

T. C.  
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİLİ HASTALARDA  
ERKEN ATEROSKLEROZUN SAPTANMASINDA  
KAROTİS İNTİMA - MEDİA KALINLIĞININ  
ÖNEMİ

Dr. Gerçek Işık

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Beşir Erdoğan

DÜZCE - Aralık 2008

## TEŞEKKÜR

Tez danışman hocam Doç. Dr. Beşir Erdoğan' a;

Radyoloji kliniğindeki asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile yetişmemizi sağlayan Radyoloji Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Burhan YAZICI ve Doç. Dr. Alper Şafak' a ;

Eğitim süresince birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, radyoloji teknisyenlerine, sekreterlerimize;

Varlıklarıyla hayatımı güzelleştirip, anlam katan canım aileme, eşim Aydın' a ve biricik kızım Irmak' a sonsuz teşekkürler.

DÜZCE – Aralık 2008

Dr. Gerçek Işık

## İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Subklinik Hipotiroidi.....	2
2.1.1. Subklinik Hipotiroidinin Semptomları.....	3
2.1.2. Subklinik Hipotiroidi ve Ateroskleroz.....	4
2.2. Ateroskleroz.....	5
2.2.1. Yaş.....	11
2.2.2. Cinsiyet.....	11
2.2.3. Hipertansiyon.....	11
2.2.4. Sigara.....	12
2.2.5. Lipid Profili.....	13
2.2.6. Diabetes Mellitus.....	14
2.3. Karotis İntima - Media Kalınlığı.....	15
2.3.1. İnceleme Yöntemi (Ultrasonografi ).....	21
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	28
3.1. Hastalar.....	28
3.2. Hastalara Yapılan Ölçümler.....	29
3.3. Karotis intima – media kalınlığı ölçümü.....	30
4. BULGULAR.....	35
4.1. İstatiksel Değerlendirme.....	42
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇ.....	49
7. TÜRKÇE ÖZET .....	50
8. SUMMARY.....	51
9. KAYNAKLAR.....	52
10. RESİMLEMELER LİSTESİ.....	60

11. ÖZGEÇMİŞ.....	61
-------------------	----

## SİMGE VE KISALTMALAR

- SKH: Subklinik Hipotiroidi  
TRH: Tirotropin Salgılatıcı Hormon  
TSH: Tiroid Sitümulan Hormon  
ST4: Serbest T4 ( Tiroksin )  
ST3: Serbest T3 ( Triiodotironin )  
L- T4: Levotiroksin  
LDL- K: LDL- Kolesterol  
HDL- K: HDL- Kolesterol  
TG: Trigliserit  
TK: Total Kolesterol  
BMI: Beden Kitle İndeksi  
HSCRP: High Sensitif C- Reaktif Protein  
AHA: Amerikan Kalp Cemiyeti ( AHA )  
SBP: Sistolik kan basıncı  
DBP: Diastolik kan basıncı  
MBP: Ortalama kan basıncı  
IDs: Pik sistolik internal diameter  
IDd: End diastolik internal diameter  
NCEP: National Cholesterol Education Program  
ADP: Adenozin Difosfat  
EPCs: Endotelyal promotör hücreler  
CCA: Ana Karotis Arter  
İCA: İnternal Karotis Arter  
CRP: C- Reaktif Protein

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Subklinik hipotiroidi ( SKH ) serbest tiroid hormonlarının normal olmasına rağmen, artmış serum Tiroid Sitümulan Hormon ( TSH ) seviyesiyle karakterize olan bir hastalıktır<sup>1</sup>. Son yıllarda sıklığı artmaktadır<sup>2</sup>. SKH sıklığı kadınlarda erkeklerden daha fazla olup, prevalansı yaşla birlikte artar<sup>3</sup>.

Ateroskleroz günümüzde yaygın olarak görülen bir hastalık olup, mortalite ve morbiditenin en sık sebebidir. Ateroskleroz gelişiminde yaş, cinsiyet, obezite, hipertansiyon, dislipidemi, diabetes mellitus, serum lipoprotein ( a ), homosistein, C- Reaktif protein ( CRP ), fibrinojen, Faktör VII ve VIII, plazminojen aktivatör inhibitörü tip 1 konsantrasyonu yükseklikleri bilinen risk faktörleridir. Koroner kalp hastalığı ve serebrovasküler hastalık gelişiminde en büyük etken ateroskleroz oluşumudur<sup>4</sup>. SKH aortik ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı için bağımsız risk faktörüdür<sup>4-7</sup>. SKH' lı hastalarda ateroskleroz gelişiminden başlıca lipid profil bozukluğu sorumludur. SKH' lı hastalarda serum kolesterol seviyesi önemli derecede artar<sup>2, 8-13</sup>. Ancak bazı çalışmalarda ötiroid kişilerle aralarında anlamlı fark saptanmamıştır<sup>1, 14-17</sup>. Bu çelişkili sonuçlar farklı hasta seçimleriyle ( yaş, stabil olmayan SKH' lı hastaları kapsamaması, sigara içme ) ve farklı tanı kriterleri ( fazla geniş TSH seviye oranı, düşük tiroksin seviyesi olanların dahil edilmesi ) ile açıklanabilir. SKH' lı hastalarda, ateroskleroz gelişiminde bağımsız risk faktörü olarak kabul edilen homosistein, high sensitif C-reaktif protein ( HSCRP ) ve fibrinojen seviyeleri yüksektir<sup>18, 19</sup>. Ayrıca endotel fonksiyonlarının bozulduğunu, karotis intima media kalınlığının ( İMK) arttığını, sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonlarının bozulduğunu gösteren çalışmalar da vardır. Bu hastalarda levotiroksin ( L- T4 ) tedavisi ile endotel ve sol ventrikül fonksiyonlarının düzeldiği, karotis İMK'sında azalma olduğu gösterilmiştir<sup>20, 21</sup>. SKH' lı hastalarda İMK' nin artışında major mekanizma arter duvarında lipid infiltrasyonudur. Bununla birlikte diğer bir patolojik oluşum olan damar düz kas hücrelerinin şişmesi ve artmış kapiller geçirgenlik, ek olarak ekstrasellüler alanda protein birikimi nedeniyle arter duvarında su birikmesi teorik olarak İMK artışıyla bağlantılı olabilir<sup>22</sup>.

Biz bu çalışmada SKH' lı hastaların karotis İMK' larını invazif olmayan, kullanımı kolay ve basit bir yöntem olan ultrasonografi ile ölçerek; ötiroid, sağlıklı kişilerle karşılaştırıp SKH' nın erken ateroskleroz için risk faktörü olarak kabul edilebilirliğini ve karotis İMK' sı ile serum lipid değerleri, TSH ve yaş ile arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2. 1. Subklinik Hipotiroidi:

Subklinik hipotiroidi normal serbest tiroid hormonları ( triiodotironin ve tiroksin ) değerlerine rağmen, artmış serum TSH seviyesiyle karakterizedir<sup>1</sup>. SKH olgularında ya hiç klinik belirti yoktur veya çok az klinik belirti vardır. En sık görülen tiroid fonksiyon bozukluğu olan SKH için hafif tiroid yetmezliği, kompanse hipotiroidi, azalmış tiroid rezervi, erken, latent, minimal semptomatik ve preklinik hipotiroidizm gibi terimler kullanılmaktadır<sup>23</sup>. Mevcut çalışmalarda hastalığın kadınlarda daha sık görüldüğü ve prevalansın yaşla birlikte arttığı tespit edilmiştir. Genel popülasyondaki sıklığı % 4 - 10 arasında değişmekteyken, 60 yaş üstü kadınlarda bu oran % 20' ye ulaşmaktadır<sup>2</sup>. SKH en az 5 durumda bulunabilir:

- 1 ) Hafif, tanımlanmamış tiroid yetmezliği
- 2 ) Yeterince tedavi edilememiş klinik hipotiroidi
- 3 ) Fazla tedavi almış aşikâr hipertiroidi
- 4 ) Tiroid aksındaki geçici bozukluklar
- 5 ) Ötiroid varyantlar<sup>24</sup>.

