



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KLİNİK ve SUBKLİNİK HİPOTİROİDİLİ KADIN
HASTALARDA KAROTİS İNTİMA MEDIA
KALINLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Elif ÖNDER

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Hakan CİNEMRE**

**DÜZCE
2009**

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında değerli katkılarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden her zaman yararlandığım değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Hakan CİNEMRE'ye,

Uzmanlık eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle büyük emekleri geçen değerli hocalarım Prof. Dr. Yıldırım ÇINAR, Prof. Dr. Necip AYTUĞ, Doç. Dr. Yusuf AKCAN, Doç. Dr. Zerrin BİCİK, Yrd. Doç. Dr. Özcan YILDIZ, Yrd. Doç. Dr. Yusuf AYDIN'a, Uzm. Dr. Zeki Soypaçacı'ya, Uzm. Dr. Esin Korkut'a

İhtisas sürem boyunca devam ettiğim rotasyonlar sırasında birlikte çalışma fırsat ve şansını bulduğum Doç. Dr. Mehmet YAZICI, Doç. Dr. Hakan ÖZHAN, Yrd. Doç. Dr. Sinan ALBAYRAK, Doç. Dr. Peri ARBAK, Doç. Dr. Öner BALBAY, Doç. Dr. Ali Nihat ANNAKKAYA, Doç. Dr. Davut ÖZDEMİR, Yrd. Doç. Dr. Mustafa YILDIRM'a, Doç. Dr. Özlem YAVUZ'a

Tezimin gerçekleştirilmesi aşamasında KİMK ölçümlerini yapan değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Yusuf AYDIN'a

Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve arkadaşım Dr. Hatice Yüksel'e teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince benden yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşirelerine ve tüm hastane personeline,

Yardımlarını ve sevgilerini benden esirgemeyen biricik anneme, babama, kardeşime ve sevgili eşime tüm kalbimle

Teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Elif ÖNDER

İÇİNDEKİLER

SAYFA

TEŞEKKÜR

İÇİNDEKİLER

SİMGE ve KISALTMALAR

RESİMLEMELER DİZİNİ

1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tiroid Bezi	3
2.1.1 Embriyolojisi	3
2.1.2 Anatomi ve Fizyolojisi	3
2.2. Hipotiroidi	8
2.2.1. Epidemiyoloji	8
2.2.2. Klinik Bulgular	9
2.2.3. Laboratuvar Bulguları	11
2.3. Subklinik Hipotiroidi	11
2.3.1. Tanımı	11
2.3.2. Etiyolojisi	12
2.3.3. Klinik Önemi	12
2.4. Ateroskleroz	13
2.4.1. Aterosklerozun Patogenezi	13
2.4.2. Aterosklerozun Risk Faktörleri	16
2.4.3 Klinik Hipotiroidi, Subklinik Hipotiroidi ve Ateroskleroz	17
2.5. Karotis İntima Media Kalınlığı	18
2. 5. 1. Karotis İntima Media Kalınlığı Ölçümü Nasıl ve Nerden Yapılmalı?	19
2. 5. 2. Klinik Hipotiroidi ve Subklinik Hipotiroidi ile Karotis İntima Media Kalınlığı Arasındaki İlişki	21

3. GEREÇ ve YÖNTEM	22
3. 1. Hastalar ve Kontrol Grubu	22
3. 2. Ölçümler	22
3. 2. 1. Klinik ve Fizik Bakı	22
3. 2. 2. Biyokimyasal Parametrelerin Tayini	23
3. 2. 3. Karotis İntima Media Kalınlığı Ölçümü	24
3. 3. İstatiksel Değerlendirme	24
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ	43
7. TÜRKÇE ÖZET	44
8. SUMMARY	45
9. KAYNAKLAR	46
10. ÖZGEÇMİŞ	53

SİMGE ve KISALTMALAR

I°	: İyot
T4	: L-tiroksin
T3	: L-triiodothyronine
FT3	: Serbest T3
FT4	: Serbest T4
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon (Tirotropin)
TRH	: Tirotropin salgılatan hormon
TH	: Tiroid hormonu
TPO	: Tiroid peroksidaz
Anti TPO	: Tiroid peroksidaz antikoru
Anti Tg	: Tiroglobulin antikoru
LT4	: Levotiroksin
TBG	: Tiroksin bağlayan globulin
TTR	: T4 bağlayan prealbumin
KH	: Klinik hipotiroidi
SKH	: Subklinik hipotiroidi
MİT	: Monoiyodotirozin
DİT	: Diiyodotirozin
RAİ	: Radyoaktif iyot
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
KAH	: Koroner arter hastalığı
DM	: Diabetes mellitus
HT	: Hipertansiyon
TG	: Trigliserid
TK	: Total kolesterol
LDL-K	: LDL kolesterol
HDL-K	: HDL kolesterol

AKA	: Ana karotis arter
İMT	: İntima media kalınlığı
KİMK	: Karotis intima media kalınlığı
NHANES III	: National Health and Nutrition Examination Survey
CRP	: C-reaktif protein
Hs CRP	: Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein
IL-1	: İnterlökin 1
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör α
VCAM-1	: Vasküler hücre adezyon molekülü
ICAM-1	: İntersellüler adezyon molekülü
M-CSF	: Makrofaj-koloni uyarıcı faktör
Na	: Sodyum

RESİMLEMELER DİZİNİ

ŞEKİLLER

	Sayfa No
Şekil-1: Tiroid bezinin anatomisi	5
Şekil-2: Tiroid hormon sentezi	7
Şekil-3: Endotelyal disfonksiyon	14
Şekil-4: Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA)'nin aterosklerozun gelişim evreleri	15
Şekil-5: Ana karotis, bifürkasyon ve internal karotis arterde İMK ölçümü	20
Şekil-6: Uzak duvar ana karotis arter intima-media kalınlığının ölçümü	20

TABLolar

Tablo-1: Hipotiroidi sebepleri	8
Tablo-2: Hipotiroidinin en sık görülen semptom ve bulguları	10
Tablo-3: Subklinik hipotiroidi, klinik hipotiroidi ve kontrol gruplarının demografik ve klinik özellikleri	25
Tablo-4: Klinik hipotiroidili ve subklinik hipotiroidili hastalar da etiyoloji	26
Tablo-5: Subklinik hipotiroidi, klinik hipotiroidi ve kontrol gruplarının laboratuvar ölçüm değerleri	27
Tablo-6: Vücut kitle indeksi gruplarının dağılımı	28
Tablo-7: Subklinik hipotiroidi, klinik hipotiroidi ve kontrol gruplarının karotis intima media kalınlığı değerleri	31

Tablo-8: Gruplar arası ortalama karotis intima media kalınlığı ölçümlerinin sonuçlarının karşılaştırılması (p değerleri)	34
Tablo-9: TSH gruplarına göre subklinik ve klinik hipotiroidi hastaların sayısı ve yüzdeleri	35
Tablo-10: TSH gruplarına göre karotis intima media kalınlığı değerleri	35
Tablo-11: Ortalama karotis intima media kalınlığındaki artışı ile korelasyon gösteren parametreler (korelasyon ve istatistiksel anlamlılıkları)	36
Tablo 12: Gruplar için ayrı ayrı multiple lineer regresyon analizi	37

GRAFİKLER

Grafik-1: Etiyolojik faktörlerinin dağılımı	26
Grafik-2: Gruplar arası vücut kitle indeksi değerleri	28
Grafik-3: Gruplar arasında lipid değerlerinin dağılımı	29
Grafik-4: Gruplar arasındaki ortalama Hs CRP değerleri	30
Grafik-5: Gruplar arası homosistein değerleri	31
Grafik-6: Gruplar arası sağ karotis intima media kalınlığı değerleri	32
Grafik-7: Gruplar arası sol karotis intima media kalınlığı değerleri	32
Grafik-8: Gruplar arası ortalama karotis intima media kalınlığı değerleri	33
Grafik-9: Ortalama karotis intima media kalınlığının gruplar arasındaki dağılımı	33
Grafik-10: Gruplar arası karotis intima media kalınlığı değerlerinin karşılaştırılması	34

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipotiroidi, hipotalamo-pitüiter-tiroid aksının herhangi bir yerinde meydana gelen bir defekt sonucu tiroid hormon yapımının azalmasıdır (1). Hipotiroidi genellikle klinik hipotiroidi (KH) ve subklinik hipotiroidi (SKH) olarak ayrılır. KH, serum serbest tiroksin (FT4) ve triiodothyronine (FT3) seviyelerinin düşük, tirotropin (TSH) seviyesinin yüksek olduğu tiroid fonksiyon bozukluğudur. KH'li hastaların çoğunda hipotiroidinin semptom ve bulguları görülür (2). SKH ise serum FT4 ve FT3 seviyelerinin normal, serum TSH seviyesinin ise yüksek olduğu tiroid fonksiyon bozukluğudur. SKH'li hastalar genellikle asemptomatiktir, ancak hastaların %30'unda tiroid hormon yetersizliğini düşündürecek bulgular olabilir (3).

Dünya genelinde en sık ölüm sebebi aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklardır (KVH) (4). Aterosklerotik lezyonların oluşma ve gelişme mekanizmaları hakkında birçok hipotez ortaya atılmıştır. En yaygın olarak kabul edilen Ross ve ark. tarafından ortaya atılmış olan "hasara yanıt" hipotezidir. Bu hipoteze göre aterosklerotik sürecin temel tetikleyicisi endotel disfonksiyonudur (5). Metabolik, mekanik, toksik, immünolojik olaylar ve enfeksiyonlar endotel disfonksiyonuna neden olurlar (6). KVH ve ateroskleroz gelişimi için risk faktörleri arasında değiştirilebilen (hiperkolesterolemi, hipertansiyon, sigara içiciliği, diabetes mellitus (DM), obezite ve düşük HDL kolesterol (HDL-K) düzeyi) ve değiştirilemeyen (cinsiyet, yaş, ailesel veya kişisel erken dönemde KVH hikayesi) faktörler mevcuttur (7).

Son yıllarda aterosklerotik KVH için yeni risk faktörleri tanımlanmaktadır. Bunlar homosisteinemi, yüksek C-reaktif protein (CRP) düzeyleri, endotel disfonksiyonu ve intima media kalınlığı (İMK)'nda artıştır (8).

KH ile erken ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH) arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar tiroid hormon eksikliğinin ateroskleroz için artmış bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Ayrıca büyük ölçekli çalışmaların verileri, KH'nin yanı sıra SKH'nin de aterosklerotik hastalıklar için bir

risk faktörü olduğunu düşündürmektedir (9,10). KH ve SKH'nin aterosklerozla ilişkisini araştıran pek çok çalışmada, bu hastaların lipid metabolizmasında ateroskleroza eğilim oluşturan değişikliklerin olduğu ve levotiroksin (LT4) tedavisi ile bu değişikliklerin düzeldiği gözlenmiştir (11-14). Bununla birlikte SKH ile ötiroid kontrol grupları arasında lipid profilleri açısından fark olmadığını bildiren çalışma sonuçları da mevcuttur (15,16). KH ve SKH ile bilinen kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalara ek olarak yeni kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkilerini inceleyen çalışmalar da bulunmaktadır (17-21). Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda KH ve SKH'li hastalarda yüksek kan homosistein düzeyleri olduğu gösterilmekle birlikte KH ve SKH'nin hiperhomosisteinemi ile ilişkili olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (8,22,23). Aterosklerozun inflamatuvar göstergelerinden biri olan yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (Hs CRP)'nin SKH'de koroner arter hastalığı gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu tartışmalı bir konudur. Hs CRP'nin SKH'de artmış olduğu gösteren çalışmalar olduğu gibi değişmediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (24-26). Karotis intima media kalınlığı (KİMK) gelmekte olan vasküler olayların (Miyokard infarktüsü (Mİ), inme ve geçici iskemik atak) güçlü bir öngördürücüsü olarak günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır. KİMK'nin artışı ile ilgili yapılan çalışmalarda KH ve SKH'de KİMK'nin artmış olduğu gösteren çalışmalara ek olarak değişmemiş olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur (27-31).

Çalışmamızda, aterosklerozun bağımsız bir göstergesi olan KİMK'daki artmanın, benzer yaş ve demografik özelliklere sahip KH ve SKH'li kadın hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında nasıl değiştiğini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Tiroid Bezi

2.1.1 Embriyolojisi:

Brankial arkus ve faringeal poşların gelişimi sırasında, yaklaşık 24. günde primitif farinksin tabanında, orta hatta, birinci ve ikinci poşlar arasında kalan bölgede, tiroid bezi gelişmeye başlar. Başlangıçta ağız, dil köküne açılan bir divertikül şeklindedir. Divertikülün distal lümeni hücrelerin hızla çoğalmasıyla kapanırken, hem ventrale hem de her iki laterale doğru büyümeye devam ederek iki loblu tiroid bezi şeklini alır. Boyun orta hattında hyoid kemik ve larenksi oluşturacak yapıların önünde aşağıya doğru hareket eder (32). Bu sırada divertikülün açık kalan kısmı uzayarak tiroglossal kanal adını alır. Tiroglossal kanal sıklıkla dejenerasyona uğrayarak kaybolur ve 7. hafta sonunda tiroid bezi son şeklini alır (33). Onuncu haftanın sonunda tiroidde folliküller oluşur ve onikinci haftanın sonunda da tiroid iyot tutmaya ve kolloid üretmeye başlar. Otuz-otuzbeşinci haftalardan itibaren hipotalamus, hipofiz ve tiroid aksı fonksiyonel olarak olgun hale gelir (34).

2.1.2 Tiroid Bezi Anatomi ve Fizyolojisi

Tiroid bezi, kahverengi-kırmızı renkli oldukça vasküler bir organdır. Boyunda, trakeanın anteriorunda, C5-T1 vertebral seviyesinde, krikoid kıkırdak ve suprasternal çentik arasında bulunur. 2-4. trakeal halkalar üzerinde yerleşen isthmus ile birbirine bağlanan iki lateral lobdan oluşur. Normal bireylerde tiroidin ağırlığı yaş, vücut ağırlığı, diyetle alınan iyot

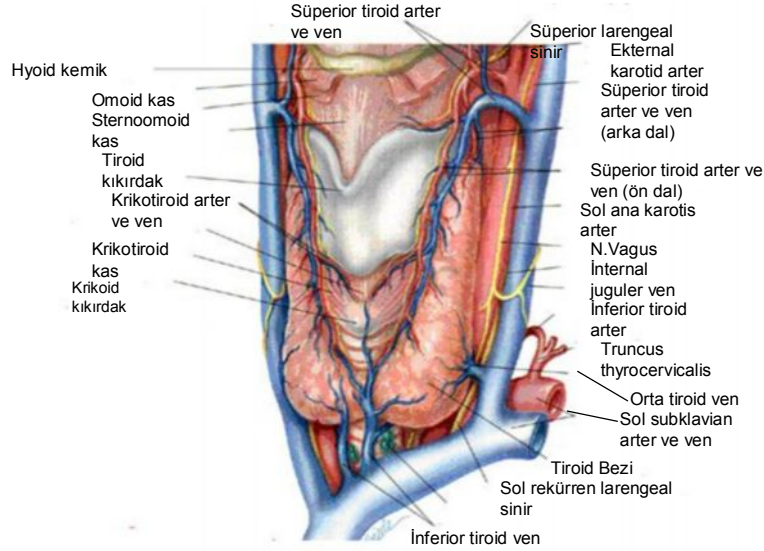
miktarı gibi faktörlere bağlı olmakla birlikte yaklaşık olarak 12-20 gramdır. Kadınlarda daha ağır olup menstruasyon ve gebelik döneminde büyüme gösterir. Lateral lobların boyu 4-5 cm, eni 2-3 cm, kalınlığı 2-4 cm olup isthmusun kalınlığı 0.2-0.6 cm dir. Birisi içte birisi dışta olmak üzere iki kapsülü vardır. İçteki kapsüle kapsüla fibrosa denir. İnce bağ dokusu yapısında olan bu kapsül, tiroid bezine sıkıca yapışıktır ve bezin içerisine bölmeler göndererek bezi küçük lobcuklara ayırır. Lobcuklar stroma içine gömülü folliküllerden oluşur (35).

Tiroid Bezinin Arterleri: Tiroid bezini a.thyroidea superior ve inferior besler. A. thyroidea superior a.karotis externa'nın, a. thyroidea inferior a. subclavia'nın yan dalı olan truncus thyrocervicalis'in dalıdır. Bu damarlar kendi aralarında bol miktarda anastomoz yaparlar. %10 oranında bulunan a. thyroidea ima bazen arcus aortadan veya truncus brachiocefalicus'tan çıkar (Şekil-1) (36,37).

Tiroid Bezinin Venleri: Bezin ve trakeanın ön tarafında bir ağ oluşturur. Bu ağ kanı v. thyroidea superior, v. thyroidea media, v. thyroidea inferior'a drene eder. Bu venlerden ilk ikisi v. jugularis interna'ya sonuncusu da v.brachiocefalica'ya açılır (Şekil-1) (36,37).

Tiroid Bezinin Lenfatikleri: Tiroid bezinin lenf damarları arterlerin etrafında yer alırlar. Bunlar nodi cervicales profundi inferior, nodi paratrachealis, nodi pretrachealis ve nodi parasternalis'e drene olur. Sonuçta tüm bu lenfatikler ductus thoracicus ve ductus lymphaticus dexter'de sonlanır (Şekil-1) (36,37).

Tiroid Bezinin Sinirleri: Beze gelen sempatik sinir lifleri ganglion cervicale superius, ganglion cervicale medium ve ganglion cervicale inferius'tan gelir. Parasempatik sinir lifleri ise n. vagus ile tiroide ulaşır (Şekil-1) (36,37).



