız Vatan ve ark. tarafından erişkinlerde yapılan çalışma sonuçlarına benzer olarak ötiroid HT'li pubertal kız hastalarda SVKİ değerlerinin değişmediğini desteklemektedir. Ayrıca Lee ve ark., Mehta ve ark., Bulut ve ark. ve Kılıçaslan ve ark. tarafından erişkinlerde yapılan çalışmalar ile benzer şekilde SVKİ değerlerinin antropometrik ölçümler, metabolik parametreler ve TSH değerleri ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Hasta grubunda SVKİ değerlerinin sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunduğu çalışmalarda, tiroid disfonksiyonu bulunması veya VKİ'deki değişiklikler dikkat çekicidir. Çalışmamızda SVKİ değerlerinin sağlıklı kontroller ile benzer bulunmasının, hasta grubunda henüz tiroid disfonksiyonu oluşmamış olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Ancak SVKİ değerleri ile TSH arasında pozitif korelasyon bulunması, tiroid disfonksiyonu oluştuğça SVKİ değerlerinde artış olacağını desteklemektedir.

Kan basıncındaki yükselme kardiyak yük ve vasküler direnci artırarak ateroskleroz ve kardiyovasküler hasarlanmayı artırmaktadır (Lakatta and Levy 2003). Çocukluk çağında yüksek kan basıncı değerlerinin karotid arterde ateroskleroza neden olduğu ancak normal kan basıncı değerleri sağlandığında erişkin dönemde ateroskleroza belirgin gerileme görülebileceği bildirilmiştir (Juhola et al. 2013). Ciccone ve ark. (2015) tarafından ötiroid HT ile pulmoner hipertansiyon ilişkisinin incelendiği erişkin çalışmasında, HT'li hastaların SAB ve DAB değerlerinin sağlıklı kontroller ile benzer olduğu saptanmıştır. Sahin ve ark. (2009) tarafından ötiroid HT'li erişkin hastalarda pulmoner arter basıncı ve ekokardiyografik ölçümlerin değerlendirildiği çalışmada; hasta grubunda pulmoner arter basıncı yüksek bulunurken, her iki grupta SAB ve DAB ölçümleri benzer olarak saptanmıştır. İşgüven ve ark. (2016) tarafından ötiroid HT'li pubertal kız hastalarda SAB ve DAB değerleri sağlıklı kontrollerle benzer bulunmuştur. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak hasta grubunda SAB ve DAB değerleri sağlıklı kontrollerle benzer bulunmuştur (Tablo 9). Sonuçlarımız HT'li

pubertal kız hastalarda henüz tiroid disfonksiyonunun oluşmadığı ötiroid fazda kan basıncının etkilenmediğini destekler niteliktedir.

Kronik enflamasyonla ilgili farklı marker veya sitokinlerin ateroskleroz ve KVH'lerle ilişkisini gösteren birçok çalışma mevcuttur (Santos et al. 2008, Pac-Kozuchowska et al. 2016, Caminiti et al. 2016). Enflamasyonun ana belirteçlerinden olan hs-CRP'nin KVH riskini gösteren yeni biyomarkerlerden olduğu bildirilmektedir (İşgüven ve ark. 2016, Cicone et al. 2018). Kaptoge ve ark. (2010) tarafından yapılan meta analizde KVH'si bulunmayan 160 309 erişkinde hs-CRP'nin koroner ve kardiyovasküler hastalık mortalite riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Otoimmün hastalıklardaki kronik enflamatuvar durum ve ilişkili enflamatuvar sitokinlerin de ateroskleroz gelişimi ile ilişkileri bilinmektedir (Frostegård 2005, Matsuura et al. 2014, Mankad 2015, Sanjadi et al. 2018). Otoimmün bir tiroid hastalığı olan HT'de de özellikle hs-CRP ve interlökin-6 düzeylerindeki artışın endotel hasarı ve ateroskleroz gelişiminde rol alabileceği bildirilmektedir (Taddei et al. 2006, McLeod 2013, Vatan ve ark. 2016). Ancak enflamatuvar sitokinler, otoimmün hastalıklara spesifik olmayıp birçok enflamatuvar durumda yükselebilmektedir (Sedimbi et al. 2013, Wu et al. 2017). Obezite kronik enflamasyona neden olan önemli faktörlerden birisidir (Izaola et al. 2015, Lee et al. 2017, Saltiel and Olefsky 2017). Enflamatuvar sitokinlerin VKİ, serum lipid düzeyleri ve antropometrik ölçümler ile anlamlı ilişkilerinin olduğu bilinmektedir (Kaptoge et al. 2010, Nishitani and Sakakibara 2013). Lin ve ark. (2010) tarafından hs-CRP ile vücut yağ kitlesi, VKİ, BÇ/KÇ oranı ve BÇ arasındaki ilişkinin araştırıldığı erişkin çalışmasında; VKİ, BÇ/KÇ oranı ve BÇ'nin hs-CRP ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmektedir. İşgüven ve ark. (2016) tarafından ötiroid HT'li kız hastalarla sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı çalışmada, hasta grubunda hs-CRP düzeylerinin yüksek ve hs-CRP düzeyleri ile KİMK'leri arasında pozitif korelasyon bulunduğu bildirilerek hs-CRP'nin ötiroid HT'li kız hastalarda ateroskleroz ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Ancak çalışmada hs-CRP ile obezite ilişkisinin araştırılmadığı görülmektedir. Erden ve ark. (2008) tarafından yapılan ve HT'li erişkin hastalarda akut faz reaktanlarının incelendiği çalışmada, hasta grubunda serum amiloid A, sedimentasyon ve fibrinojen düzeyleri artmış bulunurken, CRP düzeyleri kontrol grubu ile benzer bulunmuş ve HT'de ötiroid fazda bile düşük dereceli bir sistemik enflamasyon olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda hasta grubunda hs-CRP kontrol grubuna göre yüksek, hs-CRP ile VKİ SSS, KİMK ve EAD değerleri arasında pozitif, sT4 ve HDL değerleri arasında ise negatif korelasyon saptanmıştır (Tablo 12, 13, 14). ROC analizinde, HT tanısında hs-CRP'nin optimum kesme değeri 2,12 ng/mL alındığında duyarlılığının %13,8, özgüllüğünün %94,3 (EAA:0,644, %95CI 0,551-0,737) olduğu saptanmıştır (Şekil 13). Sonuçlarımız HT'li hastalarda hs-CRP değerlerindeki yükselmenin sadece HT'ne bağlı kronik enflamasyonla açıklanamayacağını, bu durumun VKİ'deki artış ile de yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca hs-CRP ile sT4 arasındaki negatif korelasyon, HT'li hastalarda enflamasyon arttıkça tiroid disfonksiyonunun progresyon gösterebileceğini düşündürmektedir. HT tanısında özgüllüğünün yüksek olması, yüksek hs-CRP değerlerinin tanıda önemli olduğunu düşündürmektedir. Ancak hs-CRP'deki yükselmenin birçok enflamatuvar durumda görülmesi, HT'li hastalarda kardiyovasküler risk belirteci olarak kullanımının yeterli güvenilirlikte olmayabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle HT'li hastalarda hs-CRP'nin farklı belirteçler ile desteklenmesi gerektiği kanaati oluşmaktadır.

Çocuklarda yapılan birçok çalışmada tiroid ile KVH'ler tiroid hormon düzeyleri ile ilişkilendirilmiştir (Salerno et al. 2016, Akın ve ark. 2018). Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise KVH'lerin tiroid disfonksiyonu olmadan otoimmünite ile de ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Grundtman and Wick 2011, Baş ve ark. 2015, İşgüven ve ark. 2016, Leonardi et al. 2017). Tiroid disfonksiyonu olmayan bu erken dönemde KVH gelişebileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Erden ve ark. 2008, Stamatelopoulos et al. 2009, İşgüven ve ark. 2016).

Mevcut enflamatuvar, metabolik ve ekokardiyografik parametrelerin birçok değişkenden etkilenmeleri ve erken dönemde yeterli bulgu vermemeleri, bu parametrelerin enflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda erken KVH risk belirteçleri olarak kullanımını kısıtlamaktadır (Teixeira et al. 2015, Ahearn et al. 2015). Çalışmamızda da KVH risk belirteçleri olarak kullanılan hs-CRP, serum glukoz, insülin, lipid düzeyleri, tiroid hormonları, tiroid antikorları ve ekokardiyografik parametrelerin birçok değişkenden etkilendiği ve erken dönem ötiroid HT'li hastalarda önemli değişiklikler olmadığı saptanmıştır. Otoimmün ve enflamatuvar hastalıkların erken döneminde, diğer enflamatuvar ve immünolojik parametrelerden bağımsız olarak KVH riskini belirlemede kullanılabilecek yeni belirteçler ilgi odağı olmaya

devam etmektedir (Stamatelopoulos et al. 2009, Grundtman and Wick 2011, Erden ve ark. 2014). Yeni tanımlanmış endojen vazoaktif peptidler olan ve vasküler dokular, santral sinir sistemi ve böbreklerden sentezlenen Sal- $\alpha$  ve Sal- $\beta$ 'nın bu amaçla kullanılabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (Shichiri et al. 2003, Suzuki et al. 2007, Suzuki et al. 2011, Watanabe et al. 2011, Niepolski and Grzegorzewska 2016, Atmaca ve Akbas 2017).

Ateroskleroz ile KVH gelişimi arasındaki güçlü ilişki bilinmektedir. Aterosklerozun başlaması ve progresyonunda önemli etmenlerden birisi olan makrofaj köpük hücresi oluşumu, Sal- $\beta$  tarafından uyarılırken Sal- $\alpha$  tarafından baskılanmaktadır (Watanabe et al. 2008). Kronik Sal- $\beta$  infüzyonu yapılan farelerde, temizleyici reseptör ve ACAT-1'de uyarılma ve makrofaj köpük hücrelerindeki artışla birlikte aterosklerotik lezyonlarda artış olduğu; kronik Sal- $\alpha$  infüzyonu yapılanlarda ise ACAT-1 supresyonu ve makrofaj köpük hücrelerinde azalma ile birlikte aterosklerotik plak oluşumunda gerileme gözlemlendiği bildirilmiştir (Nagashima et al. 2010). Liu ve ark. (2015) tarafından yapılan çalışmada Sal- $\beta$  düzeyleri ile koroner arter hastalığı (KAH) arasında ilişki bulunduğu belirtilerek, Sal- $\beta$ 'nin KAH gelişimi ve izlenmesinde potansiyel bir belirteç olabileceği bildirilmiştir. Atmaca ve ark. (2017) tarafından hipotiroidili hastalarda KVH risk belirteci olarak Sal- $\alpha$ 'nın değerlendirildiği çalışmada, Sal- $\alpha$  düzeylerindeki azalmanın KVH gelişimi ile ilişkili olduğu ve ateroskleroz gelişimini başlatan potansiyel risk faktörlerinden birisi olabileceği bildirilmiştir. Watanabe ve ark. (2012) tarafından aterosklerotik KAH'nin erken tanısında adiponektin, heregulin- $\beta$ 1, glukagon benzeri peptid-1 ve Sal- $\alpha$ 'nın karşılaştırıldığı erişkin derleme çalışmasında, Sal- $\alpha$ 'nın diğer biyobelirteçlere göre yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu; tek başına veya diğer biyobelirteçlerle farklı kombinasyonlarda kullanıldığında, aterosklerotik KVH'nin erken tanısında yararlı olabileceği bildirilmiştir. Özgen ve ark. (2011) tarafından yapılan çalışmada, 56 RA ve 37 Behçet hastasında KİMK ve Sal- $\alpha$  düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunduğu ancak bu yüksekliğin ateroskleroz yanında enflamasyonla da ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Çakır ve ark. (2019) tarafından erişkin MS'li hastalarda Sal- $\alpha$  ve Sal- $\beta$ 'nin enflamasyon ve atak sayısı ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmada, MS'li grupta hem Sal- $\alpha$  hem de Sal- $\beta$ 'da artma saptanmış ancak enflamatuvar hastalıklarla ilişkilerinin daha güvenli olarak saptanması için ileri çalışmalar önerilmiştir.