Tiroid yetersizliği dört evreye ayrılabilir:

Evre – a : En erken evredir. Tirotropin Salgılatıcı Hormon ( TRH )' ya abartılı yüksek cevap veren normalin üst sınırında TSH değerleri mevcut olup ST4 normaldir.

Evre – b : TSH değeri 5 - 10 uIU / ml arasında olup hafif yüksektir.

Evre – c : TSH değeri 10 uIU / ml üzerine yükselmiş olup, tiroid yetersizliği devam ederek ilerler.

Evre – d : TSH 10 uIU/ml üzerine yükselerek aşikâr hipotiroidinin geliştiği dönemdir.

Tespit edilen SKH' nin % 55 – 85'i evre b'de olup hafif yüksek TSH ( 5 - 10 uIU / ml ) değerine sahiptir<sup>25</sup>.



Tiroid otoantikörlerinin varlığı SKH gelişimi için oldukça önemli bir göstergedir<sup>26</sup>. Yüksek TSH değerine sahip kişilerde % 20 - 30 oranında tiroid otoantikörleri seropozitifdir<sup>25</sup>. Epidemiyolojik çalışmalar, evre- b SKH vakalarının yaklaşık % 17 - 50' sinde tiroid antikörlerinin pozitif olduğunu gösterir . Serum TSH ' ları yüksek olan seronegatif bireylerin % 80 - 95' i evre- b dir<sup>27, 28</sup>. SKH' nın aşikar hipotiroidiye progresyonunu öngören risk faktörleri vardır. Bu risk faktörleri; 60 yaş üzerinde olmak, kadın cinsiyet, başlangıç TSH değerinin 10  $\mu$ IU / L üzerinde olması ve tiroid antikör titrelerinin yüksek olmasıdır<sup>29</sup>.

Dünyada en sık karşılaşılan SKH nedeni iyot eksikliğidir. Diğer nedenler ise hashimoto tiroiditi, geçirilmiş tiroid operasyonu, tiroid ablasyon tedavisi, boyun bölgesine eksternal radyoterapi ve ilaçlardır ( lityum, amiodoron ve interferon alfa )<sup>30</sup>. İzole TSH yüksekliğine neden olduğu için SKH ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulması gereken durumlar şunlardır; tiroid dışı hastalıktan iyileşme dönemi, aşikar hipotiroidinin yetersiz tedavisi, TSH salgılayan pitüiter adenom, tiroid hormonu rezistans sendromu, TSH heterofilik antikörlarına bağlı TSH yüksekliği, rekombinant insan TSH enjeksiyonları, primer adrenal yetmezlik, kronik böbrek yetmezliği, metoklopramid veya domperidon tedavisi ile postpartum tiroidit ve subakut granülamatoz tiroiditin iyileşme dönemleri<sup>31</sup>.

### 2. 1. 1. Subklinik Hipotiroidinin Semptomları:

Subklinik hipotiroidi genellikle asemptomatiktir. Ancak % 30 hastada tiroid hormon yetersizliğini düşündürecek semptomlar olabilir. Yirmibeş bin kişiyi kapsayan Colorado çalışmasında TSH seviyesi 5 - 10  $\mu$ IU / L arasında olan SKH' lı hastalarda sistemik 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 gözlerde şişlik, % 8' inde kabızlık ve % 7' sinde ses kabalaşması yakınmalarının olduğu tespit edilmiştir. Teorik olarak asemptomatik olduğu ifade edilen SKH' lı olgularda değişen derecelerde çeşitli yakınmalar gelişmektedir. Öte yandan benzer yakınmaların ötiroidik grupta da görülmesi ve konuyla ilgili tedavi cevabını gösteren ayrıntılı geniş çalışmaların olmaması tedavi için farklı görüşlerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır<sup>2</sup>.

## 2. 1. 2. Subklinik Hipotiroidi ve Ateroskleroz:

Subklinik hipotiroidi dislipidemiye neden olup, kardiyovasküler hastalıklar için risk taşımaktadır. Klinik ve otopsi çalışmalarında SKH ile koroner kalp hastalıkları ve ateroskleroz arasında ilişki olduğu gösterilmiştir<sup>4,6</sup>. Bu durum serum total kolesterol ( TK ) seviyesi ile LDL kolesterol ( LDL- K ) seviyesinin artması ve HDL kolesterol ( HDL- K ) seviyesinin azalması ile bağlantılıdır<sup>2,21,32</sup>. SKH ve aterojenik lipoprotein profili arasındaki ilişki hala açık olmamakla birlikte birçok çalışmada SKH' lı hastalarda serum kolesterolünün reversibl olarak arttığı gösterilmiştir<sup>2,3,8</sup>. L- T4 tedavisi ile hem LDL- K seviyesi, hem de SKH' lı hastalarda hipotiroidinin klinik semptomlarını düzelecektir. L- T4 tedavisi ile, LDL- K seviyesinde belirgin azalma, yüksek TSH değeri ( > 12 mIU / litre ) veya tedavi öncesi artmış LDL- K seviyeleri ( > 4.0 mmol / litre ) olan SKH' lı hastalarda daha belirgindir<sup>33</sup>.

Serum TSH değerlerinin serum lipid ve lipoprotein seviyesini ters yönlü etkilediği gösterilmiştir. Serum TSH değerinin 1 mikrolU / ml artması; serum TK konsantrasyonunu kadınlarda 0.09 mmol / It ( 3, 5 mg / dl ) , erkeklerde 0, 16 mmol / It ( 6, 2 mg / dl ) artırmaktadır<sup>34</sup>. TSH ve LDL- K arasındaki bu ilişki insülin direnci olan hastalarda daha çok anlamlıdır<sup>35</sup>.

Subklinik hipotiroidili hastalarda ateroskleroz gelişiminde diğer bir neden olarak homosistein, HSCRp ve fibrinojen seviyelerinin artışı etkilidir<sup>18</sup>. Tüm bu nedenlere bağlı olarak SKH' lı hastalarda endotel fonksiyonlarının bozulduğunu, karotis İMK'nın arttığını, sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonlarının bozulduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bu çalışmalarda L- T4 tedavisi ile endotel ve sol ventrikül fonksiyonlarının düzeldiği, karotis İMK' sında azalma olduğu gösterilmiştir<sup>20,21</sup>.