Şekil-1: Tiroid bezinin anatomisi

Tiroid dokusunda ve serumda aktif olan 2 önemli tiroid hormonu, L-tiroksin (tetraiodothyronine, T4) ve L-triiodothyronine (T3)'dir. Tiroid hormonlarının sentezi, yeterli miktarda iyotun hücre içine girmesine, tiroid bezi içinde normal işleyen iyot (I°) metabolizmasına ve tiroglobulin sentezine bağlıdır. I° , tiroid hormonlarının temel elementidir. Ağırlık olarak T4'ün %65'i, T3'ün %58'i I° içerir (38). Tiroid hormon sentezi için günlük 100-150 mcg inorganik I° 'a ihtiyaç vardır ve I° 'un başlıca kaynağı diyettir (39). Diyetle alınan I° un hemen hemen tamamı gastrointestinal sistemden özellikle ince barsaklardan emilir. Absorbe edilen I° 'un dağılım hacmi, vücut ağırlığının yaklaşık %38'ine eşittir ve büyük kısmı ekstraselüler olmakla birlikte az bir kısmı eritrositler ve kemiklerde bulunur (40).

Tiroid hormonlarının sentezi ve sekresyonu, her biri TSH'nın kontrolünde olan peş peşe 4 aşamada gerçekleşir (Şekil 2).

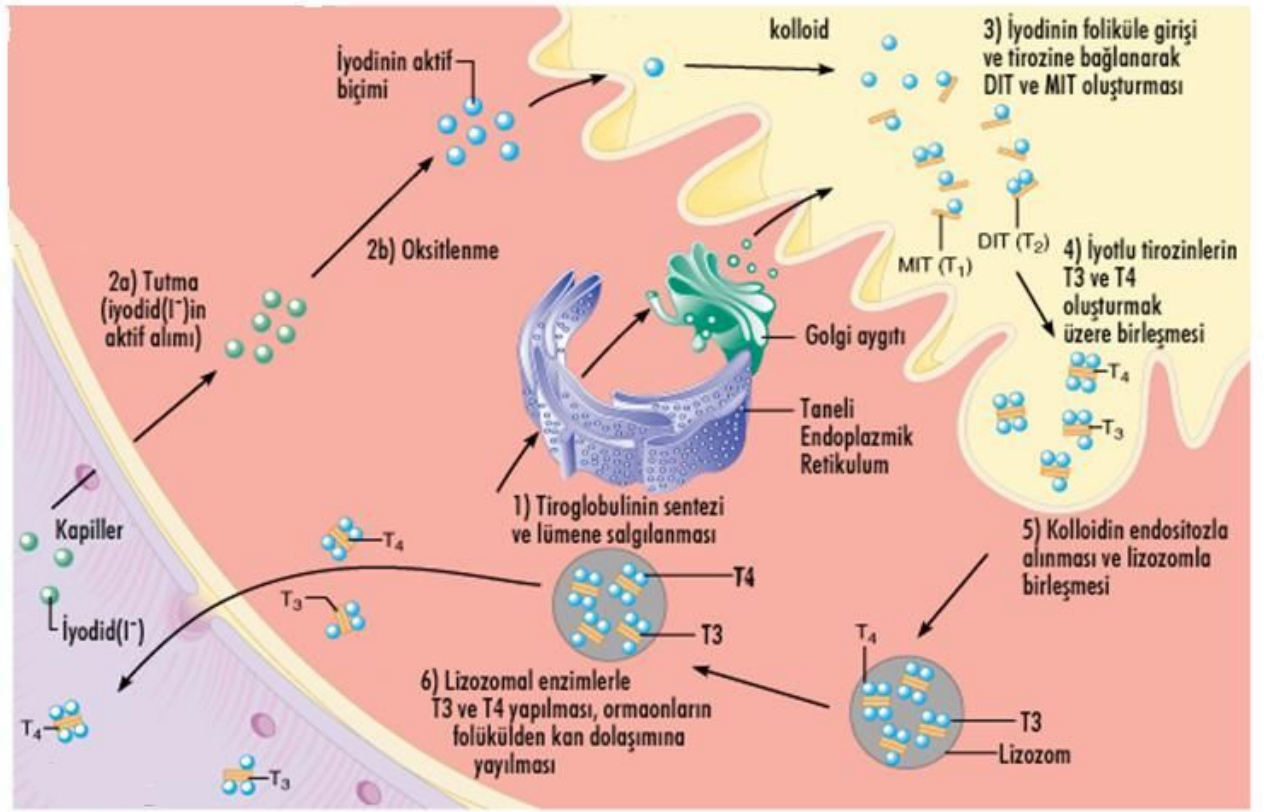
Birinci aşama; I° 'un kimyasal ve elektriksel bir gradiente karşı tiroid folliküler hücrelerine alınmasıdır. I° 'un, tiroid follikül hücrelerine alınması sodyum (Na) bağımlıdır ve enerji gerektirir. Bu işlem, tiroid follikül hücrelerinin bazolateral membranında bulunan ve

“Na/ I symporter” olarak adlandırılan intrinsik transmembran proteini aracılığıyla gerçekleşir (41).

İkinci aşama; hücre içine alınan I^o’un oksidasyonu ve organifikasyonudur. Hücre içine alınan I^o organifikasyon reaksiyonunda oksidize edileceği yer olan folliküler hücrelerinin apikal membranına doğru ekzositotik veziküller aracılığıyla taşınır. Bu basamak pendrin adı verilen *klor-iyot transport proteini* aracılığıyla olur (42). Bu veziküllerde bulunan I^o, hızlı bir şekilde oksidize olur ve tiroglobulinin bazı tirozin rezidülerine kovalent olarak bağlanır (organifikasyon). I^o’un oksidasyonu, ekzositotik vezikülün duvarında bulunan ve oksidasyon için hidrojen peroksit kullanan tiroid peroksidaz (TPO) enzimi aracılığıyla meydana gelir (43). Bu organifikasyon hücre-kolloid aralığında gerçekleşir ve tiroid hormon öncülleri olan monoiyodotirozin (MİT) ve diiyodotirozin (DİT) oluşur.

Üçüncü aşama: TPO enzimi tarafından tiroglobulin molekülüne iyodotirozinlerin eter bağları ile bağlanması (coupling)’dır. İki DİT’in birleşmesi ile T4, bir DİT ve bir MİT’in birleşmesi ile T3 meydana gelir (44). TSH, TPO’nun aracılık ettiği bu reaksiyonların düzenlenmesini sağlar. Coupling sonrası, follikül lümenindeki kolloid içerisinde depo edilen tiroglobulin, hücrenin apikal yüzeyinden hücre içine alınır. Hücre içinde lizozomlarla birleşerek “fagolizozom”ları oluşturur. Lizozomlar içindeki tiroglobulinin proteazlar aracılığıyla enzimatik yıkımı ile tiroid hormonları serbestleşir (45).

Son aşama serbestleşen T3 ve T4’ün dolaşıma verilmesidir. Serbestleşen T3 ve T4 difüzyonla tiroid hücresinin bazolateral kısmını çevreleyen kapillerlere geçer ve böylece dolaşıma katılmış olurlar. Tiroglobulinden ayrılan iyodotirozinlerin I^o’u, *iyodotirozin deiyodinaz* enzimi ile ayrılır ve yeni hormon sentezi için kullanılır. Tiroiden salgılanan başlıca hormon T4’dür. T3’ün yaklaşık %80’i T4’ün tiroid dışı dokularda 5’ deiyodinasyonu ile yapılır (46,47).



Şekil-2: Tiroid hormon sentezi (Endocrinology, 4th ed, Prentice Hall: Upper Saddle River, NJ, 1996'dan uyarlanmıştır.)

Tiroglobulinden ayrılarak dolaşıma salgılanan T3 ve T4'ün çok az bir kısmı serbest halde bulunur. T4'ün %99.95'i ve T3'ün ise %99.5'i bağlayıcı proteinlerine bağlı olarak taşınırlar. Tiroid hormonu bağlayıcı proteinler;

- Tiroksin bağlayan globulin (TBG)
- T4 bağlayan prealbumin (transthyretin, TTR)
- Albümin
- Lipoproteinlerdir (48).

T4'ün %75'i TBG'e, %10'u TTR'e, %12'si albümine ve %3'ü lipoproteinlere (Apolipoprotein A1 ve B100) bağlanır. T3'ün %80'i TBG'ne, %5'i TTR'e, %10'u albümine ve %5'i lipoproteinlere bağlıdır. T3, TBG'ne T4'den 10-20 kat daha zayıf bağlanır. T3'ün zayıf bağlanması etkisinin çabuk başlamasını ve çabuk ortadan kalkmasını açıklamaktadır (49).

Tiroid hormonları hedef hücreye pasif difüzyonla veya adenosin trifosfat bağımlı aktif transportla geçer. Daha sonra hücre çekirdeğindeki tiroid hormon reseptörlerine (TR α ve TR β) bağlanarak etkilerini başlatırlar (50).

2.2. Hipotiroidizm

2.2.1. Epidemiyoloji

Hipotiroidizm, hipotalamik-pitüiter-tiroid aksının herhangi bir yerinde oluşan bir defekt sonucu, tiroid hormon yapımının azalması olarak tanımlanır. Tiroid bezinin hastalıkları (Primer hipotiroidizm) hipotiroidinin en önemli sebebidir (1). Daha az sıklıkla ön hipofizden TSH sekresyonunun veya hipotalamusdan tiotropin salgılatan hormon (TRH) sekresyonunun azalması sonucu da oluşabilir (santral hipotiroidizm) (Tablo-1) (51).

Tablo-1: Hipotiroidi Sebepleri

1-Primer Hipotiroidizm

- Kronik otoimmün tiroidit
- İatrojenik
 - Tiroidektomi
 - Radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi veya eksternal radyasyon
- İyot eksikliği veya fazlalığı
- İlaçlar (lityum, amiodaron, interferon- α , interlökin-2)
- İnfiltratif hastalıklar (fibröz tiroidit, hemokromatozis, sarkoidoz)
- Geçici hipotiroidizm
 - Sessiz tiroidit
 - Subakut granüloamatöz tiroidit
 - Postpartum tiroidit
 - Subtotal tiroidektomi
 - Graves hastalığı tedavisi için yapılan RAİ tedavisi sonrasında
- Konjenital tiroid agenezisi, disgenezisi ve tiroid hormon sentez bozuklukları

2-Sekonder (Santral Hipotiroidizm)

- TSH eksikliği
- TRH eksikliği

3-Tiroid hormon direnci

I° eksikliği halen dünya çapındaki en sık hipotiroidi nedenidir. I° eksikliği olmayan yerlerde ise hipotiroidizmin en sık sebebi kronik otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi)'dir (51). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılmış olan National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) çalışmasında, 13344 kişi taranmış ve %4,6 oranında yüksek TSH değerleri saptanmıştır (52). Bu oranın %0,3'ü KH, %4,3'ü ise SKH olgularından oluşmaktadır. 55 yaş üstünde bayan hastalarda SKH riski % 10,8 iken, 65 yaş ve daha yaşlı bireyler dikkate alındığında KH oranı %1,7'ye SKH oranı da %13,7'ye, 75 yaş üstünde ise SKH oranı %17,4'ye çıkmaktadır (52).

Hipotiroidi kadınlarda erkeklerden 2-8 kat daha sık görülür. İngiltere'de yapılmış olan Whickham çalışmasında kadınlarda %7,5, erkeklerde ise %2,8 oranında yüksek TSH düzeyleri saptanmıştır (9).

2.2.2. Klinik Bulgular

Hipotiroidinin bulgu ve belirtileri, tiroid hormon eksikliğinin gelişme hızına ve şiddetine ve ortaya çıktığı yaşa göre değişir. Genellikle tiroid hormon eksikliği yavaş geliştiğinden hipotiroidi sinisi ve yavaş bir başlangıç gösterir. Sıklıkla fiziksel ve mental aktivitelere yavaşlama şeklinde ortaya çıkar, fakat asemptomatik de olabilir. Soğuk intoleransı, kilo alımı, konstipasyon, ciltte kuruma, bradikardi ve mental işlevlerde yavaşlama gibi hipotiroidinin klasik semptom ve bulguları genç hastaların ancak %50-64'ünde görülür (53). En sık görülen semptom ve bulgular Tablo-2'de verilmiştir.

Tablo-2: Hipotiroidinin en sık görülen semptom ve bulguları

Mekanizma	Semptomlar	Bulgular
Metabolizmada yavaşlama	<ul style="list-style-type: none">• Yorgunluk ve güçsüzlük• Soğuk intoleransı• Efor dispnesi• Kilo alma• Kabızlık• Gelişme geriliği• Mental fonksiyonlarda yavaşlama	<ul style="list-style-type: none">• Hareketlerde ve konuşmada yavaşlama• Tendon reflekslerinin gevşeme fazında yavaşlama• Bradikardi• Karotenemi
Hücreler arası maddelerin dağılımı	<ul style="list-style-type: none">• Deride kuruluk• Kalın ses• Ödem	<ul style="list-style-type: none">• Deride kabalaşma• Yüz ödemi ve kaşlarda dökülme• Periorbital ödem• Dilde büyüme
Diğer	<ul style="list-style-type: none">• İşitmede azalma• Miyalji ve parastezi• Depresyon• Menoraji• Artralji• Pubertede gecikme	<ul style="list-style-type: none">• Diyastolik hipertansiyon (HT)• Plevral ve perikardiyal effüzyon• Asit• Galaktore

Bu tipik bulguların yanı sıra hastalar hipotermi, konjestif kalp yetmezliği, plevral effüzyon, ileus, intestinal pseudoobstruksiyon, koagülopati, depresyon, psikoz, ataksi, nöbet, koma gibi bulgular ile de karşımıza çıkabilmektedir (53).

2.2.3. Laboratuvar Bulguları

Primer hipotiroidi için en sensitif tarama metodu serum TSH değeridir (54). TSH'nın normal referans aralığı 0.40-4.2 $\mu\text{IU/L}$ 'dir. NHANES III (1988-1994) çalışmasında 17353 kişi değerlendirilmiş ve kişilerin %80.8'de TSH 2.5 $\mu\text{IU/L}$ 'nin altında bulunmuş ve yaşla birlikte TSH değerinde artış olduğu saptanmıştır (52).

Eğer TSH değeri normal aralıkların üzerinde saptanırsa ikinci basamak serum FT3 ve FT4 değerinin ölçümüdür (55). Primer hipotiroidili hastalarda TSH seviyesi yüksek, FT3 ve FT4 değerleri düşüktür (54). Primer hipotiroidizmde T3 azalması T4'e göre daha hafiftir ve tanıdaki değeri azdır. TSH değeri normal veya hafif düşükken FT4 değeri de düşük bulunduğu santral hipotiroidi veya tiroid dışı hastalıklar düşünülmelidir. Santral hipotiroidi durumunda diğer ön hipofiz hormonlarında da azalma söz konusudur (55).

Tiroid antikorları, bilhassa tiroid peroksidaz antikorunu (Anti TPO) otoimmün hipotiroidizmin tanısını kesinleştirir. Serum Anti TPO ve tiroglobulin antikorunu (Anti Tg) konsantrasyonu yaş ile artmaktadır ve bayanlarda tiroid otoantikorlarının pozitif olma ihtimali erkeklere göre daha yüksektir (52).

Diğer laboratuvar testleri içinde en sık gözlenen durum serum lipid profilinde meydana gelen bozulmadır. Hiperkolesterolemi nedeniyle değerlendirilen hastaların % 4-14'ünde klinik veya subklinik düzeyde hipotiroidi saptanmaktadır (56). Ayrıca normokrom normositer anemi, hiponatremi, hiperprolaktinemi, hipoglisemi, hiperhomosisteinemi görülebilmektedir (55).

2.3. Subklinik Hipotiroidi

2.3.1. Tanımı

SKH serum FT4 ve FT3 seviyelerinin normal, serum TSH seviyesinin ise yüksek olduğu tiroid fonksiyon bozukluğudur (3). Genel popülasyondaki sıklığı %4-10 arasında

değişmektedir. 60 yaş üstü kadınlarda bu oran % 20'ye ulaşmaktadır (3,57). Görülme sıklığı taranan popülasyonun demografik yapısına, özellikle cinsiyet ve yaşa bağlı olarak değişmektedir. NHANES III ve Whickham çalışmaları, SKH hakkında önemli epidemiyolojik veriler sağlayan 2 büyük popülasyon tarama çalışmasıdır. Whickham çalışmasında 2779 kişi taranmış ve SKH'li hastalarda ortalama TSH değerinin 6 μ IU/L'nin üzerinde olduğu ve kadınlarda %7,5, erkeklerde %2,5 sıklıkla görüldüğü saptanmıştır (58). NHANES III çalışmasında (16353 kişi, yaşları >12) popülasyonda sıklığı %4.3 olarak saptanmıştır (52).

2.3.2. Etiyolojisi

SKH'in etiyolojisi KH'ye benzerdir (Tablo-1). I° eksikliği bulunan bölgelerde en sık neden I° eksikliği, yeterli I° alımı durumunda en sık neden tiroid bezinin otoimmün bir bozukluğu olan kronik lenfositik tiroidittir (Hashimoto Tiroiditi) (59).

2.3.3. Klinik Önemi:

SKH'li hastalar genellikle asemptomatiktir, ancak hastaların %30'unda tiroid hormon yetersizliğini düşündürecek bulgular olabilir (3). SKH'li hastalarda var olan semptomları değerlendiren Cooper ve ark.'nın yaptıkları çalışmada SKH'de hipotiroidi semptomlarının yüksek prevalansta olduğu saptanmıştır (60). Kong ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada ise SKH'li kadın hastalarda en sık hipotiroidi bulgusu olarak %83 yorgunluk, %80 kilo alımı saptanmıştır (61). Yirmibeş bin kişiyi kapsayan Colorado çalışmasında TSH seviyesi 5-10 μ IU/L arasında olan SKH'li hastalarda hipotiroidi ile ilişkili semptomların sıklığı değerlendirilmiş ve hastaların % 28'inde cilt kuruması, % 24'ünde hafızada zayıflama, % 22'sinde düşünce yavaşlaması, % 22'sinde kas güçsüzlüğü, %18'inde halsizlik, % 17'sinde kas krampları, %15'inde soğuk intoleransı, % 12'sinde göz kapaklarında şişlik, % 8'inde kabızlık ve % 7'sinde ses kabalaşması yakınmalarının olduğu tespit edilmiştir (57).