Çalışmamızda, farklı hasta gruplarında yapılmış olsa da Çakır ve ark. nın çalışmalarına benzer şekilde HT'li hasta grubunda Sal- $\alpha$  ve Sal- $\beta$  değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Sal- $\beta$  düzeyindeki yükselme HT'li pubertal hastalarda henüz tiroid disfonksiyonu bulunmayan erken dönemde de KVH riskinde artış olabileceğini düşündürmektedir. Ancak HT'li pubertal hastalarda salusin düzeylerinin araştırıldığı başka bir çalışma bulunmamaktadır. Salusinlerin KVH risk belirteci olarak incelendiği çalışmalarda genellikle Sal- $\alpha$  düzeylerinin düşmesinin yüksek riski gösterdiği bildirilmektedir (Shichiri et al. 2003, Watanabe et al. 2008, Nagashima et al. 2010, Watanabe et al. 2011, Sato et al. 2013, Atmaca ve Akbas 2017). Bizim çalışmamızda ise literatürdeki çoğu çalışmanın aksine HT'li hasta grubunda Sal- $\alpha$  düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Vasküler endotel ve düz kas hücrelerinde bol miktarda bulunan Sal- $\alpha$  ve Sal- $\beta$ , preprosalusin olarak bilinen aynı prekürsörden sentezlenmektedir (Shichiri et al. 2003, Ozgen ve ark. 2011). Bu durum çocuklarda otoimmün veya enflamatuvar hastalıkların erken döneminde aynı prekürsör nedeni ile Sal- $\alpha$  ve Sal- $\beta$ 'nin birlikte yükselebileceklerini düşündürmektedir. Çalışmamızda Sal- $\alpha$  ve Sal- $\beta$  arasında pozitif korelasyon saptanması da bu görüşü destekler niteliktedir (Şekil 11). Ayrıca Sal- $\alpha$  düzeylerinin düşük bulunduğu çalışmaların tamamının erişkin otoimmün ve kronik enflamatuvar hastalıklarda yapılmış olması HT'li pubertal hastalarda da ilerleyen dönemlerde Sal- $\alpha$  düzeylerinde düşme olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda Sal- $\beta$  düzeyleri ile hs-CRP arasında korelasyon bulunmazken Sal- $\alpha$  ile hs-CRP arasında negatif korelasyon saptanmıştır (Tablo 15). Atmaca ve ark. (2017) tarafından otoimmün tiroidite bağlı hipotiroidili erişkin hastalarda yapılan çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak Sal- $\alpha$  ve hs-CRP arasında korelasyon bulunmamakla birlikte yüksek hs-CRP düzeylerinin Sal- $\alpha$  düzeylerinin düşmesine neden olabileceği bildirilmiştir. Kolakowska ve ark. (2018) tarafından yapılan çalışmada hipertansiyonlu erişkin hastalarda Sal- $\beta$  ile hs-CRP ve asimetric dimetil arginin arasında pozitif korelasyon saptandığı bildirilmiştir. Sonuçlarımız, hasta grubunda erken dönemde Sal- $\alpha$  ve Sal- $\beta$  düzeylerinin birlikte yükselmiş olması ile enflamasyonun progresyonuna bağlı olarak Sal- $\alpha$  düzeylerinin düşebileceğini göstermektedir. Sal- $\beta$  düzeylerinin ise Sal- $\alpha$ 'dan farklı olarak enflamasyondan bağımsız bir şekilde yükselmiş olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda Sal- $\alpha$  düzeyleri ile VKİ SSS tiroid hormon ve otoantikörleri, insülin, HOMA-IR, serum lipidleri ve ekokardiyografik parametreler arasında korelasyon gözlenmemiştir (Tablo 12, 13, 14). Hipotiroidili hastalarda kardiyovasküler etkilenmenin değerlendirildiği bir yetişkin çalışmada, Sal- $\alpha$  ile insülin arasında pozitif korelasyon gözlenirken; yaş, VKİ, glukoz, total kolesterol, trigliserit, HDL, LDL ve TNF- $\alpha$  ile korelasyon gözlenmediği ve çok değişkenli doğrusal regresyon analizinde bu parametrelerin Sal- $\alpha$ 'yı etkilemediğinin gözlendiği bildirilmektedir (Atmaca ve Akbas 2017). Erden ve ark. (2014) tarafından erişkin Behçet hastalarında Sal- $\alpha$  ve Sal- $\beta$  düzeylerinin değerlendirildiği çalışmada, Sal- $\alpha$  ile hastalık süresi, insülin ve total kolesterol arasında negatif korelasyon saptandığı bildirilmektedir. Bizim çalışma grubumuzda Sal- $\alpha$ 'nın diğer KVH belirteçleri ile aralarında herhangi bir korelasyonun bulunmaması; hastaların erken dönemde ve ötiroid durumda olmaları ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Hashimoto tiroiditli hastalarda Sal- $\alpha$  düzeylerini etkileyen bağımsız değişkenlerin belirlenmesi için yapılan çok değişkenli doğrusal regresyon analizinde; Sal- $\alpha$  düzeyleri ile Sal- $\beta$ , arasında pozitif; sT4 düzeyleri ile arasında ise negatif doğrusal bir ilişki olduğu saptanmıştır (Tablo 17). Sal- $\beta$  düzeylerindeki artışın Sal- $\alpha$  düzeylerini artırmasının her iki biyobelirtecin de başlangıçta aynı prekürsörden birlikte salındığını desteklemektedir. ST4'deki azalmanın Sal- $\alpha$  düzeylerinde yükselmeye neden olmasının ise otoimmün ve enflamatuvar sürecin progresyonuna bağlı gelişen tiroid disfonksiyonu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca tiroid disfonksiyonu ile başlayan aterosklerotik sürecin de Sal- $\alpha$  düzeyleri üzerine etkilerinin olması muhtemeldir.

Çalışmamızda Sal- $\beta$  ile yaş, VKİ SSS, sT3, anti-Tg, insülin, HOMA-IR, serum lipidleri ve ekokardiyografik parametreler arasında korelasyon gözlenmezken; Sal- $\beta$  ile sT4 ve anti-TPO arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Otoimmün reaksiyondaki artış ile birlikte enflamatuvar sürecin hızlanmasının erken dönemde tiroid follikülerindeki hasara bağlı tiroid hormon salınımında artışa neden olabileceği bilinmektedir (Izumi et al. 2002, Dittmar and Kahaly 2003). Ancak literatürde çocukluk çağında HT'li hastalarda salusin düzeyleri ile tiroid hormon ve otoantikör ilişkisinin araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışma sonucumuz otoimmünite artışı ile birlikte Sal- $\beta$  düzeylerinde artış olduğunu göstermektedir. Bu

sonuç; KVH risk belirteci olan Sal- $\beta$ 'nın HT'li pubertal kız hastalarda da kullanılabileceğini düşündürmektedir. Hasta grubumuzda hastalık süresinin kısa ve hastalarımızın ötiroidik olmalarının diğer KVH belirteçlerinde henüz etkilenme oluşmadan Sal- $\beta$  düzeylerinde artış olduğunu ve Sal- $\beta$ 'nın diğer belirteçlere göre daha erken bulgu verebileceğini destekler niteliktedir.

Hashimoto tiroiditli hastalarda Sal- $\beta$  düzeylerini etkileyen bağımsız değişkenlerin belirlenmesi için yapılan çok değişkenli doğrusal regresyon analizinde; Sal- $\beta$  düzeyleri ile Sal- $\alpha$ , anti-TPO ve total kolesterol düzeyleri arasında pozitif, trigliserit ve HDL kolesterol düzeyleri arasında ise negatif doğrusal bir ilişki olduğu saptanmıştır (Tablo 16). Sal- $\beta$  ve Sal- $\alpha$  arasındaki pozitif doğrusal ilişkinin daha önce de belirtildiği gibi erken dönemde aynı prekürsörden salınmalarına bağlı olduğu düşünülmüştür. Anti TPO düzeylerindeki artışın Sal- $\beta$  düzeylerini artırması; Sal- $\beta$ 'nin otoimmünite ile ilişkisini açıklamaktadır. Total kolesterol düzeyindeki yükselme ve HDL kolesterol düzeyindeki düşmenin Sal- $\beta$  düzeylerini artırması, Sal- $\beta$ 'nin dislipidemi ve dolaylı olarak da ateroskleroz ile ilişkisini göstermektedir. Sal- $\beta$  düzeyini etkileyen bağımsız değişkenler arasında LDL kolesterol bulunmamaktadır. Ancak HDL kolesterolün negatif etkisi de düşünüldüğünde total kolesterol içinde bir bileşen olarak LDL kolesterolün güçlü pozitif etkisinin bulunması muhtemeldir. Sonuçlarımız Sal- $\beta$ 'nin otoimmünite, dislipidemi ve ateroskleroz gelişimi ile ilişkili olduğunu ve HT'li hastalarda KVH riskini göstermede biyobelirteç olarak kullanılabileceğini desteklemektedir. Bizim çalışmamızda Sal- $\beta$  ile hs-CRP arasında ilişki bulunmaması, Sal- $\beta$ 'nin enflamatuvar durumlardan daha az etkilenebileceğini göstermekte ve bu durum güvenilirliğini artırıcı bir özellik olarak görünmektedir.