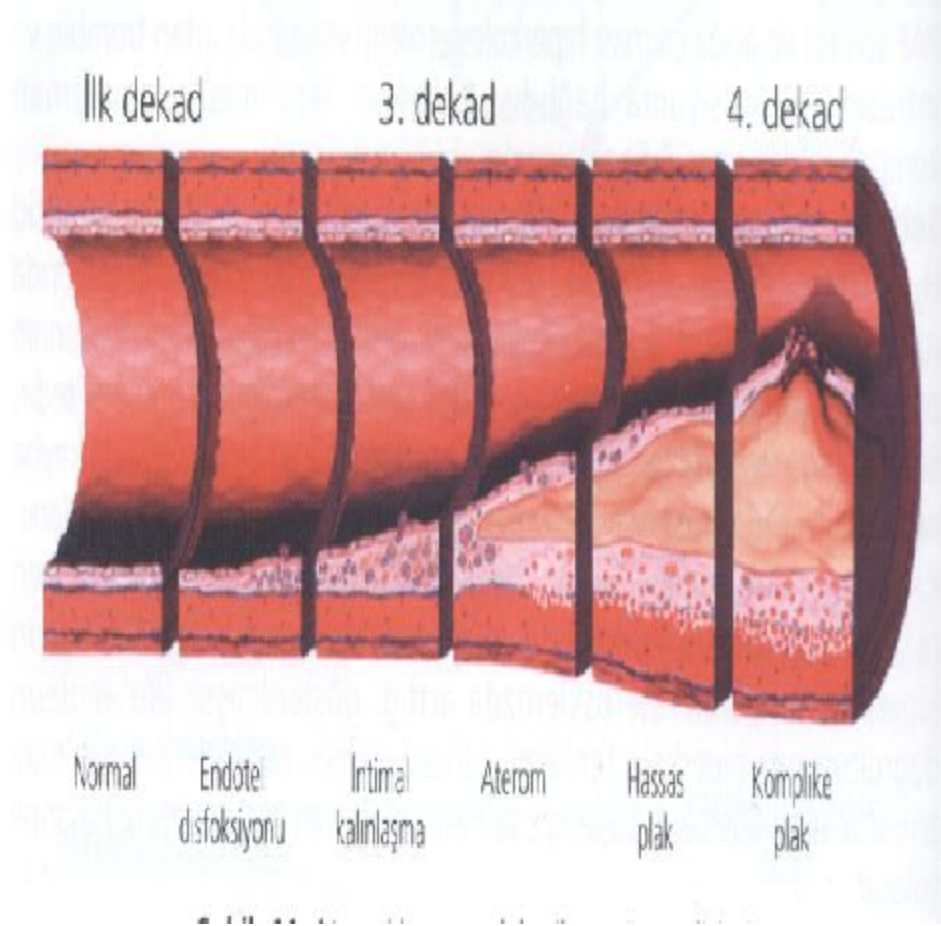
## 2. 2. Ateroskleroz:

İntima yüzeyinde lipidler, fibroblastlar, makrofajlar, düz kas hücreleri ve hücre dışı maddelerin değişik oranlarda bir araya gelmesiyle plaklar oluşur. Bu da ilerleyici arteriyel darlık ve tıkanmalara, arterlerin esneklik ve antitrombotik özelliklerinin bozulmasına yol açarak ateroskleroza neden olur. Ateroskleroz, nedenleri tespit edilip tedavi edilebildiği takdirde durdurulabilen multifaktöryel, morbid ve mortal sistemik bir hastalıktır. Sadece koroner damarları değil tüm arteriyel yapıları tutabilir<sup>36</sup>.

Aterosklerotik süreci hangi olay veya olaylar dizisinin başlattığı henüz tam olarak açıklanabilmiş değildir. Bu süreci açıklamaya yönelik geliştirilen hipotezler içinde en yaygın kabulü hasara tepki hipotezi görmektedir. Ross tarafından ortaya atılan bu varsayımda olayları endotel disfonksiyonu başlatmaktadır<sup>37</sup>. Endotel disfonksiyonunun oluşumunda, mekanik ( hipertansiyon ), metabolik ( diyabet ), toksik ( sigara ), genetik ve hiperlipidemi gibi birçok faktör rol oynayabilir. Hasarlı endotelde vazokonstriksiyon, büyümenin uyarılması, protrombotik etki ve proinflamatuvar etki görülmektedir. Bilinen risk faktörlerinin hepsi endotelde işlevsel bozukluğa yol açabilir. Disfonksiyon, tek hücre sırasından oluşan endotelin kan ile damar duvarı arasında bariyer olma özelliğini, seçici geçirgenliğini ve antitrombotik yapısını bozar. Bunun sonucunda gelişen inflamatuvar ve proliferatif olaylar dizisi aterosklerotik plağın oluşmasına neden olur. Disfonksiyon, endotelin yukarıda sıralanan işlevlerinde dengesizliğe neden olur. Gevşeme ile kasılma, antitrombojenite ile protrombojenite ve antiproliferasyon ile proliferasyon arasındaki denge bozulur<sup>38</sup>. Aktive olmuş endotel hücrelerinden, adezyon molekülleri ( ICAM- 1, VCAM- 1 ), sitokinler ( interlökin 1, tümör nekroz faktör alfa ), kemokinler ( monosit kemotaktik proteini 1, interlökin 8 ) ve büyüme faktörleri ( PDGF, FGF ) salgınır. Salgılanan çekici maddeler ile lezyonlu alana göç eden monositler inflamatuvar sitokinler salgırlar. İnterlökin 1 beta, tümör nekroz faktör alfa gibi sitokinler, endotele daha çok lökosit ve LDL bağlanmasına neden olmanın yanında protrombojenik bir özellik de sağlarlar<sup>37</sup>. Endotele tutunduktan sonra subendotelyal alana gelen monositler burada makrofajlara dönüşürler. Makrofajlar okside LDL' yi fagosite ederek köpük hücrelerine dönüşürler ve büyüme faktörleri, sitokinler, hidrolitik enzimler, prokoagülan maddeler salgırlar. Bunlar endotelde daha fazla hasar oluşturarak yerel vazokonstrüksiyona, bu bölgenin trombositlerle ilişkiye girmesine, düz kas hücrelerinin aktivasyonuna ve hücre dışı matriks yapımına neden olurlar<sup>38</sup>.

En erken patolojik bulgu yağlı izler ( fatty streak ) olup daha sonra bu bölgelerde fibröz plaklar gelişir. Komplikasyonlardan sorumlu olan esas lezyonlar bu plaklardır. Başlıca komplikasyonlar; trombüs gelişimine yol açan fissür, ülserasyon veya endotel disfonksiyonu , anevrizma ve sekonder kalsifikasyon gelişimidir. Plaklar arterde stenoza yol açarak, ilgili damarın beslediği organ ve dokularda akut veya kronik iskemik hastalık ve fonksiyon bozuklukları geliştirebilir<sup>36</sup>. Aterosklerozun dekatlara göre gelişimi şekil 1' de gösterilmiştir<sup>39</sup>.

Şekil 1 : Aterosklerozun dekalara göre gelişimi



Aterosklerozun gelişim evreleri ve tipleri Amerikan Kalp Cemiyeti ( AHA ) tarafından 1995 yılında Tablo 1' de özetlendiği gibi yapılmıştır<sup>36</sup>.

Tablo 1: Aterosklerozun patolojik lezyon tipleri veya gelişim evreleri

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

Kardiyovasküler hastalık ve ateroskleroz gelişimi için iyi bilinen risk faktörleri 2001 yılında National Cholesterol Education Program ( NCEP ) tarafından yayınlanmıştır. Yapılan çeşitli çalışmalarda bu klasik faktörlerin yanı sıra diğer başka risk faktörleri de tanımlanmıştır. Bu risk faktörlerine yeni tespit edilmiş bazı faktörlerde eklenmiştir. Yeni risk faktörleri; Apolipoprotein B, Apolipoprotein A- 1, trigliserid ( TG ), trigliseritten zengin lipoprotein kalıntıları, bozulmuş açlık glikozu olarak belirlenmiştir<sup>40</sup>.