SKH' nin KH'ye progresyonu yönünde güçlü kanıtlar vardır. TSH düzeyi, yaş, otoantikör pozitifliği ve kadın cinsiyet ek risk faktörleridir (62). SKH'nin aşikar hipotiroidiye ilerlemesi antikör (+) olgularda yıllık % 4.3 oranındayken, antikör (-) olgularda yıllık % 2.1 oranındadır (63).

2.4. Ateroskleroz

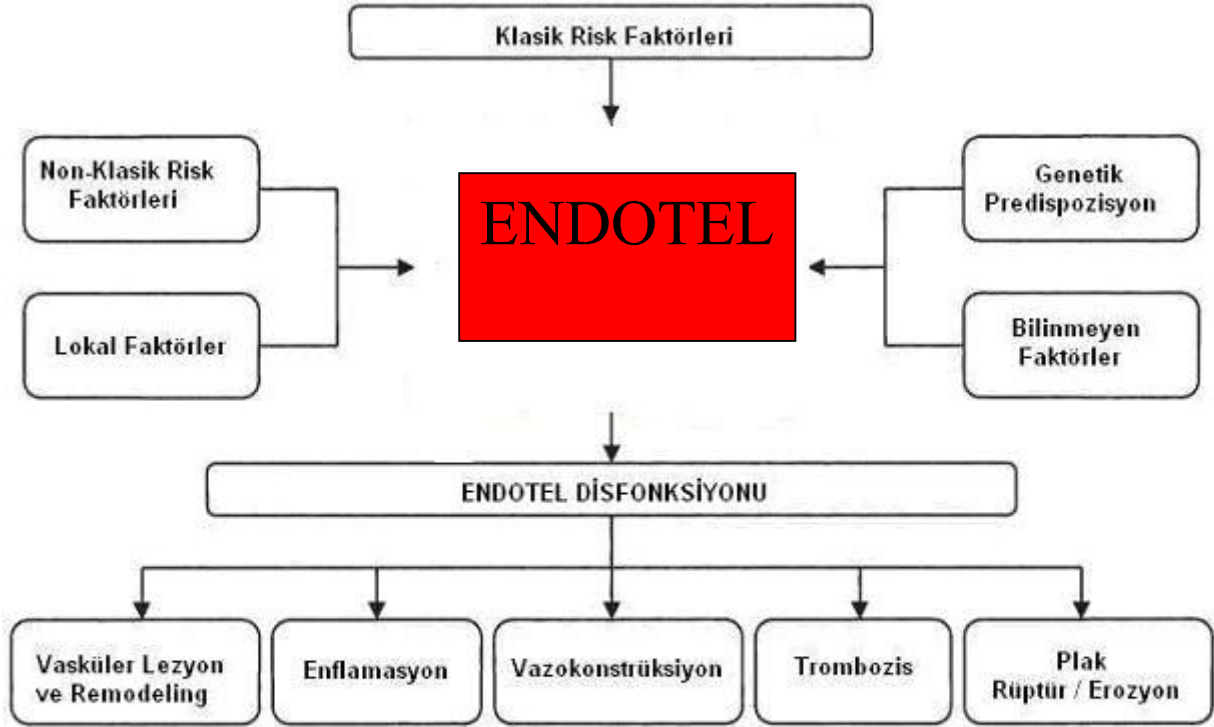
Dünya genelinde en sık ölüm sebebi aterosklerotik KVVH (4). Aterosklerotik KVVH'lar (koroner arter hastalığı (KAH), inme, periferik arter hastalığı) dünyanın çeşitli bölgelerinde değişiklik göstermekle beraber tüm ölümlerin yaklaşık % 30- 50'sinden sorumludurlar (4,64). Dünya Sağlık Örgütü'nün hazırladığı 2020 yılında yaşamı kısıtlayacak nedenler listesinde koroner kalp hastalığı birinci sırada yer almaktadır (65).

Ateroskleroza bağlı ölüm oranlarının bu kadar yüksek olması; ateroskleroza neden olabilecek risk faktörlerinin belirlenmesini, bu faktörlerin erken dönemde düzeltilmesini ve aterosklerozun erken tanısını koyabilecek yöntemlerin saptanmasını önemli kılmaktadır.

2.4.1. Aterosklerozun Patogenezi

Aterosklerotik lezyonların oluşma ve gelişme mekanizmaları hakkında birçok hipotezler ortaya atılmıştır. Moleküler tıbbın gelişmesi ile ateroskleroz patogenezi hakkında daha güçlü hipotezler ortaya atılmaktadır. Bu hipotezler içinde en yaygın olarak kabul edilen Ross ve ark. tarafından ortaya atılmış olan “ hasara yanıt ” hipotezidir. Bu hipoteze göre aterosklerotik sürecin temel tetikleyicisi endotel disfonksiyonudur (5). Metabolik, mekanik, toksik, immünolojik olaylar ve enfeksiyonlar endotel disfonksiyonuna neden olurlar (Şekil-3). Endotel disfonksiyonu sonucu oluşan endotel geçirgenliğindeki değişiklikler, endotele lökosit yapışmasında artmaya, vazoaaktif maddelerin ve büyüme faktörlerinin salınmasına neden olur. Bunun sonucunda gelişen inflamatuvar ve proliferatif olaylar dizisi aterosklerotik plağın oluşmasına neden olur (6).

Aterosklerotik plağın oluşumundaki ilk basamak arter duvarının intima tabakasındaki lipoprotein içeriğinin artmasıdır. Oksidatif modifikasyona duyarlı olan bu lipoproteinlerin oksidatif modifikasyona uğramaları ateroskleroz patogenezinde önemli bir rol oynar. Lipoprotein birikimi ve modifikasyonu ile başlayan aterosklerozun, başlangıç lezyonu yağlı çizilenmedir (66).

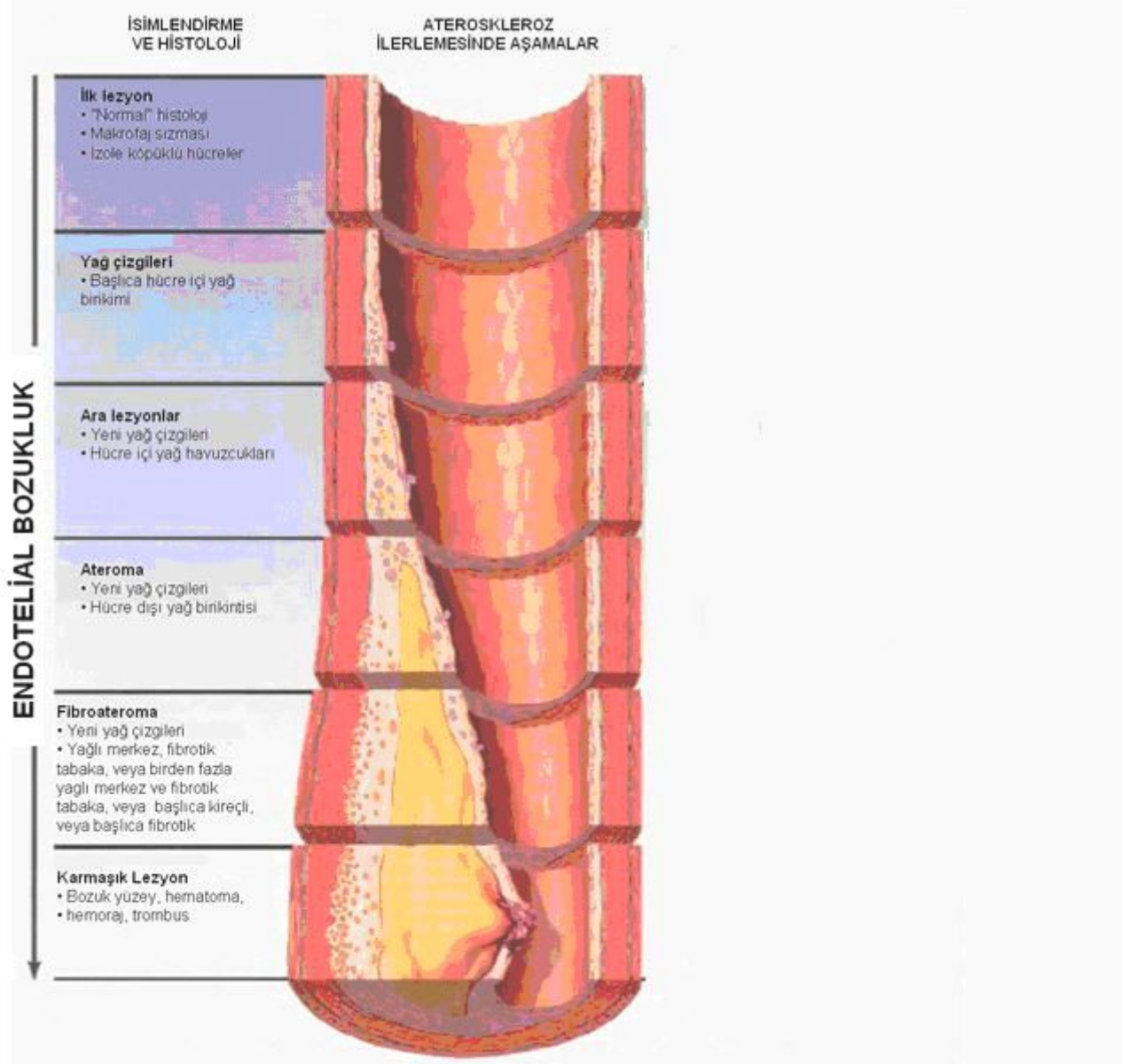


Şekil-3: Endotel disfonksiyonu: Tüm risk faktörlerinin ortak noktası (Piero O. Bonetti ve ark; Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003, 23. 168-175'den uyarlanmıştır).

Ekstrasellüler lipid birikiminden sonra lökositlerin (monosit ve lenfositler) bölgeye toplanması yağlı çizilenme oluşumunun ikinci basamağıdır. Lökositler arter endoteline yapıştıktan sonra endotel içine penetre olur ve intimaya yerleşirler. İnterlökin-1(IL-1) ve tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) gibi sitokinler endotel hücrelerindeki vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1) ve intersellüler adezyon molekülü (ICAM-1)'nü artırır. İntima içine giren monositler makrofajlara dönüşür ve makrofaj-koloni uyarıcı faktörün (M-CSF) etkisiyle yüzeylerinde çöpçü reseptörler belirir. M-CSF aracılığıyla lipidler hücre içine

alınır ve monositler çoğalıp, farklılaşarak makrofaj köpük hücrelerine dönüşürler (67). Endotel hücreleri altına yerleşen makrofaj köpük hücreleri ve T hücrelerinden oluşan bu karakteristik lezyon, aterosklerozun ilk lezyonu olarak bilinen yağlı çizgidir (6). Yağlı çizgi içerisindeki T hücreleri aktive olurlar ve damar duvarının kendi hücreleriyle birlikte çeşitli sitokinler (TNF- α , γ -interferon), fibrojenik mediatörler ve büyüme faktörleri salgırlar. Bunlar düz kas hücre göçü ve proliferasyonunun gerçekleşmesine aracılık ederler ve etraflarında yoğun bir ekstraselüler matriks oluşmasını sağlarlar. Böylece komplikasyonların oluşmasından sorumlu olan fibröz plaklar oluşur (67). Bu fibröz plağın rüptüre olmasıyla komplike lezyonlar oluşur. Koroner ateroskleroza bağlı morbidite ve mortalite esas olarak bu komplike lezyonlardan kaynaklanmaktadır.

Aterosklerozun gelişim evreleri Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) tarafından 1995 yılında Şekil-4'de özetlendiği gibi belirtilmiştir (68).



Şekil-4: Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA)'nin aterosklerozun gelişim evreleri (Peter Libby. Current Concepts of the Pathogenesis of the Acute Coronary Syndromes. Circulation 2001;104;365-372' den uyarlanmıştır.

2.4.2. Aterosklerozun Risk Faktörleri

KVH ve ateroskleroz gelişimi için risk faktörleri değiştirilebilen (hiperkolesterolemi, HT, sigara içiciliği, DM, obezite ve düşük HDL-K düzeyi) ve değiştirilemeyen (cinsiyet, yaş, ailesel veya kişisel erken dönemde KVH hikayesi) faktörler olarak ayrılmaktadır (7). Bu risk

faktörlerinin yanı sıra obezite, sedanter yaşam ve stres ek risk faktörleridir. 2001 yılında “National Cholesterol Education Program” (NCEP) tarafından yayınlanmış olan klasik ateroskleroz risk faktörleri aşağıda verilmiştir (69).

Klasik risk faktörleri

- Yaş: Erkek > 45
Kadın > 55
- HT (kan basıncı >140/90 ya da antihipertansif tedavi alan)
JNC 7 bildirgesinde 120-129 mmHg prehipertansif olarak kabul edilmiştir.
- Sigara içimi
- Ailede erken yaşta koroner kalp hastalığı:
 - 1. derecede erkek akraba < 55 yaş
 - 1. derecede kadın akraba < 65 yaş
- Dislipidemi
- DM

Ateroskleroz için yeni risk faktörleri

Yapılan çeşitli çalışmalarda bu klasik faktörlerin yanı sıra başka risk faktörleri de tanımlanmıştır (70,71). Bunlar;

- Serum Lipoprotein(a) > 33 mg/dL
- Serum homosistein > 10 nmol/L
- Küçük yoğun LDL partikülleri
- Hiperinsülinemi ve insülin direnci
- Abdominal obezite
- Artmış serum yüksek duyarlıklı C reaktif protein (Hs CRP) konsantrasyonu
- Yüksek lökosit ve/veya yüksek hematokrit
- ACE için DD genotipi
- Antioksidan vitaminlerin eksikliği
- Klamidya enfeksiyonu
- Yüksek plazma fibrinojen, Faktör VII, VIII, plazminojen aktivatör inhibitör tip konsantrasyonları
- Apolipoprotein B,
- Apolipoprotein A-1,
- Bozulmuş açlık glukozu

2.4.3 Klinik Hipotiroidi, Subklinik hipotiroidi ve Ateroskleroz

KH'li hastalarda artmış LDL kolesterol (LDL-K) ve apolipoprotein B düzeyleri iyi dökümanite edilmiştir (72). KH'li olguların % 95'inde kolesterol düzeylerinde artma tespit edilmiştir. İzole trigliserid (TG) düzeylerinde artma görülmesi % 5 iken TG ve total kolesterol (TK) düzeylerinde beraber artış % 40-70 oranında görülmektedir. Bu hastalarda saptanan lipid profilindeki değişiklik öncelikle LDL reseptör düzeylerinde ve katabolizmasında azalmaya bağlanmaktadır (73). Hipotiroidideki, hiperlipoproteinemi ateroskleroz için önemli bir risk faktörüdür ve ötiroid durumun sağlanması ile geriye döner. Primer hipotiroidisi ve TK yüksekliği olan hastalarda tiroksin yerine koyma tedavisi ile TSH kontrol altına alındığında, TK değerleri de normal sınırlara düşer (74). SKH ve ateroskleroz ilişkisini araştıran pek çok çalışmada, bu hastaların lipid metabolizmasında ateroskleroza eğilim oluşturan değişikliklerin olduğu ve LT4 tedavisi ile bu değişikliklerin düzeldiği gözlenmiştir (11-14). Ancak SKH'li hastaların lipid profillerinin ötiroid kontrol gruplarından farklı olmadığını bildiren çalışma sonuçları da vardır (15,16).

Bir diğer kardiyovasküler risk faktörü olan diyastolik HT, hipotiroidili bireylerde daha sıktır. Saito ve ark. 169 KH'li kadında HT prevalansını ötiroid kontrol grubuna göre yaklaşık 3 kat daha fazla oranda (%14,8-%5,5) bulmuşlardır (19). Hipotiroidili olgularda artmış sistolik ve diastolik HT sebeplerinden biri artmış periferik vasküler resistans ve arteryel sertleşmedir (75).

KH ve SKH'li hastalarda sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu görülür. Bu durum miyokard gevşemesinde yavaşlama ve ventrikül doluşunda bozulma ile karakterizedir (75).

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda hipotiroidili hastalarda yüksek kan homosistein düzeyleri gösterilmiştir (8). Buna karşın literatürde SKH'nin hiperhomosisteinemi ile ilişkili olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (23). Crain ve ark. yaptıkları çalışmada KH'li hastalarda homosistein düzeyleri anlamlı oranda yüksek bulunmasına karşın SKH'li hastalarda hem bazal homosistein düzeyleri kontrollere benzer bulunmuş hem de tedavi ile gerileme gözlenmemiştir (8).

Hs CRP'nin, SKH'de KAH gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu tartışmalı bir konudur ve tam bir fikir birliği yoktur. Tuzcu ve ark.'nın çalışmasında 77 SKH'li olguda Hs CRP düzeylerinin kontrol grubuna göre artmış olarak tespit edilmiştir (24). Özcan ve ark. SKH'li olgularda Hs CRP düzeylerini yüksek olarak tespit etmiş ve LT4 tedavisi sonrası belirgin bir düzelme tespit etmişlerdir (25). Buna karşın SKH'li olgularda Hs CRP değerlerinde anlamlı bir değişiklik tespit edilmemiş olan çalışmalarda mevcuttur (26).