ROC analizinde HT tanısında Sal- $\beta$  için optimum kesme değeri 0.73 pg/mL alındığında (EAA:0,680, %95CI 0,590-0,770) duyarlılık %44,6 ve özgüllük %82,9 olarak bulunmuştur. Sal- $\beta$  için özgüllüğün yüksek olmasına rağmen duyarlılığın istenen seviyenin altında kalması nedeniyle HT'li hastaların bir kısmının tanıda atlanabileceği sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızın kesitsel olarak kısmen küçük bir grupta ve HT'nin ötiroid döneminde yapılması nedeni ile otoimmün ve enflamatuvar sürecin ilerleyen dönemleri ile ilgili yeterli değerlendirme yapılamaması önemli kısıtlılıkları arasındadır.

Sonuç olarak; ötiroid HT'li pubertal kız hastalarda antropometrik, metabolik ve ekokardiyografik bulgular sağlıklı kontrollerle benzer bulunurken; Sal- $\alpha$ , Sal- $\beta$  ve hs-CRP düzeyleri yüksek bulunmuştur. Sal- $\alpha$  ve Sal- $\beta$  ötiroid HT'li hastalarda diğer KVH risk belirteçlerinde herhangi bir değişikliğin olmadığı ötiroid dönemde yükselmektedirler. Özellikle Sal- $\beta$ 'nın lipidler, tiroid hormon ve antikorları ile olan ilişkileri, ötiroid HT'li hastalarda diğer belirteçlerle birlikte KVH risk belirteci olarak kullanılabilceğini göstermektedir. Ancak patogenetik mekanizmalardaki bilinmeyenler nedeni ile salusinlerin ötiroid HT'li hastalarda tek başına KVH risk belirteci olarak kullanılabilmeleri için daha büyük gruplarla çalışmalar yapılması gereklidir.





## 6. SONUÇLAR

1. Hashimoto tiroiditli pubertal kız hastalarda ailede tiroid hastalığı hikayesi sağlıklı kontrollere göre anlamlı şekilde yüksektir.
2. Antropometrik ölçümler ve metabolik parametreler açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.
3. Her iki grupta normal sınırlar içerisinde bulunsa da hasta grubunda TSH değerleri kontrol grubuna göre yüksektir.
4. Ekokardiyografik parametreler ve kan basıncı değerleri her iki grupta benzer bulunmuştur.
5. Hasta grubunda hs-CRP, Sal- $\alpha$  ve Sal- $\beta$  değerleri anlamlı olarak yüksektir.
6. Hasta grubunda karotis intima media kalınlığı ile vücut kitle indeksi standart sapma skoru arasında pozitif, sT4 arasında negatif korelasyon mevcuttur.
7. Hasta grubunda sol ventrikül kitle indeksi ile vücut kitle indeksi standart sapma skoru, bel/kalça oranı, insülin, HOMA-IR ve TSH arasında pozitif korelasyon mevcuttur.
8. Hasta grubunda epikardiyal adipoz doku ile vücut kitle indeksi standart sapma skoru arasında pozitif korelasyon mevcuttur.
9. Hasta grubunda hs-CRP ile vücut kitle indeksi standart sapma skoru arasında pozitif, HDL ve sT4 arasında negatif korelasyon mevcuttur.
10. Hasta grubunda Sal- $\beta$  ile sT4 ve anti-TPO arasında pozitif korelasyon mevcuttur.
11. Hasta grubunda hs-CRP ile karotis intima media kalınlığı ve epikardiyal adipoz doku arasında pozitif korelasyon mevcuttur.
12. Hasta grubunda hs-CRP ile Sal- $\alpha$  arasında negatif korelasyon mevcuttur.
13. Hasta grubunda Sal- $\alpha$  ile Sal- $\beta$  arasında pozitif korelasyon mevcuttur.
14. Hashimoto tiroiditli hastalarda diğer etkenlerden bağımsız olarak Sal- $\beta$  düzeyleri üzerine etkili olan faktörlerin Sal- $\alpha$ , anti-TPO, total kolesterol, trigliserit ve HDL olduğu saptanmıştır.
15. Hashimoto tiroiditli hastalarda diğer etkenlerden bağımsız olarak Sal- $\alpha$  düzeyleri üzerine etkili olan faktörlerin Sal- $\beta$  ve sT4 olduğu saptanmıştır.

16. Hashimoto tiroiditi riskini belirlemede yaş, sT3 ve anti-TPO'nun önemli olduğu saptanmıştır.
17. Hashimoto tiroiditli pubertal kız hastalarda subklinik hipotiroidi tanısında TSH'nin mevcut üst sınır değerinin daha düşük olmasının tanıda özgüllüğünü artırabileceği saptanmıştır.
18. Hashimoto tiroiditi tanısında hs-CRP ve Sal- $\beta$ 'nin özgüllüğü yüksektir.
19. Ötiroid Hashimoto tiroiditli hastalarda Sal- $\alpha$  ve Sal- $\beta$  düzeylerinde, diğer kardiyovasküler hastalık risk belirteçlerinden daha erken dönemde değişiklikler olmaktadır.
20. Sal- $\beta$ 'nin hs-CRP ile ilişkisinin saptanmaması, enflamasyondan bağımsız olabileceği ve bu durumun kardiyovasküler hastalık riskini belirlemede daha hassas olabileceği kanaati oluşturmuştur.
21. Sal- $\beta$ 'nin Hashimoto tiroiditli hastalarda erken kardiyovasküler hastalık risk belirteci olarak kullanılma potansiyelinin olabileceği saptanmıştır.

## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Hashimoto tiroiditi (HT) çocukluk çağında özellikle kızlarda sık görülen, tiroid bezinin otoimmün ve enflamatuvar bir hastalığıdır. HT'li hastalarda tiroid disfonksiyonu oluşan dönemde kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinde artış olduğu bilinmektedir. Ancak henüz tiroid disfonksiyonu oluşmamış ötiroid fazda KVH riski ile ilgili farklı sonuçlar bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı ötiroid dönemdeki HT'li pubertal kız hastalarda KVH riskini belirlemede Sal- $\alpha$  ve Sal- $\beta$ 'nin erken risk belirteçleri olarak rollerini saptamaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya tiroid antikör pozitifliği ve ultrasonografi bulguları ile HT tanısı konulan ve tiroid disfonksiyonu bulunmayan 65 pubertal kız hasta ile 70 sağlıklı kontrol alınmıştır. Gruplar arasında sosyodemografik ve antropometrik özellikler, tiroid hormonları, metabolik ve ekokardiyografik parametreler ile birlikte Sal- $\alpha$  ve Sal- $\beta$  düzeyleri karşılaştırılmıştır. Sal- $\alpha$  ve Sal- $\beta$ 'nin diğer KVH belirteçleri ile ilişkileri incelenmiştir.

**Bulgular:** Metabolik ve ekokardiyografik parametreler her iki grupta benzer bulunmuştur. TSH değerleri her iki grupta normal sınırlarda olmakla birlikte hasta grubunda anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Hasta grubunda serum hs-CRP, Sal- $\alpha$  ve Sal- $\beta$  düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Hasta grubunda Sal- $\alpha$  ile hs-CRP arasında negatif korelasyon mevcut iken, Sal- $\beta$  ile sT4 ve anti-TPO arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. HT'li hastalarda Sal- $\beta$  düzeyleri üzerine etkili olan faktörlerin Sal- $\alpha$ , anti-TPO, total kolesterol, trigliserit ve HDL; Sal- $\alpha$  düzeyleri üzerine etkili olan faktörlerin ise Sal- $\beta$  ve sT4 olduğu saptanmıştır.

**Sonuç:** Ötiroid HT'li pubertal kız hastalarda Sal- $\alpha$  ve Sal- $\beta$  düzeyleri yüksek bulunmuştur. Diğer KVH risk belirteçlerinin saptanamadığı bu dönemde, Sal- $\beta$  KVH riskini gösteren bir biyobelirteç olarak kullanılabilir. Ancak daha geniş çalışma sonuçları ile desteklenmesi gereklidir.

**Anahtar Kelimeler:** Hashimoto tiroiditi, kardiyovasküler hastalık, salusin- $\alpha$ , salusin- $\beta$

## ABSTRACT

### **Salusin- $\alpha$ and Salusin- $\beta$ as Early Markers of Cardiovascular Disease in Pubertal Girls with Euthyroid State Hashimoto Thyroiditis**

**Introduction and Objective:** Hashimoto thyroiditis (HT) is a female-biased autoimmune disorder characterized by chronic thyroid inflammation. HT patients with impaired thyroid function are at increased risk for cardiovascular disease (CVD). Whether euthyroid state HT patients, who display normal thyroid function, also have an elevated risk for CVD remains unclear. The aim of this study was to examine the potential use of Sal- $\alpha$  and Sal- $\beta$  as early markers of CVD risk in pubertal girls with euthyroid HT.

**Materials and Methods:** The study included 65 pubertal girls who were diagnosed with HT based on ultrasonographic findings and positive thyroid autoantibody tests and 70 healthy control subjects. Sociodemographic and anthropometric features, thyroid hormone levels, metabolic and echocardiographic findings, and Sal- $\alpha$  and Sal- $\beta$  levels were compared between the groups. The relationships between Sal- $\alpha$  and Sal- $\beta$  levels and other cardiovascular disease markers were also evaluated.

**Results:** Metabolic and echocardiographic parameters were similar for both groups. While both groups displayed normal TSH levels, the levels were significantly higher in HT patients. The HT patient group also displayed elevated levels of serum hs-CRP, Sal- $\alpha$  and Sal- $\beta$ . Sal- $\alpha$  levels and hs-CRP were negatively correlated and Sal- $\beta$  positively correlated with both anti-TPO and fT4. For HT patients, anti-TPO, total cholesterol, triglyceride and HDL influenced Sal- $\beta$  levels and Sal- $\beta$  and fT4 influenced Sal- $\alpha$  levels.

**Conclusion:** Pubertal girls with euthyroid phase HT display elevated levels of Sal- $\alpha$  and Sal- $\beta$ . Since other cardiovascular disease markers were not detected at this stage, Sal- $\beta$  may represent a useful biomarker for cardiovascular disease risk. On the other hand, this finding should be supported with further studies.