Aterosklerozun belirlenmiş risk faktörleri: NCEP risk faktörleri:

1- Yaş: Erkek > 45 / yıl

Kadın > 55 / yıl

2- Hipertansiyon ( kan basıncı > 140 / 90 mmHg yada antihipertansif tedavi alan )

3- Sigara içimi

4- Ailede erken yaşta koroner kalp hastalığı

Birinci dereceden erkek akraba < 55 yaş

Birinci dereceden kadın akraba < 65 yaş

5- Dislipidemi

6- Diabetes Mellitus

Diğer risk faktörleri:

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

2- Serum homosistein > 10 nmol / l

3- Küçük yoğun LDL partikülleri

4- Serum VLDL / trigliserid > 0,3

5- Hiperinsülinemi ve insülin direnci

6- Abdominal obezite

7- Yüksek serum CRP konsantrasyonu

8- Yüksek lökosit ve / veya yüksek hematokrit

9- Antioksidan vitaminlerin eksikliği

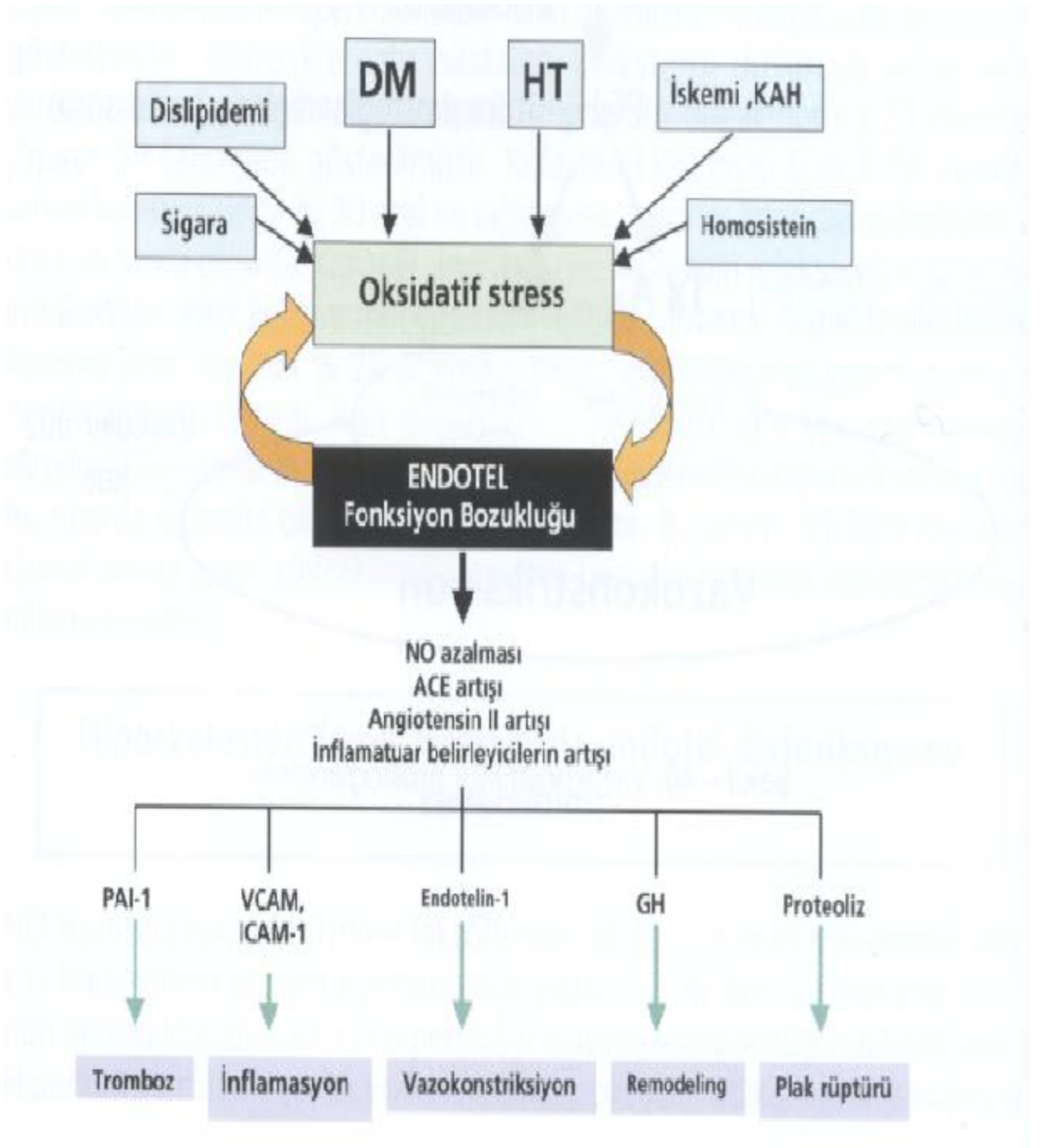
10- Klamidya enfeksiyonu

11- Yüksek plazma fibrinojen, Faktör VII ve VIII, plazminojen aktivatör inhibitör tip 1 konsantrasyonları

Endotel hücreleri hem vasküler reaktivitenin lokal kontrolünde hem de ateroskleroza yol açan bir seri olaya karşı arter duvarını korumada anahtar rolü oynar. Endotelden kaynaklanan substanslar serebral, kardiyak ve renal akımlar gibi önemli vasküler akımların otoregülasyon kapasitesini devam ettirmede başlıca mekanizmalardan birini temsil eder.

Ayrıca endotel pıhtılaşmada ve trombüs formasyonunda, büyüme inhibisyonu ve stimülasyonunda rolü olan faktörleri açığa çıkarır. Normal olarak kan akımını devam ettiren, trombosit agregasyonunu veya düz kas büyümesini inhibe eden NO gibi sübstanslar dominanttır. Endotel anatomisindeki veya fonksiyonundaki değişiklikler kardiyovasküler hastalığın ilerlemesi ve komplikasyonlarının yanı sıra patogeneze de katkı sağlar. Oksidatif strese ve endotel disfonksiyonuna yol açan risk faktörleri şekil 2’ de gösterilmiştir<sup>39</sup>.

Şekil 2: Çeşitli risk faktörlerinin oksidatif strese ve endotel disfonksiyonuna etkileri



Aterosklerozun, karotis arteri diffüz olarak değil genellikle tek veya birçok bölümünü ayrı ayrı etkilediği, sıklıkla bifürkasyonda ve kıvrım yerlerinde geliştiği bilinmektedir<sup>41</sup>. Çeşitli çalışmalarda erkeklerde ateroskleroz eğiliminin yüksek olduğu, menopoz döneminden sonra kadınlarda da eğilimin arttığı, ileri yaşlarda erkeklere yakın düzeye eriştiği saptanmıştır<sup>42</sup>. Menopozda kilo artışı, lipidlerde değişiklik, insülin direnci, endotel fonksiyon bozukluğu, homosistein, lipoprotein ( a ) ve çeşitli koagülasyon faktörlerinde artışın buna neden olabileceği ileri sürülmektedir<sup>43</sup>.

Obezitenin ateroskleroz gelişiminde etken olduğunu savunan araştırmacıların yanı sıra ilişki olmadığını belirten çalışmalar da vardır. Bu çalışmada vücut kitle indeksi ( BMI ) gibi objektif bir kriter kullanılmadığı için sonuçlar güvenilir değildir<sup>41</sup>.