2.5. Karotis İntima Media Kalınlığı

Ateroskleroz yukarıda da belirtildiği gibi kronik, multifaktöriyel ve genel olarak tüm arteriyel sistemi etkileyen bir hastalıktır (76). Çocukluk çağından başlayarak sessiz bir ilerleme gösterir. Klinik bulguları (Mİ veya inme) genellikle orta ve ileri yaşlarda ortaya çıkar. Bu nedenle, erken aterosklerotik değişikliklerin gösterilebilmesi, risk faktörlerinin azaltılabilmesi için çok önemlidir. Aterosklerotik hastalığın erken subklinik döneminde en önemli değişiklikler, tüm arteriyel sistemde görülen endotel disfonksiyonu ve İMK'nın artmadır. Bu erken dönem değişiklikler, iki boyutlu B-Mode ultrasonografi ile saptanabilmektedir (77). B-Mode ultrasonografi, noninvazif olması ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle ateroskleroza saptamada etkin bir yöntem olarak kullanılmaktadır.

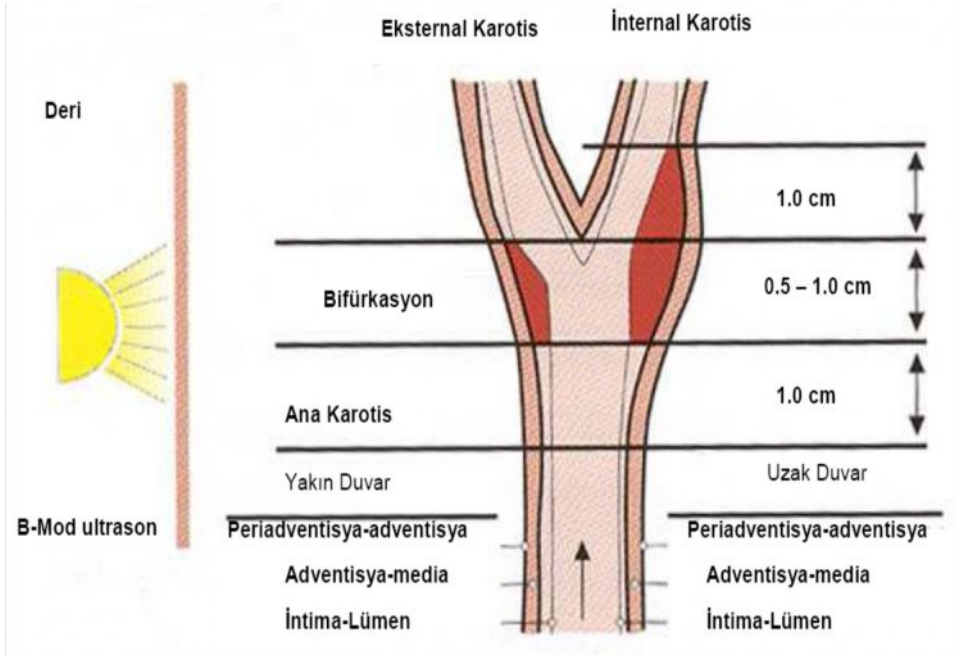
İMK ilk kez 1986 yılında Pignoli tarafından B-mod ultrason ile ölçülmüştür (78). 1990'lı yıllardan sonra karotis arterler yüzeysel yerleşimli olmaları, görüntülenmelerinin kolay olması, büyüklükleri ve hareketlerinin kısıtlı olmaları nedeniyle İMK ölçümünde en sık kullanılan damarlar olmuşlardır (79). O tarihten beri yapılan çeşitli çalışmaların sonucunda KİMK, ateroskleroza belirlemede yeni bir parametre olarak kullanılmaya başlanmıştır (80,81).

İMK'nın aterosklerotik hastalıkla ilişkisini göstermek amacıyla yapılmış üç büyük ölçekli çalışma vardır. Bunlardan birincisi Cardiovascular Health Study (CHS) çalışmasıdır. Bu çalışmada KVH hikayesi olmayan 65 yaş üzerindeki 4476 vaka ortalama 6,2 yıl izlenmiştir ve İMK arttıkça yıllık inme ve KAH insidansının arttığı tespit edilmiştir (82). İkinci çalışma Rotterdam çalışmasıdır ve bu çalışmada 55 yaş üzerindeki 8000 vaka ortalama

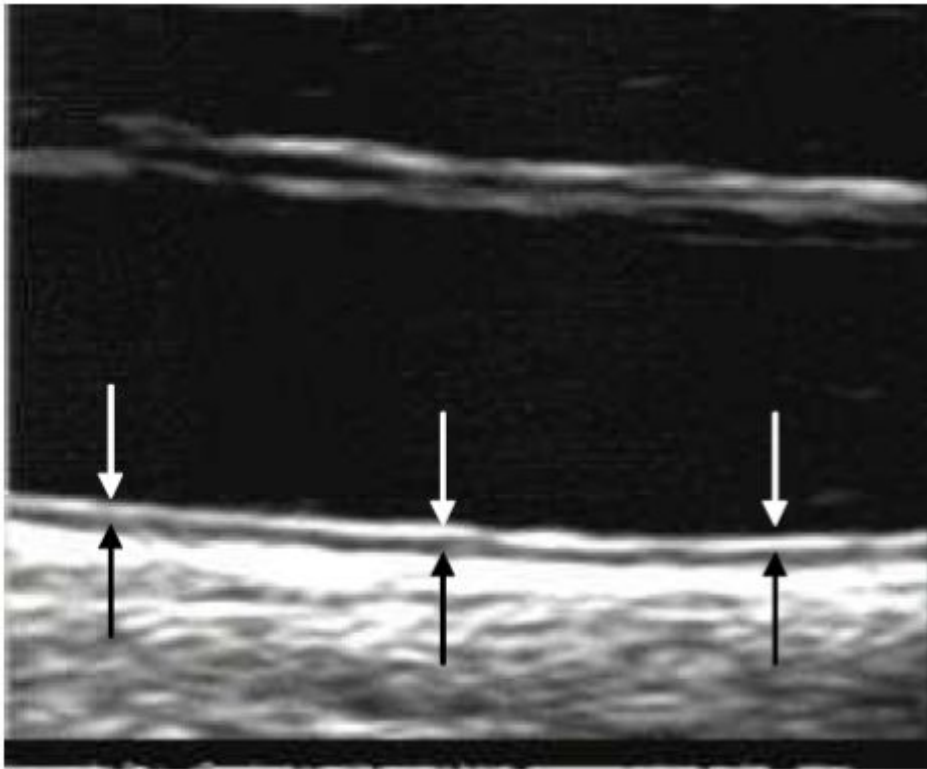
2,7 yıl takip edilmiştir. KİMK' da 0.163 mm'lik bir artışın, Mİ görülme riskinde 1.43 oranında bir artışa neden olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada KİMK, yaş, erkek cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), sistolik kan basıncı, HT, TK, DM arasında pozitif ilişki; HDK-K seviyeleri ile ters ilişki saptanmıştır (83). Üçüncü çalışma ise KİMT ile Mİ arasındaki ilişkinin değerlendirildiği Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) çalışmasıdır. Bu çalışmada bilinen inme ve KAH olmayan 45-64 yaş arasındaki 15792 kişi 6 ile 9 yıl arasında takip edilmiştir. İMK ölçümleri, ana karotis arter (AKA), internal karotis arter ve bifürkasyonun uzak duvarından yapılmıştır. Çalışma sonunda, KİMK ile KAH arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir. Mİ'nü belirlemede, ana karotis arter diğer bölgelere göre daha üstün bulunmuştur; ayrıca KİMK yaş, VKİ, sistolik ve diyastolik kan basıncı, sigara, LDL-K ile ilişkili bulunmuştur (84).

2. 5. 1. Karotis İntima Media Kalınlığı Ölçümü Nasıl ve Nerden Yapılmalı ?

İMK ölçümünün doğru yapılabilmesi için ultrasonografi ışınının ölçüm yapılacak olan yüzeye dik olarak gelmesi gerekir. Böylece damarın ön duvarı (transdusere yakın olan), lümen ve posterior duvarı (transduserden uzak olan) ayırt edilebilir. Her iki duvarda, sırası ile ekojenitesi yüksek, ekojenitesi zayıf ve ekojenitesi yüksek katmanlar ayırt edilebilir. İMK'nın ölçülmesinde ekojenitesi yüksek bölgelerin üst sınırlarının (öncül sınır) ölçülmesi tavsiye edilmektedir. Bu ölçüm yöntemine “*öncül sınır yöntemi*” denmektedir (Şekil-5) . Arka duvarda lümen ile intima geçişi, ilk ekojen bölgenin öncül sınırına denk gelmektedir. Bu duvarda ikinci ekojen bölgenin öncül sınırı ise media adventisya sınırına uymaktadır Arka duvarda İMK'nın ölçülmesinde sonografi ile histoloji arasında ön duvardan daha fazla uyum mevcuttur (79). Bu nedenle uzak duvar ölçümü tavsiye edilmektedir. Şekil-5'de ana karotis, bifürkasyon ve internal karotis arterde İMK ölçümü ve Şekil-6'da ise uzak duvar ana karotis arter (AKA) İMK ölçümü görülmektedir.



Şekil-5: Ana karotis, bifürkasyon ve internal karotis arterde İMK ölçümü



Şekil-6: Uzak duvar ana karotis arter intima-media kalınlığının ölçümü

KİMK'nın ultrason ile gösterilmesi intima ile mediayı birbirinden ayıramaz. İMK'nın artışı hem intima hem de media tabakasının kalınlaşması sonucunda olmaktadır (85). İMK

diyastolde lümen çapı en dar, İMK'nın en geniş olduğu yerden ölçülür. Sağlıklı bireylerde normal İMK 0.25-1.0 mm olarak kabul edilir. İMK yaşla ilişkilidir ve yıl başına 0.01-0.02 mm artış gösterir (86). KİMK progresyon hızında 0.02-0.05 mm/yıl artış anormal olarak kabul edilmektedir (87).

2. 5. 2. Klinik Hipotiroidi ve Subklinik Hipotiroidi ile Karotis İntima Media Kalınlığı Arasındaki İlişki:

Nagasaki ve ark. nin yaptığı 30 hipotiroidi hastasından oluşan bir çalışmada, kontrol grubuna göre İMT değerlerinin belirgin şekilde arttığı ve LT4 tedavisi sonrasında İMT'da gerileme olduğunu tespit edilmiştir (27).

Monzani ve ark. nin yaptığı başka bir çalışmada 45 SKH'li hasta, kontrol grubu ile karşılaştırılmış. İMT ve lipid profili açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmış ve tedavi sonrası SKH' li hastalarda İMT ve lipid profilinde düzelme saptanmıştır (28).

Yine Takashima ve ark. subklinik tiroid bozukluğu olan hastalarda yaptıkları çalışmada İMT ve lipid profili açısından kontrol grubuna göre fark saptamamışlardır (29).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3. 1. Hastalar ve Kontrol Grubu:

Bu çalışmaya 01.01.2009–30.07.2009 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Polikliniğine ayaktan müracaat eden, yapılan tetkikler sonucu KH ve SKH saptanan, daha önce tedavi almamış, yeni tanı konmuş 30 KH'li, 51 SKH'li kadın hasta dahil edildi. Çalışma grubuyla benzer yaş ve demografik özelliklere sahip 38 sağlıklı kadın kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Çalışma grubu primer hipotiroidi hastalarından oluşturuldu. TSH>4.0 µU/L ve serbest T4 düzeyleri normal (0,8–1,9 ng/dl) olan hastalar subklinik, düşük serbest T4 düzeyi olan hastalar ise klinik hipotiroidi grubuna dahil edildi.

Dışlama kriterleri: Santral hipotiroidisi ve tiroidektomiye bağlı hipotiroidisi olan hastalar çalışmaya alınmadı. Eşlik eden renal ve hepatik yetmezlik, KAH, DM, HT, kronik inflamatuvar hastalık, son 3 ay içerisinde LT4 tedavisi öyküsü, statin kullanımı, asetil salisilik asit kullanımı, hormon replasman tedavisi, pitüiter ve hipotalamik bozukluk dışlama kriterleri olarak belirlendi. Bu özelliklere sahip olan hastalar çalışmaya alınmadı.

3. 2. Ölçümler

3. 2. 1. Klinik ve Fizik Bakı

Çalışmaya katılma kriterlerini taşıyan hastaların ayrıntılı tıbbi öyküleri alındı ve sistemik fizik bakıları yapıldı. Tüm hastaların sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri yapıldı. Ağırlık ve boy ölçümleri yapılarak VKİ hesaplandı. Bel çevreleri kaydedildi. Kan basıncı ölçümleri, hasta muayene öncesi oturur pozisyonda en az 5 dakika dinlendikten sonra sağ brakial arterden standart Erka marka (Almanya) kol sfingomanometresi kullanılarak yapıldı. Vücut ağırlığı hastaların üzerinde hafif giyecekler varken, ayakkabısız olarak,

kalibrasyonu yapılmış hastane tartısında ölçüldü. Boy ölçümleri hasta ayakta, ayakkabısız olarak yapıldı. VKİ vücut ağırlığı boyun karesine bölünerek (kg/m²) hesaplandı. Çalışmaya alınan hastaların fizik bakıları, kan basıncı ölçümleri, boy, kilo ve bel çevresi ölçümleri aynı kişi tarafından yapıldı.

3. 2. 2. Biyokimyasal Parametrelerin Tayini

Tüm hastalardan 12 saatlik açlık sonrası sabah 08:00-08:30 arasında biyokimyasal tetkikler için brakial venden venöz kan örnekleri alındı. Pıhtılaşması için 30 dakika beklendikten sonra 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı.

Alınan örneklerden hastane biyokimya laboratuvarında TSH, FT4, FT3, TK, LDL-K, HDL-K, TG, vitamin B12 ve folik asit, Hs CRP ölçümleri yapıldı. Aynı örneklerden elde edilen serumlar homosistein çalışılmak üzere -20 °C'de saklandı.

- Serum TSH, FT4 ve FT3 düzeyleri kemilüminesans enzim immünoassay metodu ile Immulite 2000 hormon analiz cihazında (Immulite 2000, DPC Diagnostics, Los Angeles, CA, USA) ölçüldü.

Çalışmada kullanılan parametrelerin birim ve normal değerleri aşağıda belirtilmiştir.

TSH: 0,4-4 µIU/mL

FT4: 0,8-1,9 ng/dL

FT3: 1,8- 4,2 pg/mL

- Serum TG, TK ve HDL-K düzeyleri spektrofotometrik yöntemle Architect C 8000 klinik kimya analiz cihazında ölçüldü (Abbott Diagnostics, Japan) ve LDL-K düzeyleri Friedewald formülü ile hesaplandı.

Friedewald formülü: { LDL-K= TK- [HDL-K + (TG/5)] }

Çalışmada kullanılan parametrelerin birim ve normal değerleri aşağıda belirtilmiştir.

TK: 120-200 mg/dL

TG: 40-150 mg/dL

HDL-K: 40-60 mg/dL

LDL-K: 0-130 mg/dL

- Serum Hs CRP ve homosistein düzeyleri kemilüminesans enzim immünoassay metodu ile Immulite 1000 hormon analiz cihazında ölçüldü. (Immulite 1000, DPC Diagnostics, Los Angeles, CA, USA.)

Çalışmada kullanılan parametrelerin birim ve normal değerleri aşağıda belirtilmiştir.

Homosistein: 5-12 µmol/L

Hs CRP: 0-3 mg/L

3. 2. 3. Karotis İntima Media Kalınlığı Ölçümü

KİMK, B-Mod ultrasonografi ve dublex doppler incelemeleri (General Elektrik LOGİO3, Kore) 7,5-13,5 MHz'lik multifrekans lineer array prob ile yapıldı. Bütün ultrasonografi incelemeleri aynı kişi tarafından her bir bireyin yaklaşık olarak 15 dakika dinlenmesi sonrasında sessiz bir ortamda gerçekleştirildi. Karotis arter görüntüleme için önce hasta supin pozisyonda yatarken boynuna karşı tarafa doğru yaklaşık 20° açı verilerek boyun kaslarının gevşemesi sağlandı. Sağ ve sol AKA'nin 1 cm distalinden 3 farklı noktadan ölçüm yapıldı ve yalnızca arka (uzak) duvarı değerlendirildi ve İMK ölçümleri yapıldı. Her iki ölçümün ortalaması alınarak ortalama KİMK olarak kaydedildi.

3. 3. İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada istatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 11.5 paket programı ile yapıldı ve p anlamlılık seviyesi < 0.05 olarak kabul edildi. Elde edilen verilere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama±SD ve sayı ve % olarak tablo halinde verilmiştir. Sürekli ölçümler bakımından 3 grubun karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi ve farklı grupların belirlenmesinde Tukey Post Hoc testi kullanılmıştır. Kategorik ölçümler bakımından bu grupların karşılaştırılmasında ise Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Ayrıca ortalama İMK değerlerini etkileyen risk faktörlerinin incelenmesinde her grupta ayrı ayrı doğrusal regresyon analizi yapılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya 51'i SKH'li, 30'u KH'li ve 38'i sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 119 kadın hasta dahil edildi. SKH grubunda yaş ortalaması 34.21 ± 8.77 , KH grubunda 36.83 ± 9.80 , kontrol grubunda ise 38.13 ± 8.2 'idi. VKİ ise SKH, KH ve kontrol grubunda sırasıyla 26.46 ± 4.81 , 27.15 ± 4.61 ve 25.67 ± 4.41 olarak hesaplandı. SKH grubunda 9, KH grubunda 5, kontrol grubunda ise 9 kişi sigara kullanmaktaydı. Gruplar arasında yaş, sigara kullanımı, sigara paket/yıl, bel çevresi, VKİ ve diyastolik kan basıncı değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). Tablo-3'te SKH, KH ve kontrol gruplarının demografik ve klinik özelliklerine ait veriler mevcuttur.