**Key Words:** Hashimoto thyroiditis, cardiovascular disease, salusin- $\alpha$ , salusin- $\beta$

## KAYNAKLAR

- Abe E, Marians RC, Yu W, Wu XB, Ando T, Li Y, Iqbal J, Eldeiry L, Rajendren G, Blair HC, Davies TF, Zaidi M. (2003). TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. *Cell*, 17;115(2):151-62.
- Agate L, Mariotti S, Elisei R, Mossa P, Pacini F, Molinaro E, Grasso L, Masserini L, Mokhort T, Vorontsova T, Arynchyn A, Tronko MD, Tsyb A, Feldt-Rasmussen U, Juul A, Pinchera A. (2008). Thyroid autoantibodies and thyroid function in subjects exposed to Chernobyl fallout during childhood: evidence for a transient radiation-induced elevation of serum thyroid antibodies without an increase in thyroid autoimmune disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 93(7):2729-36.
- Ahearn J, Shields KJ, Liu CC, Manzi S. (2015). Cardiovascular disease biomarkers across autoimmune diseases. *Clin Immunol*, 161(1):59-63.
- Akın A, Unal E, Yıldırım R, Türe M, Balık H, Haspolat YK. (2018). Evaluation of QT dispersion and Tp-e interval in children with subclinical hypothyroidism. *Pacing Clin Electrophysiol*, 41(4):372-375.
- Aksoy DY, Kerimoglu U, Okur H, Canpınar H, Karaağaoğlu E, Yetgin S, Kansu E, Gedik O. (2005). Effects of prophylactic thyroid hormone replacement in euthyroid Hashimoto's thyroiditis. *Endocr J*, 52(3):337-43.
- Allahverdian S, Pannu PS, Francis GA. (2012). Contribution of monocyte-derived macrophages and smooth muscle cells to arterial foam cell formation. *Cardiovasc Res*, 95(2):165-72.
- Almas SP, Werneck FZ, Coelho EF, Teixeira PF, Vaisman M. (2017). Heart rate kinetics during exercise in patients with subclinical hypothyroidism. *J Appl Physiol*, 122(4):893-898.
- Althaus BU, Staub JJ, Ryff-De Lèche A, Oberhänsli A, Stähelin HB. (1988). LDL/HDL-changes in subclinical hypothyroidism: possible risk factors for coronary heart disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 28(2):157-63.

- Amino N, Tada H. (1995). Autoimmune Thyroid Disease/*Thyroiditis In Endocrinology De Groot LJ WB Saunders Co*, pp.726-741.
- Ando, T. and Davies T.F. (2003). Postpartum autoimmune thyroid disease: the potential role of fetal microchimerism. *J Clin Endocrinol Metab*, 88(7):2965-71.
- Arpaci D, Gurkan Tocoglu A, Yilmaz S, Korkmaz S, Ergenc H, Gunduz H, Keser N, Tamer A. (2016). Epicardial Adipose Tissue Thickness in Patients With Subclinical Hypothyroidism and the Relationship Thereof With Visceral Adipose Tissue Thickness. *J Clin Med Res*, 8(3):215-9.
- Asik M, Sahin S, Ozkul F, Anaforglu I, Ayhan S, Karagol S, Gunes F, Algun E. (2013). Evaluation of epicardial fat tissue thickness in patients with Hashimoto thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 79(4):571-6.
- Asvold BO, Bjoro T, Vatten LJ. (2009). Association of serum TSH with high body mass differs between smokers and nonsmokers. *J Clin Endocrinol Metab*, 94:5023-5027.
- Atmaca HU, Akbas F. (2017). Is salusin-alpha a new marker of cardiovascular disease risk in hypothyroidism? *Acta Endocrinologica (Buc)*, vol.XIII, no.1, pp.53-59.
- Atta MN, Elessawy R, Deghedy A, Hafez A, Elsherbiny TM. (2011). Hashimoto thyroiditis is an independent cardiovascular risk factor in clinically hypothyroid patients. *Alexandria Journal of Medicine*, Volume 47, Issue 4, pp.267-276.
- Ayav A, Alberto JM, Barbe F, Brunaud L, Gerard P, Merten M, Gueant JL. (2005). Defective remethylation of homocysteine is related to decreased synthesis of coenzymes B2 in thyroidectomized rats. *Amino Acids*, 28(1):37-43.
- Aydin S, Eren MN, Aydin S. (2014). Kardiyovasküler Sistemde Salusin- $\alpha$  ve Salusin- $\beta$ 'nın Fizyolojisi ve Klinik Rolü. *Turkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci*, 26(1).
- Aydin S, Aydin S. (2014). Salusin-alpha and -beta expression in heart and aorta with and without metabolic syndrome. *Biotech Histochem*, 89(2):98-103.

- Ban Y, Greenberg DA, Concepcion E, Skrabanek L, Villanueva R, Tomer Y. (2003). Amino acid substitutions in the thyroglobulin gene are associated with susceptibility to human and murine autoimmune thyroid disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100(25):15119-24.
- Ban Y, Tozaki T, Tobe T, Ban Y, Jacobson EM, Concepcion ES, Tomer Y. (2007). The regulatory T cell gene FOXP3 and genetic susceptibility to thyroid autoimmunity: an association analysis in Caucasian and Japanese cohorts. *J Autoimmun*, 28(4):201-7.
- Baş VN, Yılmaz Agladioglu S, Özgür S, Karademir S, Aycan Z. (2015). Investigation of autoimmune diseases accompanying Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents and evaluation of cardiac signs. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 28(7-8):767-71.
- Bendtzen K, Buschard K, Diamant M, Horn T, Svenson M. (1989). Possible role of IL-1, TNF-alpha, and IL-6 in insulin-dependent diabetes mellitus and autoimmune thyroid disease. *Thyroid Cell Group. Lymphokine Res. Fall*, 8(3):335-40.
- Biggaard J, Frederiksen K, Tjønneland A, Thomsen BL, Overvad K, Heitmann BL, Sørensen TI. (2004). Waist and hip circumferences and all-cause mortality: usefulness of the waist-to-hip ratio? *Int J Obes Relat Metab Disord*, 28(6):741-7.
- Binay Ç, Şimşek E. (2016). Çocuk ve Adolesanlarda Hashimoto Tiroiditi. *Osmangazi Journal of Medicine*, 38.
- Biondi B. (2010). Thyroid and obesity: an intriguing relationship. *J Clin Endocrinol Metab*, 95(8):3614-7.
- Biyikli HH, Arduc A, Isik S, Ozuguz U, Caner S, Dogru F, Shorbagi AI, Erden G, Berker D, Guler S. (2014). Assessing the Relationship Between Serum Ghrelin Levels and Metabolic Parameters and Autoimmunity in Patients with Euthyroid Hashimoto's Thyroiditis. *Endocr Pract*. 20(8):818-24.

- Blake GJ, Ridker PM. (2001). Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res*, 89(9):763-71.
- Blizzard RM, Hung W, Chandler RW, Aceto T Jr, Kyle M, Winship T. (1962). Hashimoto's thyroiditis. Clinical and laboratory response to prolonged cortisone therapy. *N Engl J Med*. 267:1015-20.
- Braverman LE and Utiger RD. (2000). *Werner & Ingbar's The Thyroid: A fundamental and clinical text. 8th ed./ edited by Lewis E. Braverman, Robert D. Utiger*, 52-80,579-586,1044-1048.
- Brčić L, Barić A, Gračan S, Brdar D, Torlak Lovrić V, Vidan N, Zemunik T, Polašek O. (2016). Association of established thyroid peroxidase autoantibody (TPOAb) genetic variants with Hashimoto's thyroiditis. *Autoimmunity*, 49(7):480-485.
- Brix TH, Kyvik KO, Hegedüs L. (2000). A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. *J Clin Endocrinol Metab*, 85:536.
- Brix TH, Knudsen GP, Kristiansen M, Kyvik KO, Orstavik KH, Hegedüs L. (2005). High frequency of skewed X-chromosome inactivation in females with autoimmune thyroid disease: a possible explanation for the female predisposition to thyroid autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab*, 90(11):5949-53.
- Brown RS. (2013). Autoimmune thyroiditis in childhood. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 5 Suppl 1:45-9.
- Bulut C, Helvacı A, Adas M, Ozsoy N, Bayyigit A. (2016). The relationship between left ventricular mass and insulin resistance in obese patients. *Indian Heart J*, 68(4):507-12.
- Buyschaert M. (2003). Coeliac disease in patients with type 1 diabetes mellitus and auto-immune thyroid disorders. *Acta Gastroenterol Belg*, 66(3):237-40.



- Cameron AJ, Magliano DJ, Söderberg S. (2013). A systematic review of the impact of including both waist and hip circumference in risk models for cardiovascular diseases, diabetes and mortality. *Obes Rev*, 14(1):86-94.
- Caminiti C, Armeno M, Mazza CS. (2016). Waist-to-height ratio as a marker of low-grade inflammation in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 29(5):543-51.
- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. (2000). The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*, 160(4):526-34.
- Cappa M, Bizzarri C, Crea F. (2011). Autoimmune thyroid diseases in children. *J Thyroid Res*, 675703-4.
- Cappola AR, Ladenson PW. (2003). Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 88(6):2438-44.
- Carbotta G, Tartaglia F, Giuliani A, Carbotta S, Tromba L, Jacomelli I, De Anna L, Fumarola A. (2017). Cardiovascular risk in chronic autoimmune thyroiditis and subclinical hypothyroidism patients. A cluster analysis. *International Journal of Cardiology* 230, 115–119.
- Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. (2014). Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev*, 13(4-5):391-7.
- Cerbone M, Capalbo D, Wasniewska M, Mattace Raso G, Alfano S, Meli R, De Luca F, Salerno M. (2014). Cardiovascular risk factors in children with long-standing untreated idiopathic subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 99(8):2697-703.
- Chiovato L, Bassi P, Santini F, Mammoli C, Lapi P, Carayon P, Pinchera A. (1993). Antibodies producing complement mediated thyroid cytotoxicity in patients with atrophic or goitrous autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*, 77:1700.
- Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, Pacini F, Capezzone M, Masserini L, Grasso L, Pinchera A. (2003). Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. *Ann Intern Med*, 139(5 Pt 1):346-51.

- Christ-Crain M, Meier C, Guglielmetti M. (2003). Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis*, 166:379-386.
- Ciccone MM, De Pergola G, Porcelli MT, Scicchitano P, Caldarola P, Iacoviello M, Pietro G, Giorgino F, Favale S. (2010). Increased carotid IMT in overweight and obese women affected by Hashimoto's thyroiditis: an adiposity and autoimmune linkage? *BMC Cardiovasc Disord*, 10:22.
- Ciccone MM, Zito A, Ciampolillo A, Gesualdo M, Zaza P, Rodio M, Barbaro M, Di Molfetta S, Scicchitano P. (2015). Pulmonary hypertension and Hashimoto's thyroiditis: does a relationship exist? *Endocrine*, 48(2):621-8.
- Cicone F, Santaguida MG, My G, Mancuso G, Papa A, Persechino R, Virili C, Brusca N, Tofani A, Scopinaro F, Centanni M. (2018). Hyperhomocysteinemia in acute iatrogenic hypothyroidism: the relevance of thyroid autoimmunity. *J Endocrinol Invest*, 41(7):831-837.
- Cote AT, Harris KC, Panagiotopoulos C, Sandor GG, Devlin AM. (2013). Childhood obesity and cardiovascular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 62(15):1309-19.
- Çakır M, Sabah-Özcan S, Saçmacı H. (2019). Increased level of plasma salusin- $\alpha$  and salusin- $\beta$  in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*, 30:76-80.
- Çorapoğlu D, Uysal AR, Çetinarslan B, Tonyukuk V, Başkal N, Kamel N, Erdoğan G. (1996). Hashimoto Tiroiditli Olgularımızın Klinik ve Laboratuvar Değerlendirilmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, Cilt 49, Sayı1:35-33.
- Dahl AR, Iqbal AM, Lteif AN, Pittock ST, Tebben PJ, Kumar S. (2018). Mild subclinical hypothyroidism is associated with paediatric dyslipidaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 89(3):330-335.
- Davies TF. (1999). The thyroid immunology of the postpartum period. *Thyroid*, 9:675.