Jhon R. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, aterosklerozun derecesi ile yaş, koroner stenoz ve hipertansiyon arasında çok güçlü bir ilişki bulunmuştur. Ayrıca diabet, Framingham tip A derecelendirmesi, sol ventrikül hipertrofisi ( LVH ), plazma HDL- K ile TG konsantrasyonu, kalp krizi öyküsü ve plazma TK değerleri arasında da güçlü birliktelik saptanmıştır. Tek değişkenli testlerde ekstrakranial aterosklerozun derecesiyle cinsiyet ve ideal vücut kitle indeksi arasında önemli bir ilişki saptanmamıştır. Bu ilişkilerin bağımsız olarak etkisi çok değişkenli analizlerde ( bağımsız aday olmaya aday koroner stenoz dahil edilmemiştir ) test edildiği zaman yaş, hipertansiyon, sigara içiciliği karotis aterosklerozuyla pozitif ilişkili iken; HDL- K konsantrasyonu, ürik asit konsantrasyonu ve tip A skor negatif ilişkili bulunmuştur<sup>44</sup>. Önceki çalışmalar arasında ve önceki çalışmalarla bu çalışma arasında tutarlılık olmaması kısmen son değişkenlerin tanımlanmasındaki farklılıklardan kaynaklanabilir<sup>45</sup>.

Fibrinojenin ateroskleroz ile ilişkisi oldukça çelişkilidir. Semptomatik aterosklerotik hastalığı olan kişilerde yapılan bir anjiyografik çalışmada, fibrinojen karotis bifürkasyondaki aterom plağıyla ilişkili olup, ancak iki yıl içerisindeki progresyonuyla ilişkili bulunmamıştır<sup>46</sup>.

Irene M. ve ark. yaptığı çalışmada sigara içiminin, karotis arter plak progresyonu için en güçlü gösterge olduğu görülmüştür. Yaş, TK ve sistolik kan basıncı da orta ve ciddi progresyon için güçlü, bağımsız göstergelerdir. Erkekler karotis plak progresyonu için daha yüksek risk taşımaktadır, fakat ciddi progresyon için olasılık oranı ( Odds Ratio = OR ) istatistiksel olarak anlamlı değildir. Cinsiyet sadece hafif progresyonda göstergedir. Diabetes mellitusun aortik aterosklerozun ciddi progresyonunun güçlü göstergesi olduğu gösterilmiştir<sup>47</sup>.



### 2. 2. 1. Yaş:

Ateroskleroz erken yaşlarda başlamakla birlikte orta yaşlardan itibaren semptom vermeye başlar. İlerleyen yaşla birlikte sadece prevalansı değil aynı zamanda hastalığın şiddeti de artmaya başlar<sup>48</sup>. İleri yaş bağımsız bir risk faktörü olarak endotele bağımlı vazodilatasyonun bozulmasına neden olmaktadır. Eksperimental veriler, endotel hücrelerindeki bozulmaya EDRF ( NO ) azalmasının yol açabileceğini göstermiştir<sup>39</sup>. Yaş, semptomatik serebrovasküler hastalıklar ve aterosklerozun yaygınlığını etkileyebilecek önemli bir risk faktörüdür.

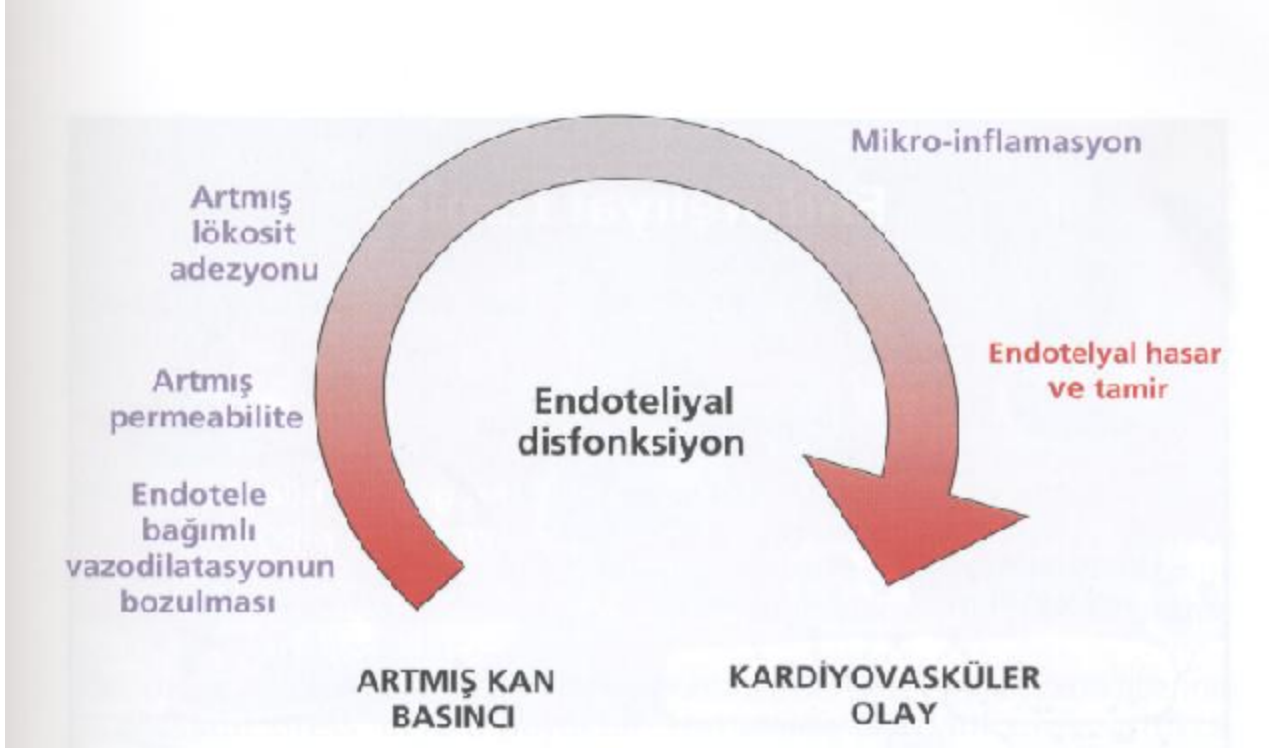
### 2. 2. 2. Cinsiyet:

Aterosklerozun erkeklerde görülme ihtimali kadınlara göre daha yüksektir<sup>49</sup>. Yapılan çalışmaların tamamında erkek kadın oranı yaklaşık 1' i geçmektedir<sup>44</sup>.

### 2. 2. 3. Hipertansiyon:

Hipertansiyon, hem endotel hem de damar düz kasının disfonksiyonuyla karakterizedir. Kronik hipertansiyonda arterlerdeki endotele bağımlı relaksasyonlar bozulmuştur. Bazı trombosit faktörlerine yanıt olarak gelişen relaksasyonlar da değişmiş olup araştırılan hipertansif modele bağlı olarak artmış veya azalmış bulunabilmektedir. Ayrıca bazı hipertansiyon modellerinde endotele bağımlı konstriktör aktivite artmıştır. Endotel fonksiyonundaki bu değişiklikler hipertansif damarların tonusunda artışa yol açar. Kan basıncı artışının meydana getirdiği organ hasarı mekanizması şekil 3' de gösterilmiştir<sup>39</sup>.

Şekil 3 : Kan basıncı artışının meydana getirdiği organ hasarı mekanizması



Weber, sistolik kan basıncının erken karotis aterosklerozunun kuvvetli belirleyicisi olduğunu saptamıştır. Yaptığı çalışmada, hipertansiyonlu tüm olgularda karotis ateroskleroz oranının yüksek olduğunu göstermiştir<sup>50</sup>.