Tablo-3: Subklinik hipotiroidi, klinik hipotiroidi ve kontrol gruplarının demografik ve klinik özellikleri

	SKH (n: 51)	KH (n: 30)	Kontrol (n: 38)	p
Yaş (yıl)	34.21 ± 8.77	36.83 ± 9.80	38.13 ± 8.2	0.110
VKİ (kg/m ²)	26.46 ± 4.81	27.15 ± 4.61	25.67 ± 4.41	0.425
Bel çevresi (cm)	83.90 ± 13.93	83.76 ± 9.75	78.81 ± 12.02	0.123
Sistolik kan basıncı (mm/Hg)	114.13 ± 11.32	110.83 ± 9.19	108.68 ± 9.63	0.046
Diyastolik kan basıncı (mm/Hg)	75.64 ± 8.15	72.66 ± 6.26	73.28 ± 7.99	0.175
Sigara kullanan hasta sayısı (%)	9 (%17.6)	5 (%16.7)	5 (%13.2)	0.843
Sigara Paket/yıl	1.73 ± 5.85	1.95 ± 6.32	0.78 ± 2.25	0.589

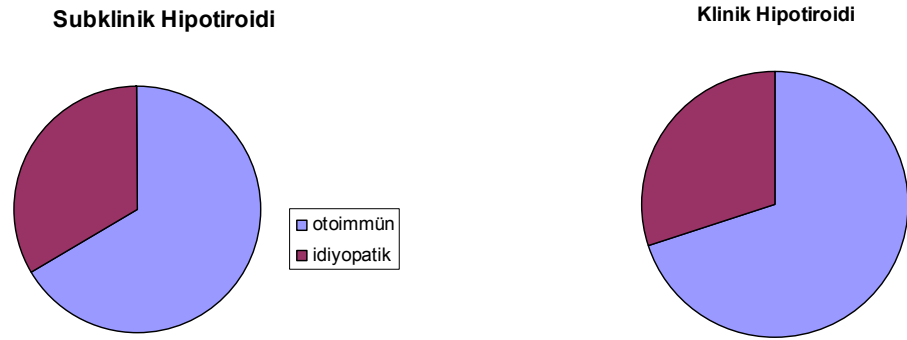
Etiyolojide, SKH grubunda 33 hastada otoimmün tiroid hastalığı mevcuttu. Bu grupta 18 hastada etiyoloji belirlenemedi ve bu hastalar idiyopatik olarak değerlendirildi. KH grubunda ise 21 hastada otoimmün tiroid hastalığı saptandı, 9 hasta ise idiyopatik olarak

değerlendirildi. (Tablo-4). Çalışmaya santral hipotiroidili ve tiroidektomiye bağlı hipotiroidisi olan hastalar alınmadı. Grafik-1’de etiyolojik faktörlerinin dağılımı görülmektedir.

Tablo-4: Klinik Hipotiroidili ve Subklinik Hipotiroidili hastalarda etiyoloji

	SKH (n: 51)	KH (n: 30)
Otoimmün (%)	%64.7	%70
İdiyopatik (%)	%32.6	%30

Grafik-1: Etiyolojik faktörlerinin dağılımı



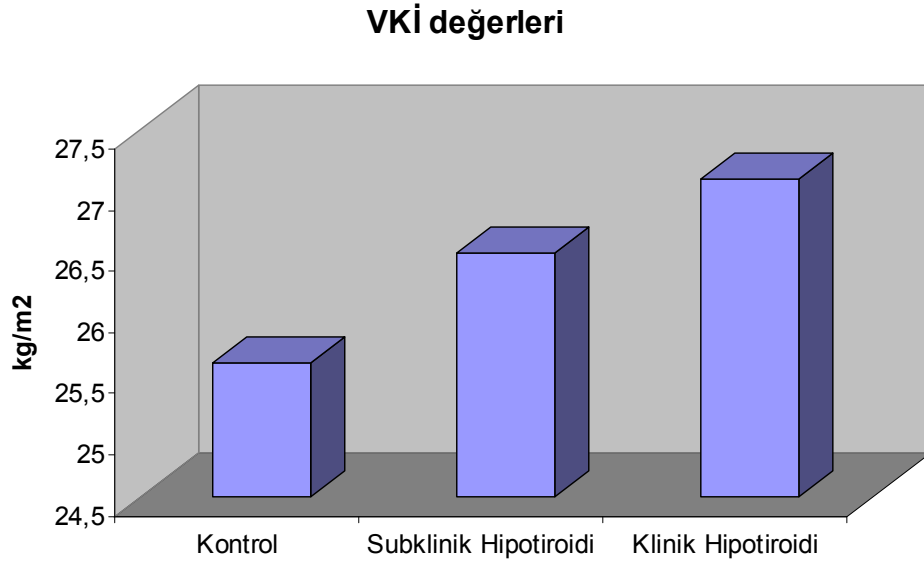
Grupların FT3, FT4 ve TSH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p < 0.001$). Benzer şekilde grupların homosistein ve Hs CRP değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. Grupların TG, TK, HDL-K, LDL-K, Hs CRP, vitamin B12 ve folat değerleri arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p > 0.05$). SKH, KH ve kontrol gruplarının laboratuvar ölçüm değerlerine ait veriler Tablo-5’de verilmiştir.

Tablo-5: Subklinik hipotiroidi, klinik hipotiroidi ve kontrol gruplarının laboratuvar ölçüm değerleri

	SKH (n: 51)	KH (n: 30)	Kontrol (n: 38)	P
TSH (μIU/L)	6.90 \pm 2.89	33.46 \pm 27.56	1.52 \pm 0.72	< 0.001
FT3	3.11 \pm 0.49	2.13 \pm 0.66	3.25 \pm 0.53	< 0.001
FT4	1.13 \pm 0.19	0.60 \pm 0.22	1.28 \pm 0.15	< 0.001
TG (mg/dL)	120.76 \pm 58.53	144.50 \pm 75.49	113.71 \pm 58.31	0.121
TK (mg/dL)	176.82 \pm 38.19	186.83 \pm 50.09	183.28 \pm 25.74	0.493
HDL-K (mg/dL)	51.72 \pm 13.48	51.50 \pm 16.45	50.68 \pm 12.13	0.938
LDL-K (mg/dL)	100.83 \pm 32.78	111.66 \pm 49.63	108.98 \pm 24.73	0.355
Homosistein (μmol/L)	8.65 \pm 2.64	8.45 \pm 2.81	6.40 \pm 1.70	< 0.001
Hs CRP (mg/dL)	2.30 \pm 2.42	3.0 \pm 2.77	1.68 \pm 2.28	0.011
Vitamin B12 (pg/mL)	300.67 \pm 100	330.40 \pm 130.64	328.57 \pm 120.08	0.479
Folat (ng/mL)	8.76 \pm 3.82	8.97 \pm 3.58	8.07 \pm 3.63	0.563

SKH, KH ve kontrol grupları VKİ açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p:0.425). KH grubunda diğer gruplara göre VKİ daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Grafik-2’de gruplar arası VKİ ölçümlerinin değerleri görülmektedir.

Grafik-2 : Gruplar arası vücut kitle indeksi değerleri



Hastalar VKİ değerlerine göre, VKİ <25 olanlar normal kilolu, VKİ 25-30 olanlar fazla kilolu ve VKİ >30 obez olarak gruplara ayrıldı. Grupların arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. SKH'li hastaların % 56.9'u, KH'li hastaların %60'ı, kontrol grubunun %52.7'sinde VKİ >25'in üzerindeydi. Kontrol grubuna göre SKH ve KH'li hastalarda, fazla kilolu ve obez hastaların sayısının daha fazla olduğu görüldü. Tablo-6'da VKİ gruplarının dağılımı görülmektedir.

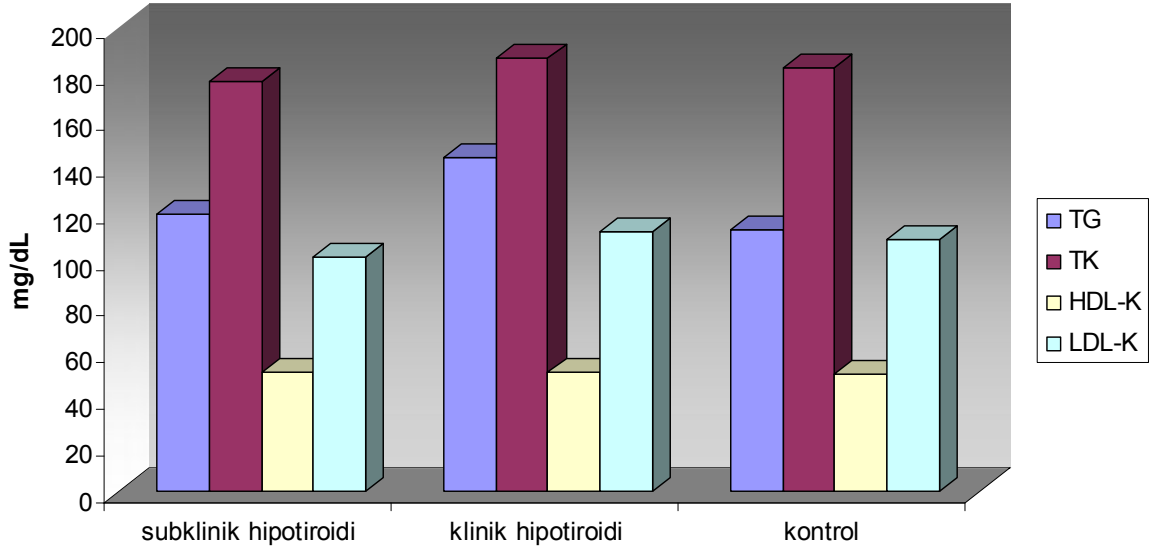
Tablo-6: Vücut kitle indeksi gruplarının dağılımı

VKİ	SKH (n: 51)	KH (n: 30)	Kontrol (n: 38)
< 25	22 (% 43.1)	12 (% 40)	18 (% 47.4)
25-30	15 (%29.4)	9 (% 30)	12 (% 31.6)
>30	14 (%27.5)	9 (% 30)	8 (% 21.1)

Lipid değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte ($p>0.05$), TG değerleri KH grubunda, SKH ve kontrol grubuna göre daha yüksek

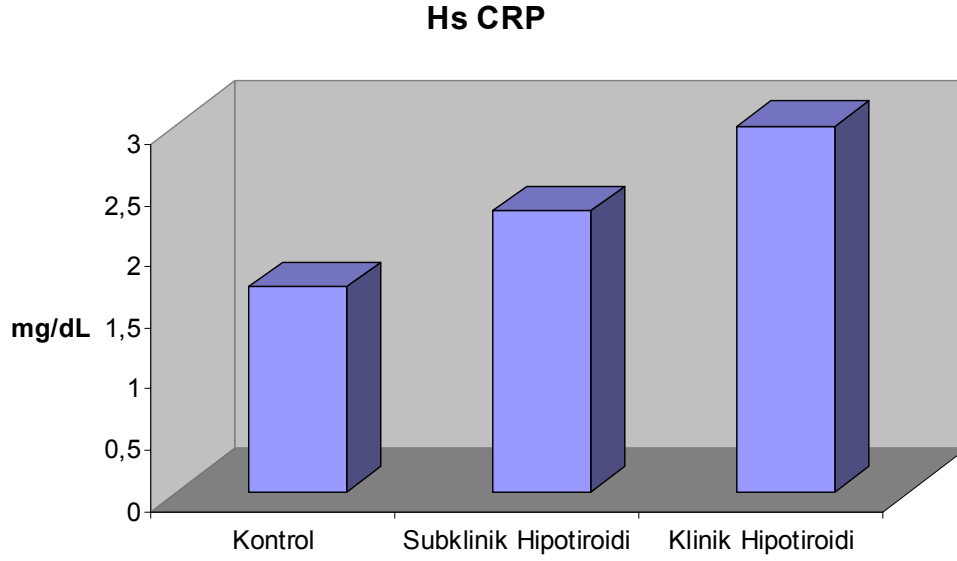
saptandı. TK, KH grubunda SKH grubundan daha yüksekti. HDL-K, SKH grubunda daha yüksekken LDL-K, KH grubunda daha yüksek olarak bulundu (Grafik-3).

Grafik-3: Gruplar arasında lipid değerlerinin dağılımı.



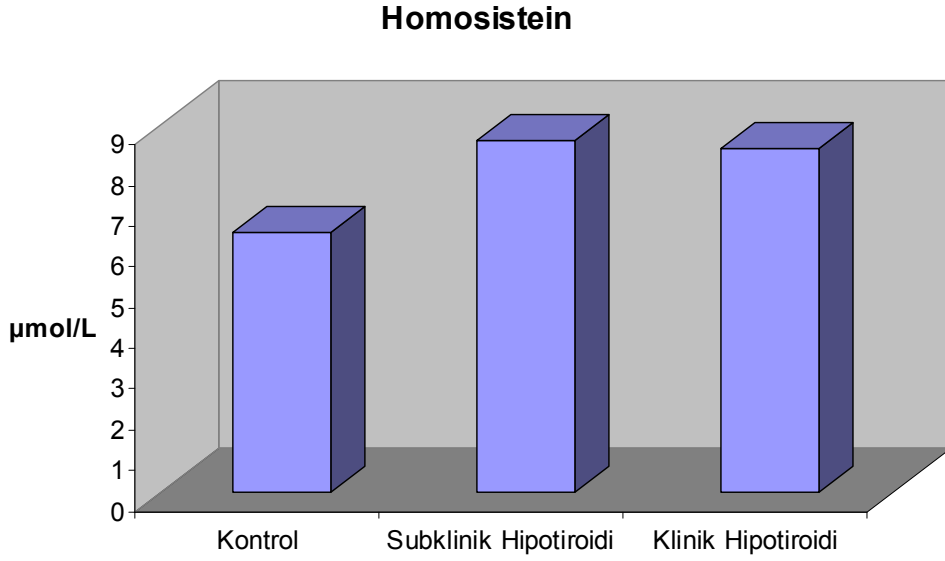
Hastaların Hs CRP değerleri SKH grubunda 2.30 ± 2.42 mg/dL, KH grubunda 3.0 ± 2.77 mg/dL, kontrol grubunda ise 1.68 ± 2.28 mg/dL idi. Gruplar arasında Hs CRP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p:0.011$). KH grubunda, Hs CRP değeri SKH ve kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı. Grafik-4'de gruplar arasındaki ortalama Hs CRP değerleri görülmektedir.

Grafik-4: Gruplar arasındaki ortalama Hs CRP değerleri



Gruplar arasında homosistein değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.001$). SKH grubunda ortalama homosistein değeri 8.65 ± 2.64 $\mu\text{mol/L}$, KH grubunda 8.45 ± 2.81 $\mu\text{mol/L}$ ve kontrol grubunda 6.40 ± 1.70 $\mu\text{mol/L}$ olarak saptandı. SKH grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, SKH grubunda homosistein değerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı ($p<0.001$). Benzer şekilde KH grubunda da kontrol grubuna göre homosistein değeri anlamlı şekilde yüksekti ($p:0.002$). Fakat KH grubu ile SKH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p:0.935$) (Grafik 5).

Grafik 5: Gruplar arası homosistein değerleri



Hastaların gruplara göre sağ KİMK değerleri, SKH grubunda 0.576 ± 0.091 mm, KH grubunda 0.552 ± 0.085 mm, kontrol grubunda 0.440 ± 0.049 mm, sol KİMK değerleri ise sırasıyla 0.580 ± 0.098 mm, 0.585 ± 0.095 mm, 0.445 ± 0.046 mm olarak bulundu. Gruplara göre ortalama KİMK'ları ise SKH grubunda 0.578 ± 0.089 mm, KH grubunda 0.567 ± 0.084 mm, kontrol grubunda 0.443 ± 0.043 mm olarak bulundu (Tablo-7).