- De Luca F, Santucci S, Corica D, Pitrolo E, Romeo M, Aversa T. (2013). Hashimoto's thyroiditis in childhood: presentation modes and evolution over time. *Ital J Pediatr*, 39:8.
- Demirbilek H, Kandemir N, Gonc EN, Ozon A, Alikasıfoğlu A, Yordam N. (2007). Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: a retrospective study on clinical, epidemiological and laboratory properties of the disease. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 20:1199-205.
- Després JP, Lemieux I. (2006). Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*, 444(7121):881-7.
- Diekman MJ, van der Put NM, Blom HJ, Tijssen JG, Wiersinga WM. (2001). Determinants of changes in plasma homocysteine in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 54(2):197-204.
- Dilek E, İşcan B, Ekuklu G, Tütüncüler F. (2011). Hashimoto Tiroiditi Tanısı Alan Vakaların Geriye Dönük Değerlendirilmesi. *Çocuk Dergisi* 11(2):73-77.
- Dittmar M, Kahaly GJ. (2003). Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*, 88(7):2983-92.
- Dong YH, Fu DG. (2014). Autoimmune thyroid disease: mechanism, genetics and current knowledge. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 18(23):3611-8.
- Dönmez Ersavaş D. (2018). Ötiroid Hashimoto Hastalığı Olan Çocuklarda Tiroid Otoimmunitésinin Alkolik Olmayan Karaciğer Yağlanmasındaki Rolü. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Tıpta Uzmanlık Tezi, (Danışman: Prof. Dr. şükriye Pınar İşGÜVEN)
- Duntas LH. (2002). Thyroid disease and lipids. *Thyroid*, 12(4):287-93.
- Duntas LH. (2008). Environmental factors and autoimmune thyroiditis. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 4:454-460.
- Ecemiş GC, Çolak R. (2012). Tiroiditler. *Deneysel ve Klinik Tıp Dergisi - Journal of Experimental and Clinical Medicine* 29, S321-S327.

- Effraimidis G, Wiersinga WM. (2014). Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. *Eur J Endocrinol*, 170(6):R241-52.
- Effraimidis G, Tijssen JG, Brosschot JF & Wiersinga WM. (2012). Involvement of stress in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease: a prospective study. *Psychoneuroendocrinology*, 37:1191–8.
- Erden S, Buyukozturk S, Vural P, Değirmenciöglü S. (2008). Acute-phase reactants in Hashimoto thyroiditis. *Int Immunopharmacol*, 8(13-14):1863-5.
- Erden I, Demir B, Uçak H, Cicek D, Dertlioğlu SB, Aydın S. (2014). Serum salusin- $\alpha$  and salusin- $\beta$  levels in patients with Behcet's disease. *Eur J Dermatol*, 24(5):577-82.
- Erkoçoğlu M, Özön ZA, Göçmen R, Alikışıfoğlu A, Gönç N, Kandemir N. (2013). Carotid intima media thickness in adolescents with increased risk for atherosclerosis. *Turk J Pediatr*, 55(5):510-8.
- Falgarone G, Heshmati HM, Cohen R & Reach G. (2013). Role of emotional stress in the pathophysiology of Graves. *European Journal of Endocrinology*, 168:13–8.
- Fava A, Oliverio R, Giuliano S, Parlato G, Michniewicz A, Indrieri A, Gregnuoli A, Belfiore A. (2009). Clinical evolution of autoimmune thyroiditis in children and adolescents. *Thyroid*, 19(4),361-367.
- Ford ES. (2003). National Health and Nutrition Examination Survey. C-reactive protein concentration and cardiovascular disease risk factors in children: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey1999-2000. *Circulation*, 2108(9):1053-8.
- Frostegård J. (2005). Atherosclerosis in patients with autoimmune disorders. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 25(9):1776-85.
- Garnerone L, Iorio L, Zelaschi R, Delnevo A, Tufano A, Ambrosi B. (2010). [Thyroid function and obesity]. *Minerva Med*, 101(5):363-70.

- Gause WC, Marsh JA. (1986). Effect of testosterone treatments for varying periods on autoimmune development and on specific infiltrating leukocyte populations in the thyroid gland of obese strain chickens. *Clin Immunol Immunopathol*, 39:464.
- George J, Harats D, Gilburd B, Afek A, Shaish A, Kopolovic J, Shoenfeld Y. (2000). Adoptive transfer of beta(2)-glycoprotein I-reactive lymphocytes enhances early atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *Circulation*, 102(15):1822-7.
- Glick AB, Wodzinski A, Fu P, Levine AD, Wald DN. (2013). Impairment of regulatory T-cell function in autoimmune thyroid disease. *Thyroid*, 23(7):871-8.
- Goldberg IJ, Huang LS, Huggins LA, Yu S, Nagareddy PR, Scanlan TS, Ehrenkranz JR. (2012). Thyroid hormone reduces cholesterol via a non-LDL receptor mediated pathway. *Endocrinology*, 153(11):5143-9.
- Gönç EN, Yordam N. (2003). Çocukluk ve Adölesanda Tiroid Hastalıkları. Yazan: Öcal G, Nurşen Y, Kurtoğlu S Günöz H. *Pediatric Endokrinoloji. Ankara : Kalkan Matbacılık*, 8,pp.261-70.
- Gray's Anatomy 39th edition. (2005). *Standring S, Berkovitz BKB. Thyroid gland. In: Standring S, Ellis H, Healey JC, Johnson D, Williams A, Collins P et al (eds) Gray's Anatomy, 39th edition, London; Churchill Livingstone, pp.560-564.*
- Grundtman C, Wick G. (2011). The autoimmune concept of atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*, 22(5):327-34.
- Haber RS, Loeb JN. (1983). Effect of 3,5,3'triiodothyronine Treatment on Potassium Efflux From Isolated Rat Diaphragm: Role of Increased Permeability in The Thermogenic Response. *Endocrinology*, 3:1217-23.
- Haraguchi K, Shimura H, Kawaguchi A, Ikeda M, Endo T, Onaya T. (1999). Effects of thyrotropin on the proliferation and differentiation of cultured rat preadipocytes. *Thyroid*. 9(6):613-9.

- Heitmann BL, Frederiksen P, Lissner L. (2004). Hip circumference and cardiovascular morbidity and mortality in men and women. *Obes Res*, 12(3):482-7.
- Heufelder AE, Hay ID. (1994). Evidence for autoimmune mechanisms in the evolution of invasive fibrous thyroiditis (Riedel's struma). *Clin Investig*, 72:788.
- Hiromatsu Y, Satoh H, Amino N. (2013). Hashimoto's thyroiditis: history and future outlook. *Hormones (Athens)*, 12(1):12-8.
- <http://www.anaspec.com> (2012).  
*www.anaspec.com/products/product.asp?id=38603&productid=20436,23*  
*Şubat 2012.*
- Hu S, Rayman MP. (2017). Multiple Nutritional Factors and the Risk of Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid*, 27(5):597-610.
- Hurley JR. (1977). Thyroiditis. *Dis Mon*, 24(3):1-68.
- Hutchings PR, Cooke A, Dawe K, Champion BR, Geysen M, Valerio R, Roitt IM. (1992). A thyroxine-containing peptide can induce murine experimental autoimmune thyroiditis. *J Exp Med*, 1;175(3):869-72.
- Imaizumi M, Pritsker A, Unger P, Davies TF. (2002). Intrathyroidal fetal microchimerism in pregnancy and postpartum. *Endocrinology*, 143(1): 247-53.
- İşgüven P, Gündüz Y, Kılıç M. (2016). Effects of Thyroid Autoimmunity on Early Atherosclerosis in Euthyroid Girls with Hashimoto's Thyroiditis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 8(2):150-6.
- Izaola O, de Luis D, Sajoux I, Domingo JC, Vidal M. (2015). [Inflammation and obesity (lipoinflammation)]. *Nutr Hosp*, 31(6):2352-8.
- Izumi Y, Hidaka Y, Tada H, Takano T, Kashiwai T, Tatsumi KI, Ichihara K, Amino N. (2002). Simple and practical parameters for differentiation between destruction-induced thyrotoxicosis and Graves' thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 57(1):51-8.
- Izumiyama H, Tanaka H, Egi K, Sunamori M, Hirata Y, Shichiri M. (2005). Synthetic salusins as cardiac depressors in rat. *Hypertension*, 45(3):419-25.

- Jenkins RC, Weetman AP. (2002). Disease associations with autoimmune thyroid disease. *Thyroid*, 12(11):977-88.
- Juhola J, Magnussen CG, Berenson GS, Venn A, Burns TL, Sabin MA, Srinivasan SR, Daniels SR, Davis PH, Chen W, Kähönen M, Taittonen L, Urbina E, Viikari JSA, Dwyer T, Raitakari OT, Juonala M. (2013). Combined effects of child and adult elevated blood pressure on subclinical atherosclerosis: the International Childhood Cardiovascular Cohort Consortium. *Circulation*, 128(3):217-24.
- Kakudo K, Li Y, Hirokawa M, Ozaki T. (2011). Diagnosis of Hashimoto's thyroiditis and IgG4-related sclerosing disease. *Pathol Int*, 61(4):175-83.
- Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G. (2010). C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Emerging Risk Factors Collaboration, Lancet*, 375(9709):132-40.
- Khan FA, Al-Jameil N, Khan MF, Al-Rashid M, Tabassum H. (2015). Thyroid dysfunction: an autoimmune aspect. *Int J Clin Exp Med*, 8(5):6677-81.
- Khatawkar AV, Awati SM. (2015). Thyroid gland - Historical aspects, Embryology, Anatomy and Physiology. *International Archives of Integrated Medicine*, Vol. 2 Issue 9,p165-171.7p.
- Kılıçaslan B, Tigen MK, Tekin AS, Ciftçi H. (2013). Cardiac changes with subclinical hypothyroidism in obese women. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 41(6):471-7.
- Kiss E, Jakab G, Kranias EG, Edes I. (1994). Thyroid hormone-induced alterations in phospholamban protein expression. Regulatory effects on sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> transport and myocardial relaxation. *Circ Res*, 75(2):245-51.
- Klein I. (1990). Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Am J Med*, 88(6):631-7.
- Klein I, Ojamaa K. (2001). Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med*, 344(7):501-9.