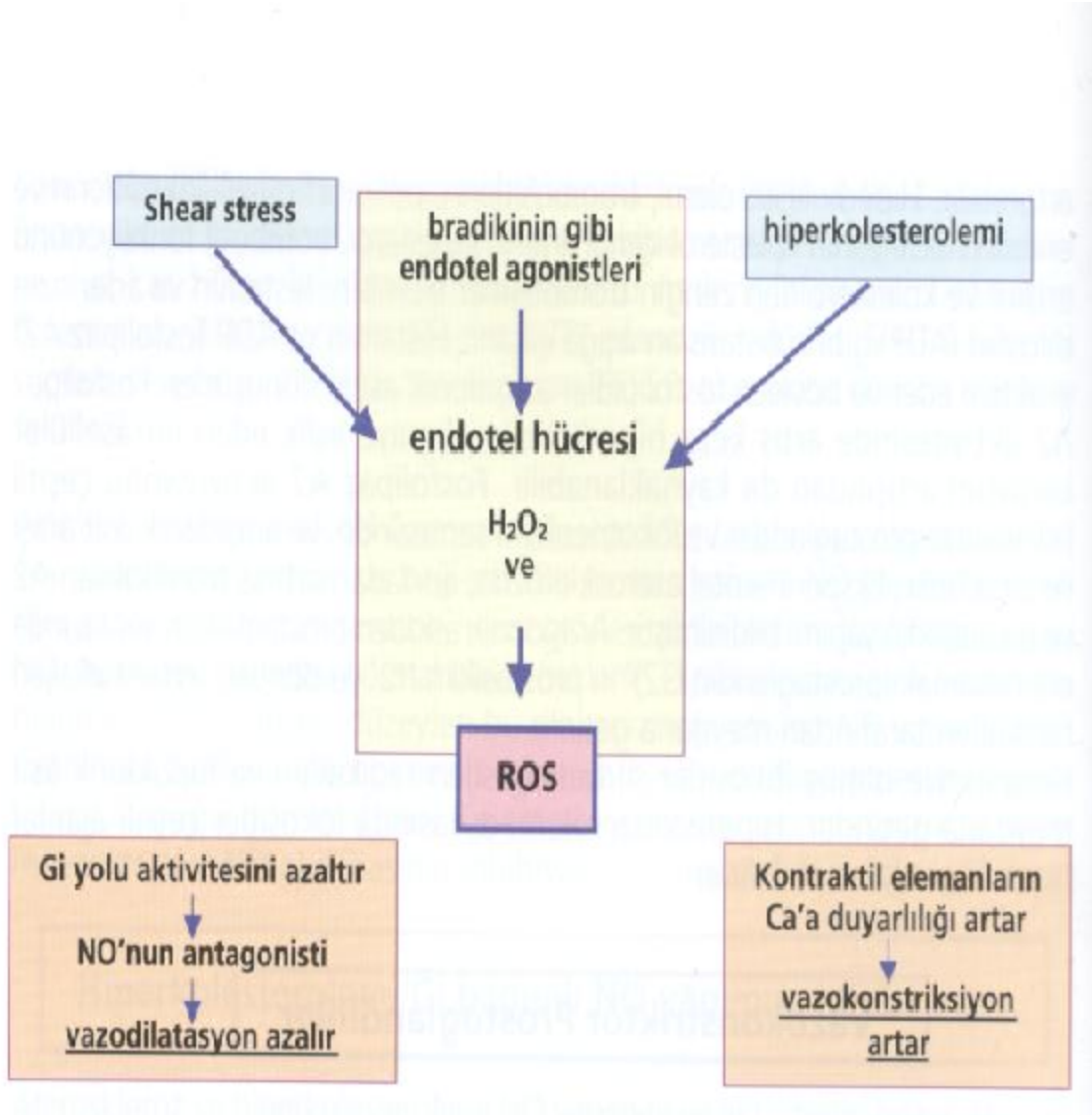
#### 2. 2. 4. Sigara:

Sigara karotis aterosklerozu için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Sigara kullanımının fibrinojen seviyesi ve hemoglobin konsantrasyonunu etkilediği, aterosklerozu hızlandırdığı öne sürülmektedir. Sigara içme süresinin artması ile bu riskin çok daha hızlı arttığı gösterilmiştir<sup>51, 52, 53, 42</sup>. Ertan N ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada karotis aterosklerozunun gelişiminde etkili risk faktörleri araştırılmıştır. Ağır stenoz grubunda yaş ortalamasının ve sigara kullanım oranının belirgin yüksek olduğu dikkati çekmiş olup, iskemik kalp hastalığı ve periferik arter hastalığı yüksek oranda saptanmıştır. Sigara içenlerde ileri karotis stenozu saptanma olasılığı sigara içmeyenlere göre 4.9 kat fazla bulunmuştur<sup>54</sup>.

## 2. 2. 5. Lipid Profili:

Endotele bağımlı relaksasyonlar hiperlipidemi ve aterosklerozda azalmıştır. Hiperkolesteroleminin endotel hasarı yaptığı çok iyi bilinmektedir. Fakat bunun oluş mekanizması henüz açıklanamamıştır. Endotel ve damar düz kas hücreleri, nötrofiller, monositler ve trombositler hiperkolesterolemide serbest oksijen radikallerinin kaynağı olabilirler. Hiperkolesterolemi direkt olarak endotele bağımlı vazodilatasyonu engeller ve böylece damar fonksiyonu üzerinde zararlı etkileri vardır. Ateroskleroz ve hiperkolesterolemi NO yapımını ve aktivitesini bozar. Hayvan çalışmaları aterosklerozun geriletilmesi ve endotele bağlı yanıtların düzeltilmesine diyetin ayarlanması ile hiperkolesteroleminin düzeltilmesi yoluyla ulaşılabileceğini göstermiştir. NO' nun trombositlerden büyüme faktörlerinin açığa çıkışını inhibe ederek düz kas hücrelerinin proliferasyonunu önleyebileceği de ileri sürülmüştür. NO' nun aterosklerozda vasküler hipertrofiyi önleyebileceği düşünülmektedir. Hiperkolesterolemi çeşitli yollarla serbest oksijen radikallerinin seviyesini arttırabilir. Hiperkolesterolemi, trombositlerin, polimorf nüveli lökositlerin ve endotel hücrelerinin kolesterol içeriğini arttırır. Kolesterol, trombosit fonksiyonunu arttırır ve kolesterolden zengin trombositler trombin, histamin ve adenozin difosfat ( ADP ) gibi sübstansları açığa çıkarır. Histamin ve ADP fosfolipaz A2' yi aktive eder ve böylece fosfolipidler araşidonik aside dönüşürler. Fosfolipaz A2 aktivitesinde artış keza hiperkolesterolemiye eşlik eden intrasellüler kalsiyum artışından da kaynaklanabilir. Fosfolipaz A2 aktivasyonu çeşitli hücrelerde prostaglandin ve lökotrienlerin sentezinde ve araşidonik asit artışı ile birlikte dir. Eksperimental aterosklerozda, aortadan artmış tromboksan A2 ve prostasiklin yapımı bildirilmiştir. Araşidonik asidden prostaglandin sentezinde ara basamak prostaglandin G2' nin prostasiklin H2' ye dönüşü serbest oksijen radikalleri tarafından meydana getirilir. Keza aktive olmuş lökositler serbest oksijen radikalleri ve hipoklorik asit meydana getirirler. Hiperkolesterolemi esnasında lökositler çeşitli ajanlar tarafından aktive olabilirler<sup>39</sup>. Hiperkolesteroleminin endotel disfonksiyonu oluşturma mekanizması şekil 4' de gösterilmiştir.