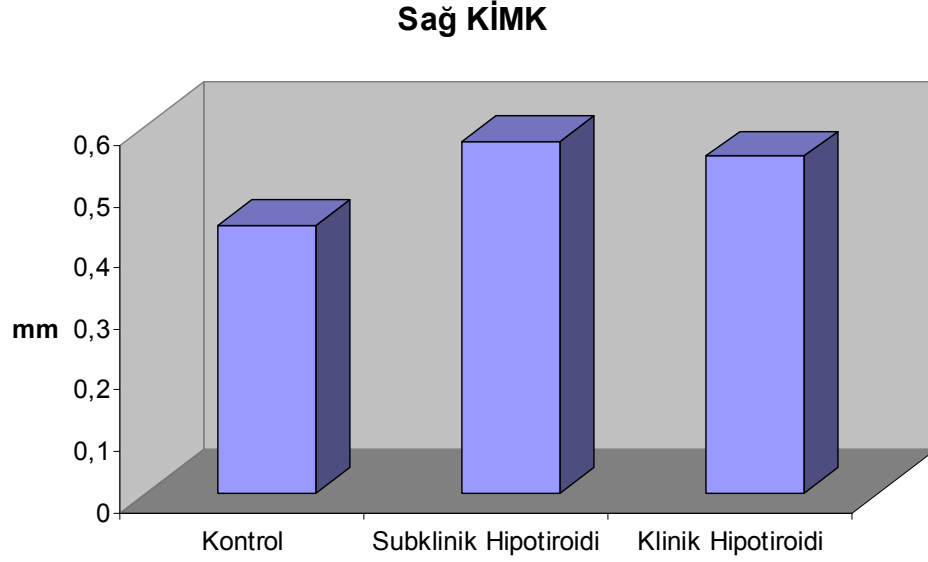
Tablo-7: Subklinik hipotiroidi, klinik hipotiroidi ve kontrol gruplarının karotis intima media kalınlığı değerleri

	SKH (n: 51)	KH (n: 30)	Kontrol (n: 38)	P
Sağ KİMK (mm)	0.576 ± 0.091	0.552 ± 0.085	0.440 ± 0.049	< 0.001
Sol KİMK (mm)	0.580 ± 0.098	0.585 ± 0.095	0.445 ± 0.046	< 0.001
Ortalama KİMK (mm)	0.578 ± 0.089	0.567 ± 0.084	0.443 ± 0.043	< 0.001

Gruplar sağ KİMK değerleri açısından karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre hem SKH hem de KH grubunda sağ KİMK değerleri istatistiksel olarak anlamlı Şekilde yüksek bulundu ($p<0.001$). SKH grubu ile KH grubu arasında, sağ KİMK değeri açısından

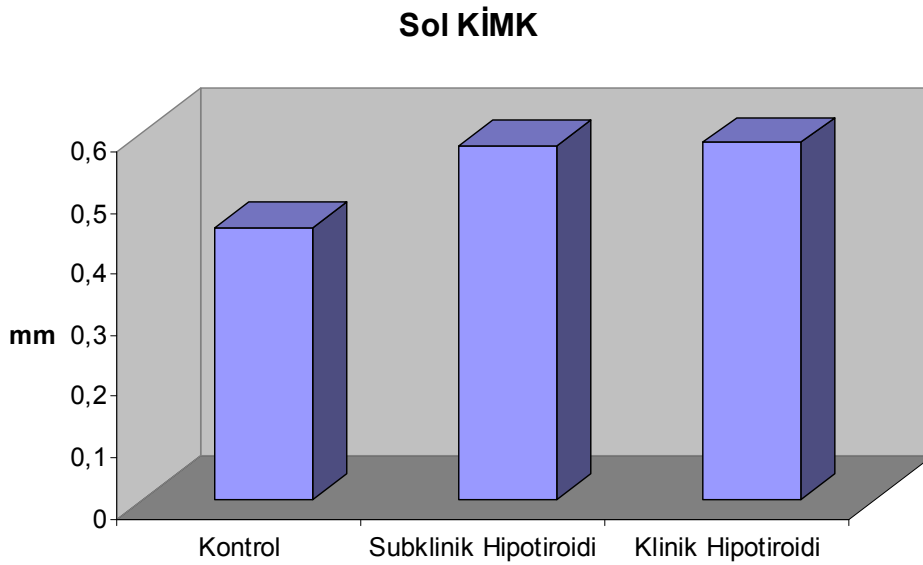
istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p:0.396$). Grafik-6'da gruplar arasındaki sağ KİMK değerleri görülmektedir.

Grafik-6: Gruplar arası sağ karotis intima media kalınlığı değerleri



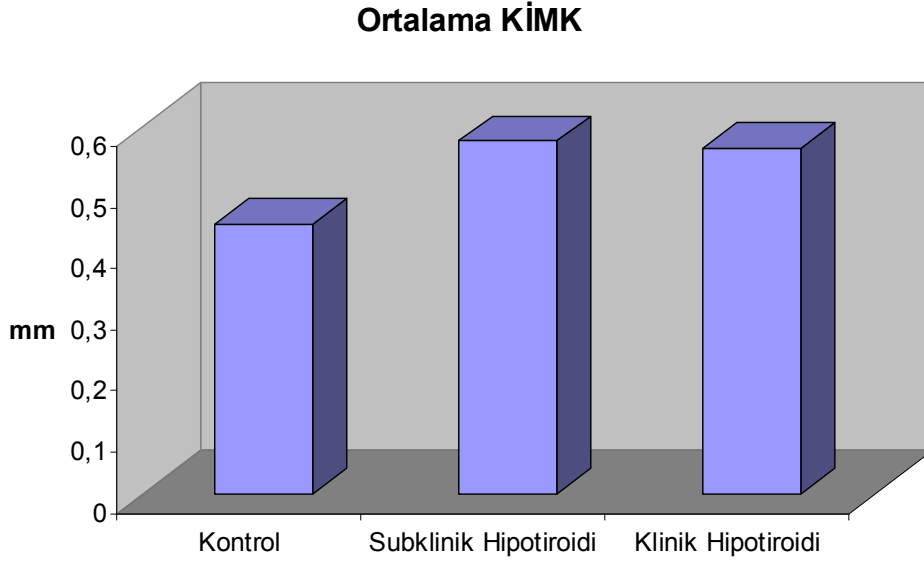
Gruplar sol KİMK değerleri açısından karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre hem SKH hem de KH grubunda sol KİMK değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0.001$). SKH grubu ile KH grubu arasında sol KİMK değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p:0.959$). Grafik-7'de gruplar arasındaki sol KİMK değerleri görülmektedir.

Grafik-7: Gruplar arası sol karotis intima media kalınlığı değerleri



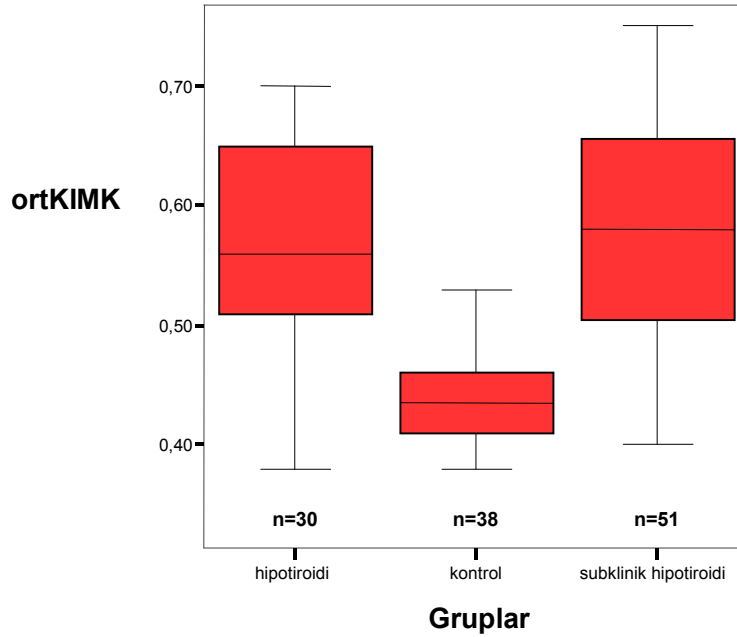
Ortalama KİMK değerleri, açısından kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hem SKH hem de KH grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0.001$). SKH ve KH grupları arasında ortalama KİMK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p: 0.828$). Grafik-8’de gruplar arası ortalama KİMK değerleri görülmektedir.

Grafik-8: Gruplar arası ortalama karotis intima media kalınlığı değerleri



Ortalama KİMK’ nin gruplar arasındaki dağılımı Grafik-9’da görülmektedir.

Grafik-9: Ortalama karotis intima media kalınlığının gruplar arasındaki dağılımı

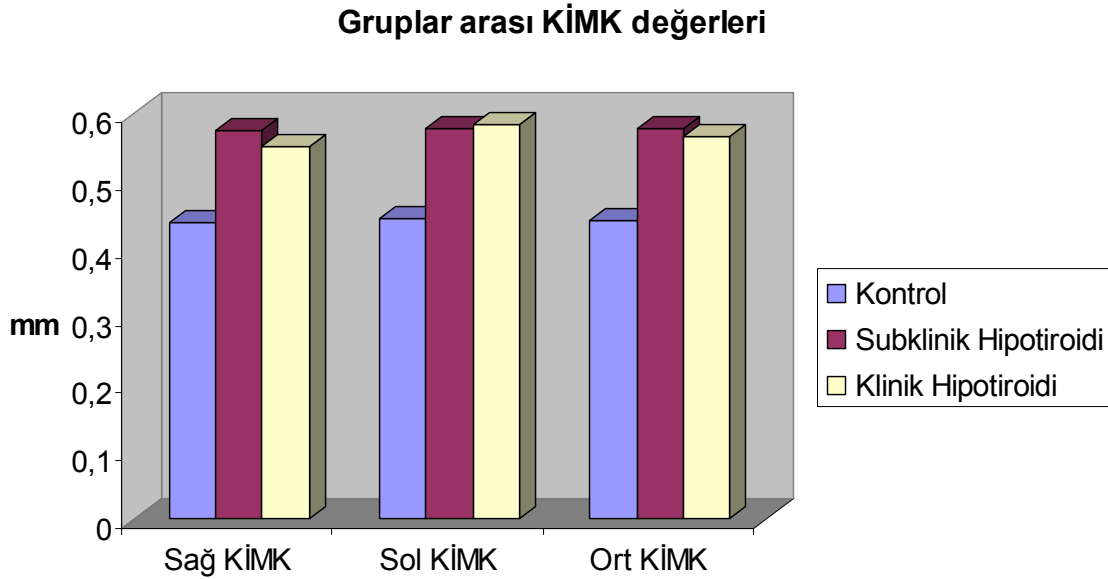


Gruplar kendi aralarında KİMK açısından karşılaştırıldığında hem sağ KİMK, hem sol KİMK, hem de ortalama KİMK'nın kontrol grubuna göre SKH ve KH gruplarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu fakat SKH ve KH grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı (Tablo-8) (Grafik-10).

Tablo-8: Gruplar arası ortalama karotis intima media kalınlığı ölçümlerinin sonuçlarının karşılaştırılması (p değerleri)

	Kontrol - SKH	Kontrol - KH	SKH – KH
Sağ KİMK	< 0.001	< 0.001	0.396
Sol KİMK	< 0.001	< 0.001	0,959
Ortalama KİMK	< 0.001	< 0.001	0,828

Grafik-10: Gruplar arası karotis intima media kalınlığı değerlerinin karşılaştırılması



SKH ve KH'li hastalar TSH 4.0-10 arasında, 10-20 arasında ve 20'nin üzerinde olanlar şeklinde 3 gruba ayrıldı. SKH' li hastaların %88.2'sinin TSH seviyesi 4-10 μ IU/L arasında yer almaktaydı. KH'li hastaların %46.7'sinin TSH' sı 20 μ IU/L'nin üzerindedi. Tablo-9'da TSH gruplarına göre SKH ve KH'li hastaların sayısı ve yüzdeleri görülmektedir.

Tablo-9: TSH gruplarına göre subklinik ve klinik hipotiroidili hastaların sayı ve yüzdeleri.

	TSH grupları		
	4.0 - 10	10 - 20	>20
SKH (n: 51)	45 (%88.2)	5 (%9.8)	1 (%2)
KH (n: 30)	8 (%26.7)	8 (%26.7)	14 (%46,7)

SKH ve KH'li hastalarda, TSH grupları ile ortalama KİMK karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Hastaların gruplara göre sağ, sol ve ortalama KİMK değerleri Tablo-10'da verilmiştir.

Tablo-10: TSH gruplarına göre karotis intima media kalınlığı değerleri

	TSH	TSH	TSH	P
	4.0 - 10	10 - 20	>20	
Sağ KİMK (mm)	0.572±0.086	0.535±0.096	0.578±0.091	0.360
Sol KİMK (mm)	0.570±0.095	0.583±0.100	0.621±0.093	0.200
Ortalama KİMK (mm)	0.570±0.086	0.558±0.095	0.597±0.084	0.466

KİMK'nı etkileyen faktörlerin korelasyon analizi yapıldığında artan yaş, bel çevresi, VKİ, sistolik ve diyastolik kan basıncı ile ortalama KİMK arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü. Ayrıca serum TSH, TG ve homosistein değerlerindeki artış ile ortalama KİMK arasında pozitif korelasyon saptandı. Serum FT3 ve FT4 değerleri ile KİMK arasında negatif korelasyon bulundu. Tablo-11'de ortalama KİMK'daki artışı ile korelasyon gösteren parametreler (korelasyon ve istatistiksel anlamlılıkları) görülmektedir.

Tablo-11: Ortalama karotis intima media kalınlığıdaki artışı ile korelasyon gösteren parametreler (korelasyon ve istatistiksel anlamlılıkları).

	Korelasyon katsayısı (r)	İstatistiksel anlam (p)
Yaş	0.330	<0.001
Bel çevresi	0.317	<0.001
VKİ	0.226	0.013
Sistolik TA	0.308	0.001
Diyastolik TA	0.265	0.004
TSH	0.316	<0.001
FT3	-0.303	0.001
FT4	0.297	0.001
TG	0.268	0.003
Homosistein	0.379	<0.001

Gruplar için ayrı ayrı yapılan multiple lineer regresyon testi sonucunda yaşın, KH ve SKH grubunda KİMK için bağımsız birer prediktör olduğu görülmüştür. SKH grubunda yaş ile KİMK arasında pozitif korelasyon olduğu (β :0.511; std hata:0,002; p:0.007) tespit edildi. KH grubunda da yaş ile KİMK arasında pozitif korelasyon olduğu (β :0.663; std hata:0,002; p:0.002) tespit edildi.

Tablo 12: Gruplar için ayrı ayrı multiple lineer regresyon analizi

Prediktörler	Subklinik hipotiroidi			Klinik hipotiroidi			Kontrol		
	β	SE	p	β	SE	p	β	SE	p
Yaş	0.511	0.002	0.007*	0.663	0.002	0.002*	0.264	0.001	0.290
VKİ	-0.195	0.006	0.465	-0.165	0.004	0.507	0.671	0.004	0.108
Bel çevresi	0.217	0.002	0.526	0.143	0.002	0.468	-0.476	0.001	0.219
Sistolik KB	-0.072	0.002	0.754	0.472	0.002	0.094	0.284	0.001	0.372
Diastolik KB	0.250	0.002	0.256	0.345	0.004	0.246	0.066	0.002	0.836
TSH	0.105	0.004	0.443	0.328	0.001	0.261	-0.032	0.011	0.860
FT3	-0.185	0.026	0.211	-0.225	0.029	0.342	0.388	0.022	0.151
FT4	-0.134	0.063	0.330	0.001	0.097	0.997	0.004	0.060	0.986
TG	-0.069	0.000	0.708	0.191	0.000	0.326	0.281	0.001	0.769
TK	0.249	0.005	0.132	0.254	0.001	0.443	0.145	0.003	0.940
HDL-K	-0.015	0.001	0.916	-0.216	0.001	0.464	0.135	0.003	0.882
LDL-K	0.049	0.000	0.756	-0.204	0.001	0.572	-0.466	0.003	0.804
Homosistein	0.078	0.004	0.547	-0.091	0.006	0.642	0.137	0.007	0.623
Hs CRP	-0.145	0.006	0.370	-0.063	0.007	0.786	-0.262	0.004	0.201

β : Kısmi korelasyon katsayısı; SE: Standart hata

Düzeltilmiş R², gruplar için sırasıyla subklinik hipotiroidi grubunda 0.248, klinik hipotiroidi grubunda 0.557, kontrol grubunda 0.297'dir.

5.TARTIŞMA

Literatürde KH ile KVH arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma yapılmıştır (17-19,88). Otopsi ve epidemiyolojik çalışmalar tiroid hormon eksikliğinin ateroskleroz için artmış bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Bu durum özellikle LDL-K' ün arttığı hiperkolesterolemi ile açıklanmaktadır (72,89). Bununla birlikte endotel disfonksiyonu, hiperkoagulabilite, diyastolik HT, artmış CRP düzeyleri gibi risk faktörlerinin KVH riskini arttırabileceği üzerinde durulmaktadır (72,90). Fakat artmış kardiyovasküler riskin mekanizması henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Ateroskleroz gelişiminde bağımsız risk faktörü olarak rol aldıkları bilinen homosistein ve Hs CRP'nin KH ve SKH'de arttığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte değişmediğini gösteren çalışmalarda bulunmaktadır (23,24,91-93).

Bizde çalışmamızda benzer yaş ve demografik özelliklere sahip yeni tanı almış, tedavi görmemiş KH ve SKH'li kadın hastalar ile sağlıklı kontrol grubunu KİMK açısından karşılaştırdık.

Sağ, sol ve ortalama KİMK'nın hem SKH hem de KH grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış olduğunu, bununla birlikte KH ve SKH grupları arasında KİMK açısından anlamlı fark olmadığını saptadık.

Kim ve ark. yaptığı çalışmada yeni tanı konulmuş 36 SKH'li ve 40 KH'li hasta, kontrol grubu ile karşılaştırılmış (94). Kontrol grubuna göre hem KH'li hem de SKH'li hastalarda KİMK'nın belirgin olarak arttığı bulunmuştur. Bu hastalarda tiroid replasman tedavisi ile KİMK'nın ve lipid parametrelerinin azaldığı tespit edilmiş ve KİMK'ndaki azalmanın lipid parametrelerindeki düşmeye bağlı olduğu düşünülmüştür. Duman ve ark. 44 yeni tanı konmuş SKH'li hasta ile 20 sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırmışlar. Kontrol grubuna göre SKH grubunda serum TK, LDL-K değerlerinin yüksek ve KİMK'nın belirgin olarak artmış olduğunu bulmuşlar. SKH grubunu LT4 ve simvastatin tedavisine randomize etmişler. Sekiz ay sonunda simvastatin grubunda KİMK'da ve lipid parametrelerinde anlamlı düşme saptanmasına rağmen LT4 verilen grupta sadece KİMK'da belirgin düzelme olmuştur,

lipid parametrelerinden bağımsız olarak KİMK'nın azaldığı tespit edilmiştir (30). Monzani ve ark. 45 SKH'li hasta ile 32 sağlıklı kontrolü KİMK açısından karşılaştırmışlar ve SKH grubunda KİMK'nın kontrol grubundan yüksek olduğunu ve ötiroidizm elde edildikten altı ay sonra KİMK'nın azaldığını göstermişler. SKH grubunda tedavi öncesinde LDL-K, TK ve TG düzeylerinin kontrol vakalarına göre daha yüksek olduğu ve bu bulgunun SKH grubunda KİMK'nı arttırdığı ve ötiroidizm elde edildikten sonra lipid düzeyleri normale dönmesiyle KİMK' da azalma olduğunu vurgulamışlardır (28). Nagasaki ve ark.'nın yaptığı çalışmada 35 KH ve 35 kontrol vakası çalışmaya alınmış ve KH'li olgularda KİMK artmış olarak tespit edilmiştir. KH'li olgularda LT4 tedavisi sonrası 35 hastanın 34'ünde KİMK azalma tespit edilmiş ve kontrol vakalarına benzer bulunmuştur (27). Almeida ve ark. 30 SKH'li hastayı 27 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmışlar ve gruplar arasında hem lipid parametreleri hem de KİMK açısından anlamlı farklılık bulamamışlardır (31). Takashima ve ark. 3607 kişinin tarandığı Suita çalışmasında 454 subklinik tiroid fonksiyon bozukluğu (377 SKH, 77 subklinik hipertiroidi) olan hasta ile ötiroid kontrol grubu karşılaştırılmış ve KİMK arasında fark bulunmamıştır (29).