- Koca SS, Özgen M, Işık B, Dağlı MN, Üstündağ B, Işık A. (2014). Serum salusin- $\alpha$  levels in systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. *Eur J Rheumatol*, 1(1):14-17.
- Kohno Y, Yamaguchi F, Saito K, Niimi H, Nishikawa T, Hosoya T. (1991). Anti-thyroid peroxidase antibodies in sera from healthy subjects and from patients with chronic thyroiditis: differences in the ability to inhibit thyroid peroxidase activities. *Clin Exp Immunol*, 85(3):459-63.
- Kořakowska U, Kuroczycka-Saniutycz E, Olański W, Wasilewska A. (2018). Correlation of Salusin Beta with hs-CRP and ADMA in Hypertensive Children and Adolescents. *Curr Pharm Des*, 24(30):3551-3557.
- Korkmaz A, Canpolat FE, Yurdakök M, Yiğit Ş, Tekinalp G. (2005). Hashimoto hastalığı olan annelerin bebeklerinin incelenmesi: retrospektif çalışma. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 48:20-24.
- Kotani T, Umeki K, Hirai K, Ohtaki S. (1990). Experimental murine thyroiditis induced by porcine thyroid peroxidase and its transfer by the antigen-specific T cell line. *Clin Exp Immunol*, 80:11.
- Ladenson PW, Wilson MC, Gadrin J. (1994). Relationship of subclinical hypothyroidism to cardiovascular risk factors and disease in elderly population. *Thyroid*, 4:18.
- Lai YH, Yun CH, Yang FS, Liu CC, Wu YJ, Kuo JY, Yeh HI, Lin TY, Bezerra HG, Shih SC, Tsai CH, Hung CL. (2012). Epicardial adipose tissue relating to anthropometrics, metabolic derangements and fatty liver disease independently contributes to serum high-sensitivity C-reactive protein beyond body fat composition: a study validated with computed tomography. *J Am Soc Echocardiogr*, 25(2):234-41.
- Lakatta EG, Levy D. (2003). Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a “set up” for vascular disease. *Circulation*, 107:139–146.



- Lange of Endocrinology. (2007). *David G. Gardner, Dolores Shoback ed. Lange of Endocrinology*, pp.209-396.
- Last's Anatomy 10th edition. (1999). *Sinnatamby C S. Thyroid gland. In: Last's Anatomy, Regional and applied 10th edition, London; Churchill Living stone. pp.330-332.*
- Lee SW, Cho KI, Kim HS, Heo JH, Cha TJ. (2015). The Impact of Subclinical Hypothyroidism or Thyroid Autoimmunity on Coronary Vasospasm in Patients without Associated Cardiovascular Risk Factors. *Korean Circ J.* 45(2):125-30.
- Lee SW, Cho KI, Kim HS, Heo JH, Cha TJ. (2015). The Impact of Subclinical Hypothyroidism or Thyroid Autoimmunity on Coronary Vasospasm in Patients without Associated Cardiovascular Risk Factors. *Korean Circ J,* 45(2):125-30.
- Lee YM, Yoon Y, Yoon H, Park HM, Song S, Yeum KJ. (2017). Dietary Anthocyanins against Obesity and Inflammation. *Nutrients*, 9(10).
- Leonardi A, Penta L, Cofini M, Lanciotti L, Principi N, Esposito S. (2017). Pericardial Effusion as a Presenting Symptom of Hashimoto Thyroiditis: A Case Report. *Int J Environ Res Public Health*, 14(12).
- Libby P, Ridker PM, Maseri A. (2002). Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, 105(9):1135-43.
- Libert F, Lefort A, Gerard C, Parmentier M, Perret J, Ludgate M, Dumont JE, Vassart G. (1989). Cloning, sequencing and expression of the human thyrotropin (TSH) receptor: evidence for binding of autoantibodies. *Biochem Biophys Res Commun*, 165(3):1250-5.
- Liblau RS, Singer SM, McDevitt HO. (1995). Th1 and Th2 CD4+ T cells in the pathogenesis of organ-specific autoimmune diseases. *Immunol Today*, 16:34.
- Lin CC, Kardia SL, Li CI, Liu CS, Lai MM, Lin WY, Chang PC, Lee YD, Chen CC, Lin CH, Yang CW, Hsiao CY, Chen W, Li TC. (2010). The relationship of high sensitivity C-reactive protein to percent body fat mass, body mass index,

- waist-to-hip ratio, and waist circumference in a Taiwanese population. *BMC Public Health*, 10:579.
- Lin JZ, Martagón AJ, Hsueh WA, Baxter JD, Gustafsson JÅ, Webb P, Phillips KJ. (2012). Thyroid hormone receptor agonists reduce serum cholesterol independent of the LDL receptor. *Endocrinology*, 153(12):6136-44.
- Liu J, Ren YG, Zhang LH, Tong YW, Kang L. (2015). Serum salusin- $\beta$  levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease. *J Investig Med*, 63(4):632-5.
- Mackenzie WA, Davies TF. (1987). An intrathyroidal T-cell clone specifically cytotoxic for human thyroid cells. *Immunology*, 61:101.
- Magnusson RP, Chazenbalk GD, Gestautas J, Seto P, Filetti S, DeGroot LJ, Rapoport B. (1987). Molecular cloning of the complementary deoxyribonucleic acid for human thyroid peroxidase. *Mol Endocrinol*, 1(11):856-61.
- Mandac JC, Chaudhry S, Sherman KE, Tomer Y. (2006). The clinical and physiological spectrum of interferon-alpha induced thyroiditis: toward a new classification. *Hepatology*, 43:661-72.
- Mandel SJ, Larsen PR, Seely EW, Brent GA. (1990). Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *N Engl J Med*, 323(2):91-6.
- Mankad R. (2015). Atherosclerotic vascular disease in the autoimmune rheumatologic patient. *Curr Atheroscler Rep*, 17(4):497.
- Marinkovic T, Garin A, Yokota Y. (2006). Interaction of mature CD3+CD4+ T cells with dendritic cells triggers the development of tertiary lymphoid structures in the thyroid. *J Clin Invest*, 116:2622.
- Matsuoka N, Unger P, Ben-Nun A, Graves P, Davies TF. (1994). Thyroglobulin-induced murine thyroiditis assessed by intrathyroidal T cell receptor sequencing. *J Immunol*, 152(5):2562-8.

- Matsuura E, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Turiel M, Lopez LR, Nurmohamed MT. Is atherosclerosis an autoimmune disease? *BMC Med*, 12:47.
- McLachlan SM, Rapoport B. (2004). Why measure thyroglobulin autoantibodies rather than thyroid peroxidase autoantibodies? *Thyroid*, 14(7):510-20.
- McLeod DS. (2013). Autoimmune thyroid disease: a novel risk factor for atherosclerosis? *Endocrine*, 44(1):8-10.
- Mehta SK. (2016). Waist circumference to height ratio and left ventricular mass in children and adolescents. *Cardiol Young*, 26(4):658-62.
- Menconi F, Monti MC, Greenberg DA, Oashi T, Osman R, Davies TF, Ban Y, Jacobson EM, Concepcion ES, Li CW, Tomer Y. (2008). Molecular amino acid signatures in the MHC class II peptide-binding pocket predispose to autoimmune thyroiditis in humans and in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105(37):14034-9.
- Misrahi M, Loosfelt H, Atger M, Sar S, Guiochon-Mantel A, Milgrom E. (1990). Cloning, sequencing and expression of human TSH receptor. *Biochem Biophys Res Commun*, 166(1):394-403.
- Mousa U, Bozkuş Y, Kut A, Demir CC, Tutuncu NB. (2018). Fat Distribution And Metabolic Profile In Subjects With Hashimoto's Thyroiditis. *Acta Endocrinol (Buchar)*, 14(1):105-112.
- Musso C, Graffigna M, Soutelo J, Honfi M, Ledesma L, Miksztowicz V, Pazos M, Migliano M, Schreier LE, Berg GA. (2011). Cardiometabolic risk factors as apolipoprotein B, triglyceride/HDL-cholesterol ratio and C-reactive protein, in adolescents with and without obesity: cross-sectional study in middle class suburban children. *Pediatr Diabetes*, 12(3 Pt 2):229-34.
- Nagashima M, Watanabe T, Shiraishi Y, Morita R, Terasaki M, Arita S, Hongo S, Sato K, Shichiri M, Miyazaki A, Hirano T. (2010). Chronic infusion of salusin-alpha and -beta exerts opposite effects on atherosclerotic lesion development in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis*, 212(1):70-7.

- Nagayama Y, Rapoport B. (1992). The thyrotropin receptor 25 years after its discovery: new insight after its molecular cloning. *Mol Endocrinol*, 6:145.
- Nalbant A, Aydın A, Tilla H, Cinemre H. (2016). Haşimoto Tiroiditli Olguların Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, Cilt 1,Sayı 3,8-20.
- Nelson Textbook of Pediatrics 20<sup>TH</sup> Edition. (2015). *Stephen H. LaFranchi and Stephen A. Huang. Thyroiditis. In:Robert M. Kliegman, MD. Nelson Textbook of Pediatrics, 20<sup>TH</sup> Edition. Chapter 566;2675.*
- Ness-Abramof R, Nabriski DA, Braverman LE, Shilo L, Weiss E, Reshef T, Shapiro MS, Shenkman L. (2006). Prevalence and evaluation of B12 deficiency in patients with autoimmune thyroid disease. *Am J Med Sci*, 332(3):119-22.
- Neufeld DS, Platzer M, Davies TF. (1989). Reovirus induction of MHC class II antigen in rat thyroid cells. *Endocrinology*, 124:543.
- Niepolski L, Grzegorzewska AE. (2016). Salusins and adropin: New peptides potentially involved in lipid metabolism and atherosclerosis. *Adv Med Sci*, 61(2):282-287.
- Nilsson M, Fagman H. (2017). Development of the thyroid gland. *Development*, 144(12):2123-2140.
- Nishitani N, Sakakibara H. (2013). Association between body mass index and high-sensitivity C-reactive protein in male Japanese. *Obes Res Clin Pract*, 7(4):e297-300.
- Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D, Gusekloo J, Cornuz J, Rodondi N. (2008). Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med*, 148(11):832-45.
- Ojamaa K, Kenessey A, Klein I. (2000). Thyroid hormone regulation of phospholamban phosphorylation in the rat heart. *Endocrinology*, 141(6):2139-44.