Şekil 4 : Hiperkolesteroleminin endotel disfonksiyonu mekanizması



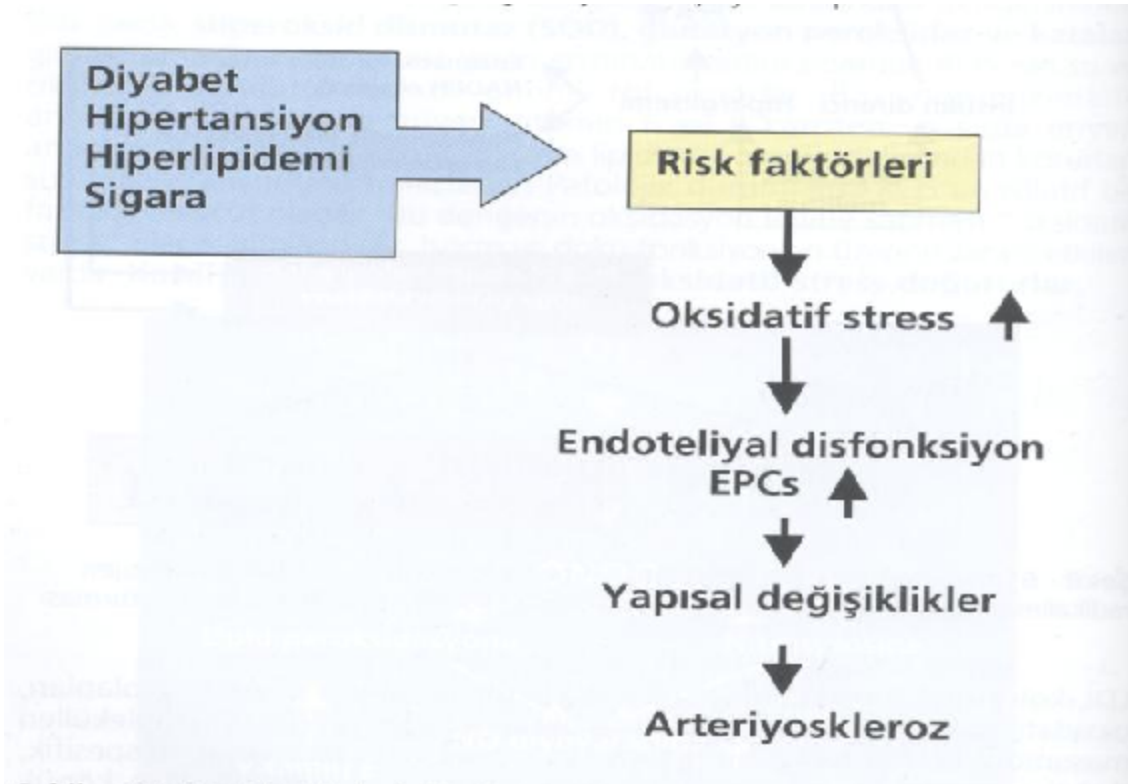
Plazma lipid ve lipoprotein konsantrasyonları ile karotis arter aterosklerozi arasında ilişki saptanmıştır<sup>51, 53</sup>. Atherosclerosis Risk in Communities ( ARIC ) çalışmasında karotis arter aterosklerozi olan vakalarda plazma TK, LDL- K ve TG düzeyleri kontrol vakalarına göre daha yüksek, HDL- K seviyesinin ise daha düşük olduğu saptanmıştır<sup>41</sup>.

#### 2. 2. 6. Diabetes Mellitus:

Diabetes Mellitus hiperglisemi, mikroanjyopati ve makroanjyopati gibi vasküler komplikasyonlarla karakterizedir. Diyabetik mikroanjyopatının öğeleri retinopati, nefropati ve

polinöropatidir. Diabetes Mellitus’ da makroanjiopatiye koroner arter hastalığı, periferik damar hastalığı ve serebrovasküler hastalıklar dahildir. Bunların sonucu aterotromboz gelişerek, kalp infarktüsü, kladükasyo ve beyin infarktüsü gelişir. Kontrolsüz hiperglisemi, diyabetik vasküler komplikasyonların gelişmesinde başlıca risk faktörüdür. Endotel hücreleri, hipergliseminin hedeflediği ilk hücrelerdir. Yüksek glikozun yaptığı endotelyal hasar mekanizması hala çok az anlaşılmıştır. Hipergliseminin indüklediği heparanaz yapımı ve bunu takip eden heparan sülfatın parçalanmasının endotelyal hasara katkısı olabilir. Diabetes Mellitus ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin ateroskleroza yol açma mekanizmaları şekil 5’ de gösterilmiştir<sup>39</sup>.

Şekil 5 : Risk faktörlerinin ateroskleroza yol açma mekanizmaları

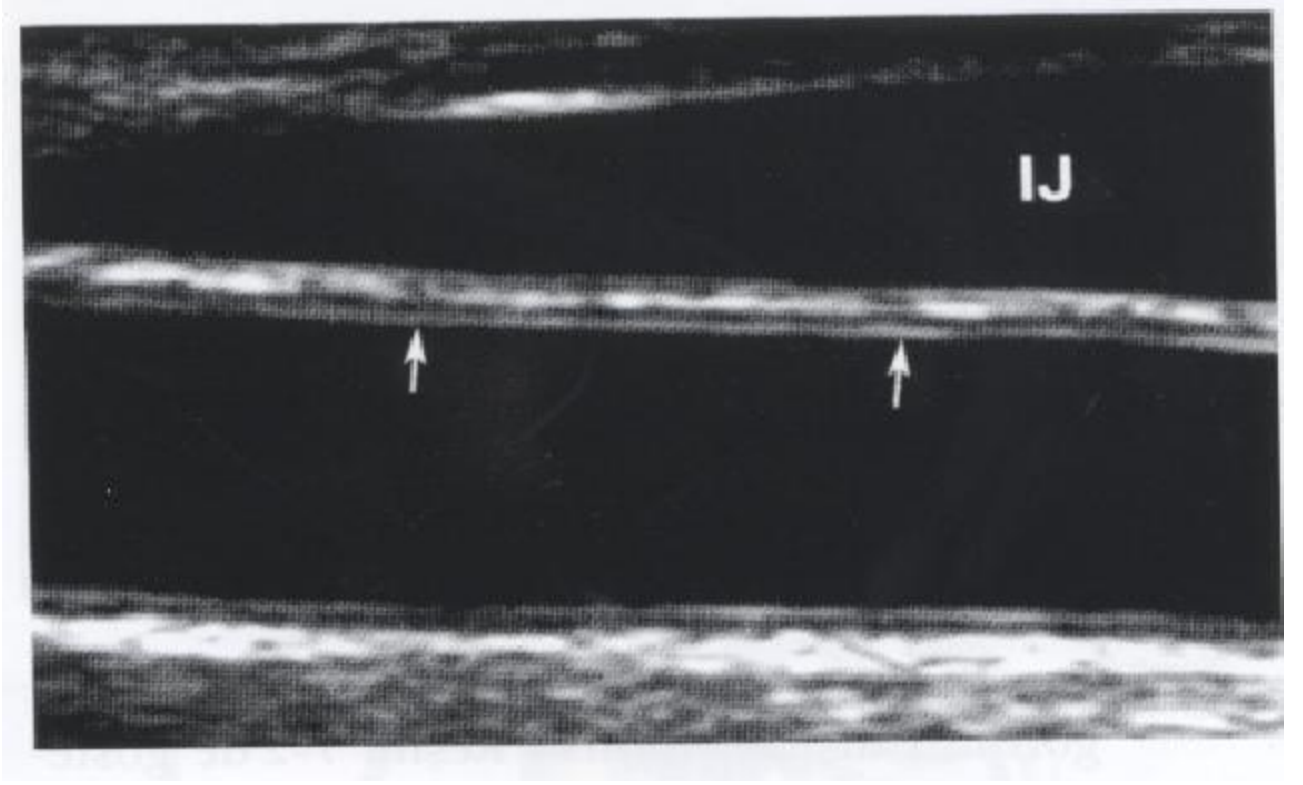


EPCs = Endotelyal promotor hücreler ( damar tamirinden sorumlu )