Bizim çalışmamızda lipid parametreleri açısından kontrol grubu ile SKH ve KH arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bununla birlikte KİMK'nın kontrol grubuna göre SKH ve KH grubunda anlamlı şekilde artmış olarak saptanması, TSH değerinin KİMK'nı lipid parametrelerinden daha fazla etkilediğini düşündürmektedir. KH ve SKH gruplarında olduğu gibi TSH grupları arasında da KİMK artışı açısından fark olmaması TSH'nin normalin üzerine çıkmasıyla aterosklerozun başladığını ve KİMK'nın arttığını düşündürmektedir.

Baldassarre ve ark. KİMK'nı etkileyen faktörleri araştırmışlardır. Araştırmalarında cinsiyet, yaş, sistolik kan basıncı, TK, TG düzeylerinin pozitif belirleyiciler, HDL-K düzeylerinin negatif belirleyeci olduğu bulunmuştur (95). Nagaski ve ark. KİMK'nı hipotiroidi ve kontrol grubunda en önemli predikte eden parametrenin yaş olduğunu tespit etmişlerdir (27). Bizim çalışmamızda da yapılan multipl lineer regresyon analizinde SKH ve KH grubunda KİMK'nı en önemli predikte eden değer yaş olarak bulunmuştur.

Dolaşımdaki inflamatuvar belirteçler ile kardiyovasküler olaylar arasında güçlü bir ilişki vardır. Bu ilişki normal lipoprotein profili olan kişilerde bile gösterilmiştir. SKH'de bu serum belirteçlerinin etkisi daha az bilinmektedir. CRP ve Hs CRP değerleri kadınlarda KVH göstermede, serum lipid değerlerinden ve metabolik sendromun özelliklerinden bile daha

prognostik bir öneme sahiptir (96). Yapılan birçok çalışmada Hs CRP'nin aterosklerotik sürecin belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (97).

Bizim çalışmamızda hem SKH'li hem de KH'li hastalarda kontrol grubuna göre Hs CRP değerlerinde artış olduğunu tespit ettik. Bununla birlikte SKH grubuyla KH grubu arasında Hs CRP arasında istatistiksel olarak fark yoktu.

Hueston ve ark. bilinen tiroid fonksiyon bozukluğu olmayan 1608 kişiyi taramışlar, 57 SKH'li hasta ile 1551 ötiroid hastayı kardiyovasküler risk faktörleri açısından değerlendirmişler ve gruplar arasında Hs CRP ve homosistein değerleri açısından fark saptamamışlardır. KH'ye ilerleme riski daha fazla olan ve kardiyak etkilerin daha fazla görüldüğü TSH değeri >10 olan hastalar ile TSH değeri 4.5-10 arasında olan ve ötiroid grupla Hs CRP ve homosistein değerleri fark saptamamışlardır (26). Bununla birlikte Tuzcu ve ark. SKH'li hastalarda kontrol grubuna göre Hs CRP düzeyinin arttığını ve bunun açlık insülini ile korele olduğunu saptamışlardır (24). Bell ve ark.'nın yaptığı çalışmada 18-75 yaş arası 1423 sağlıklı bayan hastada yaşam kalitesi, tiroid fonksiyon bozukluğu ve kardiyovasküler risk faktörleri incelenmiş, 8 KH'li ve 80 SKH'li hasta 1252 ötiroid hasta ile lipid parametreleri ve Hs CRP açısından karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Böylece SKH'li kadın hastalarda kardiyovasküler riskin serum belirteçlerinin artmadığını saptamışlardır (96).

Bizim çalışmamızda kontrol grubu ile KH ve SKH grupları arasında Hs CRP değerleri açısından anlamlı fark saptandı. Bu durum KH ve SKH'de KVH için artmış risk olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte KH ve SKH grupları arasında Hs CRP değerleri açısından fark olmaması lipid değerlerinden bağımsız olarak her iki hastalık grubunun da benzer kardiyovasküler riske sahip olduklarını düşündürmektedir.

Yüksek homosistein seviyeleri endotel hücreleri, trombositler ve düz kas hücrelerini etkileyerek protrombotik ve aterojenik zemin oluştururlar (98). Homosistein değerinin 15 µmol/L'nin üzerinde olmasının KAH için bağımsız risk faktörü olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (99). Physicians Health Study çalışmasında homosistein düzeyi bu değer üzerinde bulunanlarda Mİ geçirme riskinin 3.4 kat arttığı tespit edilmiştir (100).

Çalışmamızda SKH ve KH'li hastalarda kontrol grubuna göre homosistein değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu. SKH ile KH arasında homosistein değerleri açısından fark yoktu. Deicher ve ark yeni tanı konulmuş 37 SKH'li hastada kontrol grubuna göre homosistein düzeyleri arasında fark olmadığını ve levotiroksin tedavisi ile homosistein

düzeylerinde değişiklik olmadığını göstermişlerdir (23). Luboshitzky ve ark. 54 SKH'li bayan ile 34 sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırmışlar ve kontrol grubu ile SKH grubu arasında lipid değerleri ve homosistein değerleri arasında fark saptamamışlardır (22). Özüğuz ve ark.'nın 55 SKH'li hastada yaptığı çalışmada kontrol grubuna göre LDL-K, TC, TG, LDL-K/HDL-K oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken homosistein seviyeleri arasında fark saptanmamıştır (101).

Bizim çalışmamızda kontrol grubu ile KH ve SKH grupları arasında homosistein değerleri açısından anlamlı fark saptandı. Bu durum KH ve SKH'de KVVH için artmış risk olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte KH ve SKH grupları arasında homosistein değerleri açısından fark olmaması benzer kardiyovasküler riske sahip olduklarını düşündürmektedir.

KH, HT için bir risk faktörüdür (75). Yapılan bazı çalışmalarda SKH'li hastalarda da HT riskinin arttığı gösterilmiştir (22,102). KH'de olduğu gibi SKH'de de sistemik hipertansiyona neden olan başlıca mekanizmalar periferel vasküler rezistansta artış, arteryel sertleşme ve endotel disfonksiyonudur (75). Bizim çalışmamızda kontrol grubu ile KH grubu arasında sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri arasında fark saptanmazken SKH ile kontrol grubu arasında sistolik kan basıncı değerleri arasında anlamlı fark saptandı. KH grubu ile kontrol grubu arasında sistolik ve diyastolik tansiyon değerleri arasında fark olmaması hasta sayısının yetersiz olmasından kaynaklanabilir. Bununla birlikte SKH ile kontrol grubu arasında sistolik kan basıncı açısından fark olması yukarıda belirtilen faktörlere ek olarak hipotiroidili olgularda noradrenalin düzeylerinin artması ve iskelet kasındaki vazodilatasyona neden olan β adrenerjik reseptörlerin azalmasına bağlı olabilir (103).

Bizim çalışmamızda kardiyovasküler bir risk faktörü olan santral obesitenin değerlendirilmesinde VKİ ve bel çevresi ölçümünü kullanıldı. Gruplar arasında kontrol grubuna göre bel çevresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bununla birlikte bel çevresi ile ortalama KİMK ($p<0.0001$), homosistein ($p:0.05$) ve Hs CRP ($p:0.008$) arasında korelasyon mevcuttu. Çalışmamızda VKİ açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında KH ve SKH arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. KH grubunda VKİ'nin daha yüksek idi. Mehta ve ark. VKİ 30-40 olan obez kişilerde %14 oranında hipotiroidi saptamışlardır. Bunların %8'ini KH'li, %6'sını SKH'li hastalar oluşturmaktaydı (104).

Çalışmamızda TG, TK ve LDL-K değerleri KH grubunda SKH ve kontrol grubuna göre daha yüksek olarak saptandı fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0.121, p:0.493, p:0.355). SKH grubunda ise TG değeri kontrol grubuna göre yüksek saptandı fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi.

KH'li hastalarda artmış LDL-K ve apolipoprotein B düzeyleri iyi dökümente edilmiştir (72). Hiperkolesterolemik hastalarda TSH yüksekliği %12–13 arasında görülürken, normal popülasyonda bu oran %2,2'dir (105). KH'li olguların %95'inde TK düzeylerinde artma tespit edilmiştir. İzole TG düzeylerinde artma görülmesi %5 iken TG ve TK düzeylerinde beraber artış %40-70 oranında görülmektedir. Bu hastalarda saptanan lipid profilindeki değişiklik öncelikle LDL reseptör düzeylerinde ve katabolizmasında azalmaya bağlanmaktadır (73). SKH ile serum lipid değerleri arasındaki ilişki hala tartışmalıdır (75). Çeşitli çalışmalarda SKH ile serum TK ve LDL-K değerleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Whickham çalışmasında SKH ile hiperlipidemi arasında ilişki saptanmamıştır (58). NHANES III çalışmasında kontrol grubuna göre SKH grubunda TK seviyeleri yüksek saptanırken LDL-K ve HDL-K seviyeleri arasında fark saptanmamıştır (52). Rotterdam ve Nagasaki çalışmalarında ötiroid kontrol grubuna göre SKH'li kadınlarda TK seviyelerinin artmış olduğu bulunmuş (83,27). Şengül ve ark. yaptığı çalışmada ise SKH'li hastalarda TG, TK ve LDL-K değerlerinin kontrol grubuna göre artmış olduğu bulunmuştur (91). Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber yukarıdaki çalışmalara benzer lipid profili değişiklikleri saptanmıştır.

6. SONUÇ

Benzer yaş ve demografik özelliklere sahip KH ve SKH'li kadın hastalar ile sağlıklı kontrol grubunu KİMK'in daki artış açısından karşılaştırdığımız çalışmamızda; gruplar arasında VKİ, lipit değerleri, bel çevresi ve diyastolik kan basıncı açısından fark yoktu. KİMK, KH ve SKH'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmış olarak bulundu. Aterosklerozun inflamatuvar belirteçlerinden olan Hs CRP ve homosistein değerleri de KH ve SKH'li hastalarda kontrol grubuna göre yüksek olarak bulundu. Buradan şu sonuçlar çıkartıldı,

KİMK, KH ve SKH'de Hs CRP ve homosistein düzeylerindeki artışla ilişkili olarak inflamasyon nedeniyle artmış olabileceği gibi tiroid hormonlarındaki yetersizlik veya TSH bağımlı olarak da artmış olabilir. SKH'li hastalarda da KİMK'nın artması tiroid hormonlarındaki yetersizlik yerine TSH'ya bağlı olarak KİMK'nın artmış olabileceğini düşündürmektedir. Fakat TSH grupları arasında KİMK açısından fark olmaması, artışın TSH'nın normal değerlerin üzerine çıkmasıyla başladığını ve TSH değerinden bağımsız olduğunu göstermektedir.

KH ve SKH'li hastalar arasında Hs CRP, homosistein ve KİMK açısından fark olmaması, SKH döneminden itibaren inflamatuvar sürecin başladığını ve KİMK'nın arttığını göstermektedir. Dolayısıyla kardiyovasküler hastalıklardan primer korunma amacıyla SKH'li hastaların TSH değerine bakılmaksızın tedavi edilmelerinin klinik açıdan önemli olduğunu düşünmekteyiz.

7. ÖZET

Amaç: Klinik hipotiroidi (KH)'nin neden olduğu dislipideminin, ateroskleroza ve kardiyovasküler hastalıklara sebep olduğu bilinmektedir. Günümüzde yapılan çalışmalar subklinik hipotiroidi (SKH)'ninde KH ile benzer kardiyovasküler riske sahip olduğunu göstermektedir. Karotis intima media kalınlığı (KİMK), aterosklerotik süreçte erken değişiklikler açısından önemli bir belirteç olup kardiyovasküler olay gelişiminin göstergesidir. Çalışmamızda, benzer yaş ve demografik özelliklere sahip KH ve SKH'li kadın hastalarda KİMK'nı değerlendirdik.

Yöntem: Çalışmaya 01.01.2009–30.07.2009 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Polikliniğine ayaktan müracaat eden, yapılan tetkikler sonucu KH ve SKH saptanan, daha önce tedavi almamış, 30 KH'li, 51 SKH'li ve 38 sağlıklı kadın dahil edildi. Hastaların VKİ (vücut kitle indeksi), sistolik ve diyastolik kan basıncı, trigliserid, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, vitamin B12, folat, homosistein, yüksek duyarlılık C-reaktif protein (Hs CRP) ve KİMK ölçümleri yapıldı.

Bulgular: Grupların yaş, VKİ ve lipid değerleri arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0.05$). Gruplar arasında Hs CRP ($p:0.011$), homosistein ($p<0.001$) ve ortalama KİMK değerleri açısından kontrol grubuna göre SKH ve KH grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.001$). Yapılan multiple lineer regresyon analizinde KH ve SKH'li hastalarda yaşın, KİMK'ndaki artış için en önemli gösterde olduğu saptandı.

Sonuç: KH ve SKH'li hastalar arasında Hs CRP, homosistein ve KİMK açısından fark olmaması, SKH döneminden itibaren inflamasyonun başladığını ve KİMK'nın arttığını gösterir. Dolayısıyla kardiyovasküler hastalıklardan primer korunma amacıyla SKH'li hastaların TSH değerine bakılmaksızın tedavi edilmelerinin klinik açıdan önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Klinik Hipotiroidi, Subklinik Hipotiroidi, Karotis intima media kalınlığı, ateroskleroz

8. SUMMARY

EVALUATION OF CAROTIS INTIMA MEDIA THICKNESS IN FEMALE PATIENS WITH CLINICAL AND SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM

Background and aim: Clinical hypothyroidism (CH) related dyslipidemia is known to cause atherosclerosis and cardiovascular diseases. Recent studies has shown that subclinical hypothyroidism (SCH) has similar cardiovascular risk with CH. Carotis intima media thickness (CIMT) is an important indicator of early changes in atherosclerotic process and a predictor of development of cardiovascular events. In our study, we evaluated CIMT in female patients, who has either CH and SCH, with similar age and demographic features.

Methods: Thirty women with CH and 51 women with SCH who admitted to Internal Medicine Clinic of Duzce University School of Medicine between 01/01/2009 and 30/07/2009 as previously untreated outpatients and were diagnosed as CH or SCH according to their laboratory findings were included in this study with 38 healthy women. BMI (body mass index), systolic and dyastolic blood pressure, tyriglyceride (TG), total cholesterol (TC), LDL cholesterol (LDL-C), HDL cholesterol (HDL-C), vitamin B-12, folate, homocystein, high sensitive C-reactive protein (Hs CRP), and CIMT of the participants were measured.

Results: There was not a statistical difference between groups in respect to TG, TC, HDL-C, LDL-C, vitamin B-12, and folate levels ($p>0.05$). SCH and CH groups differed statistically significantly from control group according to Hs CRP ($p: 0.011$), homocystein ($p<0.001$), and CIMT values. Additionally, age was found to be most important factor for increase in CIMT when multiple linear regression analysis was performed.

Conclusion: Lack of difference between patients with CH and patients with SCH in respect to Hs CRP, homocystein, and CIMT shows that inflammation and increase in CIMT starts during SCH period. Hence, we think that the treatment of SCH patients regardless of their TSH values is clinically essential in the primary prevention from cardiovascular diseases.

Key words: Clinical Hypothyroidism, Subclinical Hypothyroidism, Carotis Intima Media Thickness, Atherosclerosis

9. KAYNAKLAR

- 1- Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. *Endocr Rev.* 1994;15(6):788-830
- 2- Utiger R. The Thyroid: Physiology, thyrotoxicosis, Hypothyroidism, and the Painful Thyroid. In Felig P, Frohman L, editors. *Endocrinology and metabolism* fourth edition. McGraw-Hill 2001;261-347
- 3- Cooper DS. Clinical practice subclinical hypothyroidism. *N Eng J Med.* 2001 Jul 26; 345(4): 260- 5
- 4- Menotti A, Kromhout D, Blackburn H, Jacobs D, Lanti M. Forty-year mortality from cardiovascular diseases and all causes of death in the US Railroad cohort of the Seven Countries Study. *Eur J Epidemiol.* 2004;19(5):417-24.
- 5- Öngen Z. Aterosklerozun Patogenezi. Editör: Erol Ç. *Klinik Kardiyoloji 1. Baskı*, Ankara: MN Medikal & Nobel, 2004, 1-17
- 6- Kaperonis EA, Liapis CD, Kakisis JD, Dimitroulis D, Papavassiliou VG. Inflammation and atherosclerosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;31: 386-93.
- 7- Elisaf, M.:The Treatment of Coronary Heart Disease: An Update: Part 1:An Overview of the Risk Factors for Cardiovascular Disease Current Medical Research and Opinion 17(1):18-26, 2001
- 8- Christ-Crain M, Meier C, Guglielmetti M, Huber PR, Riesen W, Staub JJ, Müller B. Elevated C-Reactive Protein and homocysteine values:cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and double-blind,placebo-controlled trial. *Atherosclerosis* 2003;166:379-86
- 9- Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43(1):55-68
- 10- Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000;132(4):270-8
- 11- Yıldırımkaaya M, Özata M, Yılmaz K, Kılınç C, Gündoğan MA, Kutluay T. Lipoprotein a concentration in subclinical hypothyroidism before and after levothyroxine therapy. *Endocr J.* 1996 Dec; 43(6): 731-6.
- 12- Efstathiadou Z, Bitsis S, Milionis HJ, Kukuvtis A, Bairaktari ET, Elisaf MS. Lipid profile in subclinical hypothyroidism: Is L-Thyroxine substitution beneficial? *Eur J Endocrinol.* 2001 Dec; 145(6): 705-10.
- 13- Meier C, Staub JJ, Roth CB, Guglielmetti M, Kunz M, Miserez AR, et al. TSH controlled L-Thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: A double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Oct; 86(10): 4860-60.