- Okuyucu A, Alaçam H. (2012). İyot metabolizması. *Deneysel ve Klinik Tıp Dergisi - Journal of Experimental and Clinical Medicine* 29, pp.277-279.
- Onbaşı K. (2018). Otoimmünite ve Tiroid. *Türkiye Klinikleri J Immun Allergy-Special Topics*, 11(1):16-21.
- Othman S, Phillips DI, Parkes AB, Richards CJ, Harris B, Fung H, Darke C, John R, Hall R, Lazarus JH. (1990). A long-term follow-up of postpartum thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 32(5):559-64.
- Owecki M, Dorszewska J, Sawicka-Gutaj N, Oczkowska A, Owecki MK, Michalak M, Fischbach J, Kozubski W, Ruchała M. (2014). Serum homocysteine levels are decreased in levothyroxine-treated women with autoimmune thyroiditis. *BMC Endocr Disord*, 14:18.
- Owecki M, Sawicka-Gutaj N, Owecki MK, Ambrosius W, Dorszewska J, Oczkowska A, Michalak M, Fischbach J, Kozubski W, Ruchała M. (2015 ). Pulsatility index in carotid arteries is increased in levothyroxine treated Hashimoto disease. *Horm Metab Res*, 47(8):577-80.
- Ozgen M, Koca SS, Dagli N, Balin M, Ustundag B, Isik A. (2011). Serum salusin alpha level in rheumatoid arthritis. *Regul Pept*, 167(1):125-8.
- Özata M. (2005). Tiroiditler. Tiroid Hastalıklarına Güncel Yaklaşım. *İçinde: Özata M., ed. Epsilon Yayıncılık Hizmetleri, İstanbul*, 213-239.
- Özen S, Berk Ö, Şimşek DG, Darcan S. (2011). Clinical course of Hashimoto's thyroiditis and effects of levothyroxine therapy on the clinical course of the disease in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 3(4):192-7.
- Pac-Kozuchowska E, Krawiec P, Mroczkowska-Juchkiewicz A, Pawłowska-Kamieniak A, Kominek K. (2016) Inflammatory and Lipid-Associated Markers of Cardiovascular Diseases in Children with First Exacerbation of Inflammatory Bowel Disease. *Med Sci Monit*, 22:1534-9.
- Papapetrou PD, MacSween RN, Lazarus JH, Harden RM. (1972). Long-term treatment of Hashimoto's thyroiditis with thyroxine. *Lancet*, 2(7786):1045-8.

- Pearce SH, Leech NJ. (2004). Toward precise forecasting of autoimmune endocrinopathy. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(2):544-7.
- Pearce EN, M.D, Farwell AP, M.D, Braverman LE, M.D. (2003). Thyroiditis. *N Engl J Med*, 348:2646-55.
- Pires A, Martins P, Pereira AM, Silva PV, Marinho J, Marques M, Castela E, Sena C, Seica R. (2015). Insulin resistance, dyslipidemia and cardiovascular changes in a group of obese children. *Arq Bras Cardiol*, 104(4):266-73.
- Punzi L, Betterle C. (2004). Chronic autoimmune thyroiditis and rheumatic manifestations. *Joint Bone Spine*, 71(4):275-83.
- Pyzik A, Grywalska E, Matyjaszek-Matuszek B, Roliński J. (2015). Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far? *J Immunol Res*, 979167.
- Radetti G. (2014). Clinical aspects of Hashimoto's thyroiditis. *Endocr Dev*, 26:158-70.
- Raghupathy R. (1997). Th1-type immunity is incompatible with successful pregnancy. *Immunol Today*, 18:478.
- Rose NR. (2007). Autoimmune escalation: through the crystal ball. *Clin Exp Immunol*, 147:9.
- Ross R. (1999). Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 340(2):115-26.
- Sahin M, Sade LE, Tutuncu NB, Gursoy A, Kebapcilar L, Muderrisoglu H, Guvener ND. (2009). Systolic pulmonary artery pressure and echocardiographic measurements in patients with euthyroid Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest*, 32(6):530-2.
- Saif A, Mousa S, Assem M, Tharwat N, Abdelhamid A. (2018). Endothelial dysfunction and the risk of atherosclerosis in overt and subclinical hypothyroidism. *Endocr Connect*, 7(10):1075-1080.
- Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, Aizpurúa M, Leiva Sisniegues CE, Leiva Sisniegues BC, Stavile RN, March CE, Reaven GM. (2016). Insulin resistance:

- The linchpin between prediabetes and cardiovascular disease. *Diab Vasc Dis Res*, 13(2):157-63.
- Salerno M, Capalbo D, Cerbone M, De Luca F. (2016). Subclinical hypothyroidism in childhood-current knowledge and open issues. *Nat Rev Endocrinol*, 12(12):734-746.
- Saltiel AR, Olefsky JM. (2017). Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*, 127(1):1-4.
- Sanjadi M, Rezvanie Sichanie Z, Totonchi H, Karami J, Rezaei R, Aslani S. (2018). Atherosclerosis and autoimmunity: a growing relationship. *Int J Rheum Dis*, 21(5):908-921.
- Santos MG, Pegoraro M, Sandrini F, Macuco EC. (2008). Risk factors for the development of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Arq Bras Cardiol*, 90(4):276-283.
- Sato K, Fujimoto K, Koyama T, Shichiri M. (2010). Release of salusin-beta from human monocytes/macrophages. *Regul Pept*, 162(1-3):68-72.
- Sato K, Watanabe R, Itoh F, Shichiri M, Watanabe T. (2013). Salusins: potential use as a biomarker for atherosclerotic cardiovascular diseases. *Int J Hypertens*, 965140.
- Sedimbi SK, Hägglöf T, Karlsson MC. (2013). IL-18 in inflammatory and autoimmune disease. *Cell Mol Life Sci*, 70(24):4795-808.
- Senese R, Cioffi F, de Lange P, Goglia F, Lanni A. (2014). Thyroid: biological actions of 'nonclassical' thyroid hormones. *J Endocrinol*, 221(2):R1-12.
- Shichiri M, Ishimaru S, Ota T, Nishikawa T, Isogai T, Hirata Y. (2003). Salusins: newly identified bioactive peptides with hemodynamic and mitogenic activities. *Nat Med*, 9(9):1166-72.
- Shin DJ, Osborne TF. (2003). Thyroid hormone regulation and cholesterol metabolism are connected through Sterol Regulatory Element-Binding Protein-2 (SREBP-2). *J Biol Chem*, 278(36):34114-8.

- Silva DR, Werneck AO, Collings PJ, Fernandes RA, Barbosa DS, Ronque ERV, Sardinha LB, Cyrino ES. (2017). Family history of cardiovascular disease and parental lifestyle behaviors are associated with offspring cardiovascular disease risk markers in childhood. *Am J Hum Biol*, 29(5).
- Snijder MB, Zimmet PZ, Visser M, Dekker JM, Seidell JC, Shaw JE. (2004). Independent and opposite associations of waist and hip circumferences with diabetes, hypertension and dyslipidemia: the AusDiab Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 28:402–409.
- Solter D, Solter M. (2015). Thyrotropin and thyroid hormone economy in euthyroid Hashimoto's thyroiditis. *Acta Clin Croat*, 54(1):52-6.
- Somerset DA, Zheng Y, Kilby MD, Sansom DM, Drayson MT. (2004). Normal human pregnancy is associated with an elevation in the immune suppressive CD25+ CD4+ regulatory T-cell subset. *Immunology*, 112(1):38-43.
- Song Y, Xu C, Shao S, Liu J, Xing W, Xu J, Qin C, Li C, Hu B, Yi S, Xia X, Zhang H, Zhang X, Wang T, Pan W, Yu C, Wang Q, Lin X, Wang L, Gao L, Zhao J. (2015). Thyroid-stimulating hormone regulates hepatic bile acid homeostasis via SREBP-2/HNF-4 $\alpha$ /CYP7A1 axis. *J Hepatol*, 62(5):1171-9.
- Srinivasappa J, Garzelli C, Onodera T, Ray U, Notkins AL. (1988). Virus-induced thyroiditis. *Endocrinology*, 122(2):563-6.
- Stamatelopoulos KS, Kyrkou K, Chrysochoou E, Karga H, Chatzidou S, Georgiopoulos G, Georgiou S, Xiromeritis K, Papamichael CM, Alevizaki M. (2009). Arterial stiffness but not intima-media thickness is increased in euthyroid patients with Hashimoto's thyroiditis: The effect of menopausal status. *Thyroid*, 19(8):857-62.
- Stary HC. (2000). Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 20:1177–1178.
- Stassi G, Di Liberto D, Todaro M, Zeuner A, Ricci-Vitiani L, Stoppacciaro A, Ruco L, Farina F, Zummo G, De Maria R. (2000). Control of target cell survival in



thyroid autoimmunity by T helper cytokines via regulation of apoptotic proteins. *Nat Immunol*, 1(6):483-8.

Stathatos N. (2006). Anatomy and Physiology of the Thyroid Gland. In: Wartofsky L., Van Nostrand D. (eds) *Thyroid Cancer*. Humana Press-2006.

Staub D, Meyerhans A, Bundi B, Schmid HP, Frauchiger B. (2006). Prediction of cardiovascular morbidity and mortality: comparison of the internal carotid artery resistive index with the common carotid artery intima-media thickness. *Stroke*, 37(3):800-5.

Street ME. (2013). Thyroid disease in childhood: an update. Foreword. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 5 Suppl 1:1.

Suzuki N, Shichiri M, Akashi T, Sato K, Sakurada M, Hirono Y, Yoshimoto T, Koyama T, Hirata Y. (2007). Systemic distribution of salusin expression in the rat. *Hypertens Res*, 30(12):1255-62.

Suzuki N, Shichiri M, Tateno T, Sato K, Hirata Y. (2011). Distinct systemic distribution of salusin- $\alpha$  and salusin- $\beta$  in the rat. *Peptides*, 32(4):805-10.

Tabas I, García-Cardeña G, Owens GK. (2015). Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis. *J Cell Biol*, 209(1):13-22.

Taddei S, Caraccio N, Viridis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, Salvetti A, Ferrannini E, Monzani F. (2003) Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 88(8):3731-7.

Taddei S, Caraccio N, Viridis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, Ferrannini E, Salvetti A, Monzani F. (2006). Low-grade systemic inflammation causes endothelial dysfunction in patients with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*, 91(12):5076-82.

Takamura N, Akilzhanova A, Hayashida N, Kadota K, Yamasaki H, Usa T, Nakazato M, Maeda T, Ozono Y, Aoyagi K. (2009). Thyroid function is associated with carotid intima-media thickness in euthyroid subjects. *Atherosclerosis*, 204(2):e77-81.