14- Caraccio N, Ferrannini E, Monzani F. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebocontrolled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Apr; 87(4): 1533-8.

15- Geul KW, van Sluisveld IL, Grobbee DE, Docter R, de Bruyn AM, Hooykaas H, et al. The importance of thyroid microsomal antibodies in the development of elevated serum TSH in middle-aged women: Association with serum lipids. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993 Sep; 39(3):275-80.

16- Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SR, Sheppard MC. Circulating lipids and minor abnormalities of thyroid function. *Clin. Endocrinol (Oxf).* 1992 Nov; 37(5): 411-4.

17- Lindeman RD, Romero LJ, Schade DS, Wayne S, Baumgartner RN, Garry PJ. Impact of subclinical hypothyroidism on serum total homocysteine concentrations, the prevalence of coronary heart disease (CHD), and CHD risk factors in the New Mexico Elder Health Survey. *Thyroid.* 2003 Jun;13(6):595-600.

18- Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Sep;85(9):2993-3001.

19- Saito I, Saruta T. Hypertension in thyroid disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1994 Jun;23(2):379-86.

20- Muller B, Zulewski H, Huber P, Ratcliffe JG, Staub JJ. Impaired action of thyroid hormone associated with smoking in women with hypothyroidism. *N Engl J Med.* 1995 Oct 12;333(15):964-9.

21- Morris MS, Bostom AG, Jacques PF, Selhub J, Rosenberg IH. Hyperhomocysteinemia and hypercholesterolemia associated with hypothyroidism in the third US National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis.* 2001 Mar;155(1):195-200.

22- Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, Lavie L. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid.* 2002 May;12(5):421-5.

23- Deicher R, Vierhapper H. Homocysteine: a risk factor for cardiovascular disease in subclinical hypothyroidism? *Thyroid.* 2002 Aug;12(8):733-6.

24- Tuzcu A, Bahceci M, Gokalp D, Tuzun Y, Gunes K. Subclinical Hypothyroidism may be Associated with Elevated High-sensitive C-Reactive Protein (Low Grade Inflammation) and Fasting Hyperinsulinemia. *Endocr J.* 2005 Feb;52(1):89-94.

25- Ozcan O, Cakir E, Yaman H, Akgul EO, Erturk K, Beyhan Z, et al. The effects of thyroxine replacement on the levels of serum asymmetric dimethylarginine (ADMA) and other biochemical cardiovascular risk markers in patients with subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Aug;63(2):203-6.

26- Hueston WJ, King DE, Geesey ME. Serum biomarkers for cardiovascular inflammation in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Nov;63(5):582-7.

27- Nagasaki T, Inaba M, Kumeda Y, Ueda M, Hiura Y, Tahara H, et al. Decrease of arterial stiffness at common carotid artery in hypothyroid patients by normalization of thyroid function. *Biomed Pharmacother.* 2005 Jan-Feb;59(1-2):8-14.

28- Monzani F, Caraccio N, Kozakowà M, Dardano A, Vittone F, Viridis A, et al. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo- controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 May;89(5):2099-106.

- 29- Takashima N, Niwa Y, Mannami T, Tomoike H, Iwai N. Characterization of subclinical thyroid dysfunction from cardiovascular and metabolic viewpoints: the Suita study. *Circ J*. 2007 Feb;71(2):191-5.
- 30- Duman D, Demirtunc R, Sahin S, Esertas K. The effects of simvastatin and levothyroxine on intima-media thickness of the carotid artery in female normolipemic patients with subclinical hypothyroidism: a prospective, randomized-controlled study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2007 Dec;8(12):1007-11
- 31- Almeida CA, Teixeira Pde F, Soares DV, Cabral MD, Costa SM, Salles EF, et al. Carotid intima-media thickness as a marker of cardiovascular risk in patients with subclinical hypothyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007 Apr;51(3):472-7.
- 32- İşgör A, editor. *Fonksiyonel Embriyoloji. Tiroit Hastalıkları ve Cerrahisi*. 1. baskı. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık; 2000. 3-12.
- 33- Yılmaz C. *Embriyoloji*. Yılmaz C, editör. *Tiroit, Paratiroit Hastalıkları ve Cerrahisi*. 1. baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi; 2005. 6-8.
- 34- Sanders LE, Cady B. *Embryology and developmental abnormalities*. Cady B, Rossi RL, editors. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. 3th ed. Philadelphia: WB Saunders comp; 1991; 5-12.
- 35- Sadler GP, Clark OH, Van Heerden JA, Farley DR: *Thyroid and Parathyroid In Principles of Surgery*, 7th ed Schwartz SI, editors. Newyork, Mc Graw Hill, 1999; p. 1661-1713.
- 36- Moore K. L. *Clinically Oriented Anatomy*, Williams&Wilkins 3. edition 1992, 817-20.
- 37- Arıncı K, Elhan A. *Anatomi*, Güneş Kitapevi 3. baskı; 2001; 349-50.
- 38- Kopp, P. Thyroid hormone synthesis. *Fundamental and Clinical Text*, 9th ed, Braverman, LE, Utiger, RD, editors, In: *The Thyroid* Lippincott. Williams and Wilkins, Philadelphia 2005; p. 52.
- 39- Soldin OP, Soldin SJ, Pezzullo JC. Urinary iodide percentile ranges in the United States. *Clin Chim Acta*. 2003 Feb;328(1-2):185-90.
- 40- DeGroot LJ. Kinetic analysis of iodine metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1966 Feb;26(2):149-73.
- 41- Spitzweg, C, Heufelder, AE, Morris, JC. Thyroid iodine transport. *Thyroid*. 2000 Apr;10(4):321-30
- 42- Scott DA, Wang R, Kreman TM, Sheffield VC, Karniski LP. The Pendred syndrome gene encodes a chlorid- iodide transport protein. *Nat Genet*. 1999 Apr;21(4):440-3.
- 43- Taurog A. Hormone synthesis: Thyroid iodine metabolism, in Braverman LE, Utiger RD, editors. *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*, 8th ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2000, p 61.
- 44- Laurberg P. Mechanisms governing the relative proportions of thyroxine and 3,5,3'-triiodothyronine in thyroid secretion. *Metabolism*. 1984 Apr;33(4):379-92.
- 45- Arvan, P, Di Jeso, B. Thyroglobulin structure, function, and biosynthesis. In: *The Thyroid: Fundamental and Clinical Text*, 9th ed, Braverman, LE, Utiger, RD, editors. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2005. p. 77.
- 46- Bianco, AC, Larsen, PR. Intracellular pathways of iodothyronine metabolism. In: *The Thyroid: Fundamental and Clinical Text*, 9th ed, Braverman, LE, Utiger, RD, editors. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2005. p. 109.
- 47- Bianco, AC, Kim, BW. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. *J Clin Invest*. 2006 Oct;116(10):2571-9.

- 48-** Bartalena, L. Recent achievements in studies on thyroid hormone-binding proteins. *Endocr Rev.* 1990 Feb;11(1):47-64.
- 49-** Robbins J. Thyroid hormone transport proteins and the physiology of hormone binding. In Braverman, LE, Utiger, RD, editors. *The Thyroid: Fundamental and Clinical Text*, 8th ed, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2000. p. 105.
- 50-** Hennemann G, Docter R, Friesema EC, de Jong M, Krenning EP, Visser TJ. Plasma membrane transport of thyroid hormones and its role in thyroid hormone metabolism and bioavailability. *Endocr Rev.* 2001 Aug;22(4):451-76.
- 51-** Utiger RD. Hypothyroidism. In: *Endocrinology*. DeGroot LJ, editors. Vol 1. 2nd ed. Philadelphia, 1989: 702-721
- 52-** Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Feb;87(2):489-99.
- 53-** De Groot JL. *Endocrinology*, 14 ed. W.B. Saunders Company, 2001. Philadelphia
- 54-** Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyrotropin (TSH) assays. *Clin Chem.* 1996 Jan;42(1):164-73.
- 55-** Lindsay RS, Toft AD. Hypothyroidism. *Lancet.* 1997 Feb 8;349(9049):413-7.
- 56-** Diekman T, Lansberg PJ, Kastelein JJ, Wiersinga WM. Prevalence and correction of hypothyroidism in a large cohort of patients referred for dyslipidemia. *Arch Intern Med.* 1995 Jul 24;155(14):1490-5.
- 57-** Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med.* 2000 Feb 28;160(4):526-34.
- 58-** Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1977 Dec;7(6):481-93.
- 59-** Vanderpump MP, Tunbridge WM. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002 Oct; 12(10): 839-47.
- 60-** Cooper DS, Halpern R, Wood LC, Levin AA, Ridgway EC. L-Thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1984 Jul;101(1):18-24.
- 61-** Kong WM, Sheikh MH, Lumb PJ, Naoumova RP, Freedman DB, Crook M, et al. A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism. *Am J Med.* 2002 Apr 1;112(5):348-54.
- 62-** Helfand M, Redfern CC 1998 Clinical guideline, part 2. Screening for thyroid disease: an update. American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 1998 Jul 15;129(2):144-58.
- 63-** Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease; Scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004 Jan 14; 291(2): 228-38.
- 64-** Hoang VM, Dao LH, Wall S, Nguyen TK, Byass P. Cardiovascular Disease Mortality and Its Association With Socioeconomic Status: Findings From a Population-based Cohort Study in Rural Vietnam, 1999-2003. *Prev Chronic Dis.* 2006 Jul;3(3):A89.
- 65-** Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global burden of Disease Study. *Lancet.* 1997 May 3;349(9061):1269-76.
- 66-** Rong JX, Rangaswamy S, Shen L, Dave R, Chang YH, Peterson H, et al. Arterial injury by cholesterol oxidation products causes endothelial dysfunction and arterial wall cholesterol accumulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998 Dec;18(12):1885-94.

67- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002 Mar 5;105(9):1135-43.

68- Gimbrone MA Jr. Vascular endothelium, hemodynamic forces and atherosclerosis. *Am J. Pathol* 1999; 155: 1-5

69- Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) 2001 Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001 May 16; 285(19): 2508-9.

70- Maher VM, Brown BG, Marcovina SM, Hillger LA, Zhao XQ, Albers JJ. Effects of lowering elevated LDL cholesterol on the cardiovascular risk of lipoprotein(a). *JAMA* 1995 Dec 13; 274(22): 1771-4.

71- Fruchart JC, Nierman MC, Stroes ES, Kastelein JJ, Duriez P. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation* 2004 Jun 15; 109 (23 Supp 1): III15-9.

72- Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jun;88(6):2438-44.

73- Kahaly GJ. Cardiovascular and Atherogenic Aspects of subclinical Hypothyroidism. *Thyroid*. 2000 Aug;10(8):665-79.

74- Packard CJ, Shepherd J, Lindsay GM, Gaw A, Taskinen MR. Thyroid replacement therapy and its influence on postheparin lipases and apolipoprotein-B metabolism in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993 May;76(5):1209-16.

75- Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev*. 2008 Feb;29(1):76-131

76- Ross R. Atherosclerosis. In: McGee J, Isaacson PG, Wright NA, editors. *Oxford textbook of pathology*. Vol. 2, Oxford: Oxford University Press; 1992. p. 798-812.

77- Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987 Dec 17;317(25):1604.

78- Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986 Dec;74(6):1399-406.

79- Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond MG. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall: verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb*. 1993 Apr;13(4):482-6.

80- O'Leary DH, Polak JF. Intima-Media Thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol*. 2002 Nov 21;90(10C):18L-21L.

81- Mukherjee D, Yadav JS. Carotid artery intimal medial thickness: Indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. *Am Heart J*. 2002 Nov;144(5):753-9.

82- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999 Jan 7;340(1):14-22.

83- Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee De. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 1997 Sep 2;96(5):1432-7.

84- Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major

risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987- 1993. *Am J Epidemiol.* 1997 Sep 15;146(6):483-94.

85- Sinha AK, Eigenbrodt M, Mehta JL. Does carotid intima media thickness indicate coronary atherosclerosis? *Curr Opin Cardiol.* 2002 Sep;17(5):526-30.

86- Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides AN, et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke.* 1999 Apr;30(4):841-50.

87- Fathi R, Marwick TH. Noninvasive tests of vascular function and structure: why and how to perform them. *Am Heart J.* 2001 May;141(5):694-703.

88- Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, de Rekeneire N, Satterfield S, Harris TB, et al. 2005 Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events and death. *Arch Intern Med.* 2005 Nov 28;165(21):2460-6.

89- Becker C. Hypothyroidism and atherosclerotic heart disease: pathogenesis, medical management, and the role of coronary artery bypass surgery. *Endocr Rev.* 1985 Summer;6(3):432-40.

90- Biondi B, Klein I. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine.* 2004 Jun;24(1):1-13.

91- Sengül E, Cetinarlan B, Tarkun I, Cantürk Z, Türemen E. Homocysteine concentrations in subclinical hypothyroidism. *Endocr Res.* 2004 Aug; 30(3): 351-9.

92- Lee WY, Suh JY, Rhee EJ, Park JS, Sung KC, Kim SW. Plasma CRP, apolipoprotein A-1, apolipoprotein B and Lp a levels according to thyroid function status. *Arch Med Res.* 2004 Nov-Dec; 35(6): 540-5.

93- Aldasouqi S, Nkansa-Dwamena D, Bokhari S, Alzahrani AS, Khan M, Al-Reffi A, et al. Is subclinical hypothyroidism associated with hyperhomocysteinemia? *Endocr Pract.* 2004 Sep-Oct; 10(5): 399- 403.

94- Kim SK, Kim SH, Park KS, Park SW, Cho YW. Regression of the Increased Common Carotid Artery-Intima Media Thickness in Subclinical Hypothyroidism after Thyroid Hormone Replacement. *Endocr J.* 2009 Dec;56(6):753-8.

95- Baldassarre D, Amato M, Bondioli A, Sirtori CR, Tremoli E. Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis factors. *Stroke.* 2000 Oct;31(10):2426-30.

96- Bell RJ, Rivera-Woll L, Davison SL, Topliss DJ, Donath S, Davis SR. Well-being, health-related quality of life and cardiovascular disease risk profile in women with subclinical thyroid disease - a community-based study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007 Apr;66(4):548-56.

97- Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining the risk of first myocardial infarction. *Circulation.* 1998 May 26;97(20):2007-11.

98- Chauveau P, Chadeaux B, Coudé M, Aupetit J, Hannedouche T, Kamoun P, et al. Hyperhomocysteinemia, a risk factor for arteriosclerosis in chronic uremic patients. *Kidney Int Suppl.* 1993 Jun;41:S72-7.

99- Duell PB, Malinow MR. Homocysteine: an important risk factor for atherosclerotic vascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 1997 Feb;8(1):28-34.

100- Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upson B, Ullmann D, et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA.* 1992 Aug 19;268(7):877-81.

101- Özüğuz U, Berker D, Aydın Y, Delibaşı T, Güler S, Association Between Dyslipidemia, Homocysteine Levels And Subclinical Hypothyroidism. *Turkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci* 2009;21(2):178-83.

102- Nagasaki T, Inaba M, Kumeda Y, Hiura Y, Shirakawa K, Yamada S, et al. Increased pulse wave velocity in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jan;91(1):154-8.

103- Ganotakis ES, Mandalaki K, Tampakaki M, Malliaraki N, Mandalakis E, Vrentzos G, et al. Subclinical hypothyroidism and lipid abnormalities in older women attending a vascular disease prevention clinic: Effect of thyroid replacement therapy. *Angiology.* 2003 Sep-Oct;54(5):569-76.

104- Mehta S, Mathur D, Chaturvedi M, Devpura G, Jat VS. Thyroid hormone profile in obese subjects- a clinical study. *J Indian Med Assoc.* 2001 May;99(5):260-1, 272.

105- Bauer DC, Ettinger B, Browner WS. Thyroid functions and serum lipids in older women: a population-based study. *Am J Med.* 1998 Jun;104(6):546-51.

13. ÖZGEÇMİŞ

1981 Trabzon doğumluyum. İlkokulu İstanbul Karacapaşa İlkokulunda, ortaokul ve liseyi Beşiktaş Lisesi'nde tamamladım. 1998 yılında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi'nde Tıp eğitimime başladım ve 2004 yılında eğitimimi tamamladım. 2004 yılı Aralık ayında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim dalındaki uzmanlık eğitimime başladım. Eğitimim boyunca ulusal çeşitli kongre ve konferanslara katıldım. Bilimsel etkinlik olarak yazarlar içinde ismimin bulunduğu 6 yurtiçi bildiri, 2 yurt içi makale ve 3 yurtdışı olgu sunumum bulunmaktadır.