- Takano T, Miyauchi A, Matsuzuka F, Yoshida H, Kuma K, Amino N. (2000). Diagnosis of thyroid malignant lymphoma by reverse transcription-polymerase chain reaction detecting the monoclonality of immunoglobulin heavy chain messenger ribonucleic acid. *J Clin Endocrinol Metab*, 85(2):671-5.
- Tamer G, Mert M, Tamer I, Mesci B, Kilic D, Arik S. (2011). Effects of thyroid autoimmunity on abdominal obesity and hyperlipidaemia. *Endokrynol Pol*, 62(5):421-8.
- Teixeira PC, Ferber P, Vuilleumier N, Cutler P. (2015). for cardiovascular risk assessment in autoimmune diseases. *Proteomics Clin Appl*, 9(1-2):48-57.
- Tolfrey K. (2002). Intraindividual variability of children's blood lipid and lipoprotein concentrations: a review. *Prev Cardiol*, Summer;5(3):145-51.
- Tomer Y, Davies TF. (1993). Infection, thyroid disease, and autoimmunity. *Endocr Rev*, 14:107.
- Tomer Y, Barbesino G, Greenberg DA, Concepcion E, Davies TF. (1999). Mapping the major susceptibility loci for familial Graves' and Hashimoto's diseases: evidence for genetic heterogeneity and gene interactions. *J Clin Endocrinol Metab*, 84(12):4656-64.
- Topaloglu O, Gokay F, Kucukler K, Burnik FS, Mete T, Yavuz HC, Berker D, Guler S. (2013). Is autoimmune thyroiditis a risk factor for early atherosclerosis in premenopausal women even if in euthyroid status? *Endocrine*, 44(1):145-51.
- Toubi E, Shoenfeld Y. (2004). The role of CD40-CD154 interactions in autoimmunity and the benefit of disrupting this pathway. *Autoimmunity*, 37(6-7):457-64.
- Trombetta AC, Meroni M, Cutolo M. (2017). Steroids and Autoimmunity. *Front Horm Res*, 48:121-132.
- Tseng FY, Lin WY, Lin CC, Lee LT, Li TC, Sung PK, Huang KC. (2012). Subclinical hypothyroidism is associated with increased risk for all-cause and cardiovascular mortality in adults. *J Am Coll Cardiol*, 60(8):730-7.

- Türemen EE, Çetinarslan B, Şahin T, Cantürk Z, Tarkun İ. (2011). Endothelial dysfunction and low grade chronic inflammation in subclinical hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis. *Endocr J*, 58(5):349-54.
- Unal E, Akın A, Yıldırım R, Demir V, Yıldız İ, Haspolat YK. (2017). Association of Subclinical Hypothyroidism with Dyslipidemia and Increased Carotid Intima-Media Thickness in Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 9(2):144-149.
- Varleta P, Concepción R, Vargas P, Casanova H. (2013). [Association of carotid intima-media thickness with traditional cardiovascular risk and metabolic factors]. *Rev Med Chil*, 141(6):695-703.
- Vatan MB, Varım C, Ağaç MT, Varım P, Çakar MA, Aksoy M, Erkan H, Yılmaz S, Kılıç H, Gündüz H, Akdemir R. (2016). Echocardiographic Evaluation of Biventricular Function in Patients with Euthyroid Hashimoto's Thyroiditis. *Med Princ Pract*, 25(2):143-9.
- Villanueva R, Greenberg DA, Davies TF, Tomer Y. (2003). Sibling recurrence risk in autoimmune thyroid disease. *Thyroid*, 13:761.
- Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. (2000). Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 20:1262–1275.
- Völzke H, Werner A, Wallaschofski H, Friedrich N, Robinson DM, Kindler S, Kraft M, John U, Hoffmann W. (2005). Occupational exposure to ionizing radiation is associated with autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 90(8):4587-92.
- Völzke H, Robinson DM, Spielhagen T, Nauck M, Obst A, Ewert R, Wolff B, Wallaschofski H, Felix SB, Dörr M. (2009). Are serum thyrotropin levels within the reference range associated with endothelial function? *Eur Heart J*, 30(2):217-24.
- Walsh JP, Ward LC, Burke V, Bhagat CI, Shiels L, Henley D, Gillett MJ, Gilbert R, Tanner M, Stuckey BG. (2006). Small changes in thyroxine dosage do not produce measurable changes in hypothyroid symptoms, well-being, or quality

- of life: results of a double-blind, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 91(7):2624-30.
- Wang X, Shao X, Liu X, Qin Q, Xu J, Zhang JA. (2019). Dysregulated Interleukin-33/ST2 Pathway Perpetuate Chronic Inflammation in Hashimoto's Thyroiditis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 26.
- Watanabe T, Nishio K, Kanome T, Matsuyama TA, Koba S, Sakai T, Sato K, Hongo S, Nose K, Ota H, Kobayashi Y, Katagiri T, Shichiri M, Miyazaki A. (2008). Impact of salusin-alpha and -beta on human macrophage foam cell formation and coronary atherosclerosis. *Circulation*, 117(5):638-48.
- Watanabe T, Suguro T, Sato K, Koyama T, Nagashima M, Kodate S. (2008). Serum salusin alpha levels are decreased and correlated negatively with carotid atherosclerosis in essential hypertensive patients. *Hypertens Res*, 31(3):463-8.
- Watanabe T, Sato K, Itoh F, Iso Y, Nagashima M, Hirano T, Shichiri M. (2011). The roles of salusins in atherosclerosis and related cardiovascular diseases. *J Am Soc Hypertens*, 5(5):359-65.
- Watanabe T, Sato K, Itoh F, Wakabayashi K, Shichiri M, Hirano T. (2012). Endogenous bioactive peptides as potential biomarkers for atherosclerotic coronary heart disease. *Sensors (Basel)*, 12(4):4974-85.
- Weetman AP. (1999). The immunology of pregnancy. *Thyroid*, 9:643.
- Wick G, Knoflach M, Xu Q. (2004). Autoimmune and inflammatory mechanisms in atherosclerosis. *Annu Rev Immunol*, 22:361-403.
- Williams Textbook of Endocrinology. (2002). *Larsen PR, Davies TF. Hypothyroidism and thyroiditis. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds). Williams Textbook of Endocrinology (10th ed). Philadelphia: WB Saunders, 432-449.*
- Wu MY, Li CJ, Hou MF, Chu PY. (2017). New Insights into the Role of Inflammation in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*, 18(10).

- Xiao-Hong Y, Li L, Yan-Xia P, Hong L, Wei-Fang R, Yan L, An-Jing R, Chao-Shu T, Wen-Jun Y. (2006). Salusins protect neonatal rat cardiomyocytes from serum deprivation-induced cell death through upregulation of GRP78. *J Cardiovasc Pharmacol*, 48(2):41-6.
- Yao K, Zhao T, Zeng L, Yang J, Liu Y, He Q, Zou X. (2018). Non-invasive markers of cardiovascular risk in patients with subclinical hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis of 27 case control studies. *Sci Rep*, 8(1):4579.
- Yeşilkaya E, Belen B, Bideci B, Çamurdan O, Boyraz M, Cinaz P. (2008). Kronik otoimmün tiroiditli çocuk ve ergenlerin klinik özellikleri. *Gülhane Tıp Dergisi*, 50:147-150.
- Yin X, Latif R, Tomer Y, Davies TF. (2007). Thyroid epigenetics: X chromosome inactivation in patients with autoimmune thyroid disease. *Ann N Y Acad Sci*, 1110:193.
- Yu F, Zhao J, Yang J, Gen B, Wang S, Feng X, Tang C, Chang L. (2004). Salusins promote cardiomyocyte growth but does not affect cardiac function in rats. *Regul Pept*, 122(3):191-7.
- Zettinig G, Weissel M, Flores J, Dudczak R, Vogelsang H. (2000). Dermatitis herpetiformis is associated with atrophic but not with goitrous variant of Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Clin Invest*, 30(1):53-7.
- Zhao MX, Zhou B, Ling L, Xiong XQ, Zhang F, Chen Q, Li YH, Kang YM, Zhu GQ. (2017). Salusin- $\beta$  contributes to oxidative stress and inflammation in diabetic cardiomyopathy. *Cell Death Dis*, 8(3):e2690.
- Zimmermann MB. (2009). Iodine deficiency. *Endocr Rev*, 30:376.

# ÖZGEÇMİŞ

## **I- Bireysel Bilgiler**

Adı-Soyadı: Gizem Böke Koçer

Doğum yeri ve tarihi: Ankara, 26/05/1988

Uyruğu: Türk

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu: İstiklal Mah. 312. Sokak. No:1 B Blok Kat:1 Daire No:6  
Serdivan/SAKARYA, Telefon: 0551 234 52 92

Yabancı dili: İngilizce

## **II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)**

2015-Halen Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı, Sakarya

2007-2014 Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

2003-2006 Yahya Kemal Beyatlı Lisesi

1995-2003 Ankara Ticaret Odası İlköğretim Okulu

## **III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)**

2014- Tıp Doktoru

2015- Araştırma Görevlisi

## **IV- Mesleki Deneyimi**

2014-2015 Bandırma Toplum Sağlığı Merkezi

2015- Halen Sakarya Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Araştırma Görevlisi  
Asistan Doktor

## **V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar**

## **VI- Bilimsel İlgi Alanları**

Yayınları

### **I. Ulusal**

Elmas, B, Koçer, G, Özdemir, Ö. İntravenöz Askorbik Asid ile Birlikte Oral Metilen Mavisi Kullanılan, Prilokaine Bağlı Methemoglobinemi: Vaka Takdimi. Sakarya Tıp Dergisi 6 (2016):245-248

### **II. Uluslararası**

Özdemir Ö, Orhan MF, Boke Kocer G, Büyükavcı M. Yaygın Değişken İmmün Yetmezlikli Hastada Hodgkin Lenfoma Gelişimi. IMJ 2019; ... (baskıda)

### **III. Poster Sunumları**

1. Genç G, Elmas B, Özdemir Ö, Böke Koçer G, Bircan O. Topikal Olarak Yumurta Beyazı Uygulanması Sonrasında Anafilaksi: Vaka Takdimi
2. Böke Koçer G, İşgüven ŞP. Olgu Sunumu: Ciddi Bir Hiperkalsemi Nedeni Olarak Subkutan Yağ Nekrozu
3. Özdemir Ö, Böke Koçer G. Olgu Sunumu: Folik Asit Alerjisi
4. Özdemir Ö, Böke Koçer G. Olgu Sunumu: Şiddetli (Ağır) Atopik Dermatitte Omalizumab Tedavisinin Etkinliği

## **VII- Bilimsel Etkinlikleri**

Aldığı burslar

XXV. Türkiye Ulusal Alerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi kayıt bursu, Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği, 2018

Projeleri

Verdiği konferans ya da seminerler

Katıldığı paneller (panelist olarak)

## **VIII- Diğer Bilgiler**

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri

1. Çocuklarda İleri Yaşam Desteği, 2018

2. Neonatal Resusitasyon Kursu, 2018

Organizasyonunda katkıda bulunduğu bilimsel toplantılar

Diğer üyelikleri