### 2. 3. Karotis İntima - Media Kalınlığı:

Tüm vücutta arterler benzer yapıdadır; intima en iç katman olup normalde çok incedir. İntima, mikst hücrelerin oluşturduğu bir tabaka ile internal elastik laminadan ayrılan tek tabakalı

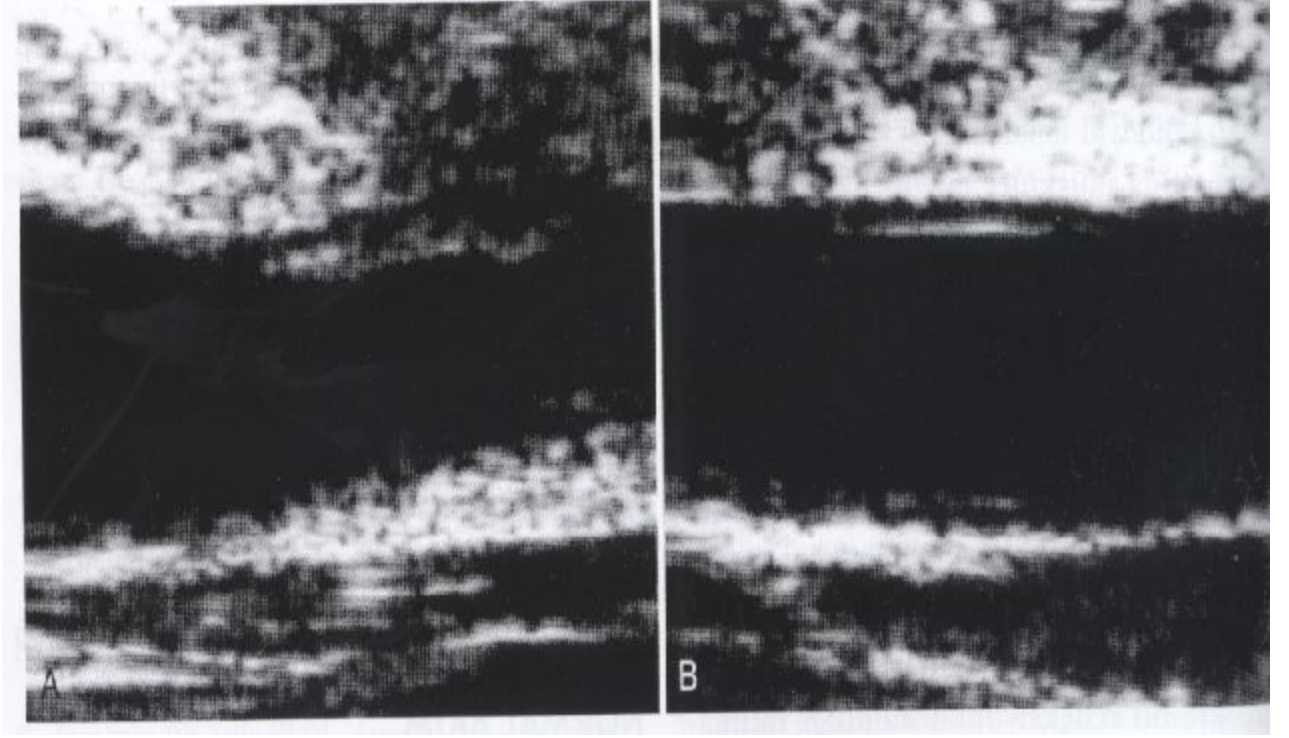
Şekil 6 : Normal arteriyel anatomi. Ana karotis arter ( CCA )' nın bu longitudinal görüntüsünde intimal yüzeyden ( oklar ) kaynaklanan keskin hat ( specular reflection ) görülmekte. Bu refleksiyonun periferindeki siyah çizgi arterin media tabakasını ifade etmektedir. En dıştaki beyaz çizgi ise arterin adventisyasıdır. Komşu internal juguler vende duvar yapısı izlenememektedir çünkü venlerin cidarlarının müsküler tabakası çok incedir ve cidarlar arterlere göre çok incedir.



İntimal refleksiyon düz, ince ve adventisya tabakasına paralel olmalıdır. İntimanın ondülasyonu ve kalınlaşması plak birikimini ya da nadiren fibromüsküler hiperplaziyi işaret edebilir. Endarterektomi sonrası cerrahi tarafta intimal refleksiyon kaybolmuştur. Çünkü plak ile birlikte intima' da çıkarılmıştır. Endarterektomi sonrası çıkarılan bölümde yeni intima oluşumu başlamaktadır. Bu sonografik olarak seçilememektedir.

İntimal refleksiyonu longitudinal imajlarda görmek imajın damarın uzun aksı vasıtasıyla alındığını gösterir. Benzer şekilde transvers kesitlerde intimanın görülmesi imajın damar aksına dikey olduğunu gösterir. Longitudinal imajlarda damarın uzun aksından görüntü dışına çıkılırsa şekil 7' de gösterildiği gibi arteriyel duvarın yanlış olarak kalınlaştığı izlenimi edinilebilir<sup>55</sup>.

Şekil 7 : Aks dışı görüntüleme planı nedeniyle yanlış pozitif plak tanısı. A, Görünüm darlığına yol açan plak varlığına benzemektedir. B, Transüderin hafif hareket ettirilmesiyle arter segmenti uzun aksa düşürülünce aynı damarın normal olduğu izlenmektedir. İntimal refleksiyon açıkça görülmektedir.



Ana karotis arterde normal İMK, plaksız alanlarda yapılan ölçümlerde;  $(0.009 \times \text{yaş}) + 0.116$  formülüne göre, 40 yaşında ortalama 0.48' den, 100 yaşında ortalama 1.02' ye doğru yaşla lineer olarak artış gösterir. Yaş ile bağlantılı değişime ek olarak, İMK erken plak oluşumuna cevap olarak da artar<sup>55</sup>. Bu nedenle bu ölçüm çeşitli klinik ortamlarda kardiovasküler risk işareti olarak kullanılır. Genellikle İMK ölçümleri değişken olarak ana karotis arterin tübüler ve bulböz parçalarından ve proksimal internal karotis arterden yapılır. Normal ve anormal popülasyonlar arasında İMK'nın eşik değeri farklılık göstermektedir. Bu nedenle de anormali tanımlayan tek bir eşik değeri saptamak zordur. Ek olarak, yaşa bağlı değişkenlik de göz önünde bulundurulmalıdır. Bununla beraber, İMK'nın 0.9 mm veya daha fazla olması anormal bir bulgudur ve genellikle bu kalınlıktaki intima - media tabakasına sonografik olarak izlenebilen plak da eşlik etmektedir. Eski incelemelerin intima - media kalınlığının ölçümüne, artık tavsiye edilmeyen, gözle görülür plak bulunan alanları dahil ettiği unutulmamalıdır. İMK ölçümü görünür plakları içermemelidir<sup>55</sup>. Genel olarak sağlıklı bireylerde normal İMK 0.25 - 1.0 mm olarak kabul edilmiş olup her yıl 0.01 - 0.02 mm artış gösterir<sup>10</sup>.

Ekstrakranial karotis arterlerde görülen değişiklikler diğer arteriyel yataklardaki aterosklerotik lezyonlarla korelasyon gösterir. Koroner arteriografide bulunan lezyonlar karotis arterlerdeki lezyon varlığıyla koreledir. Karotis arterler B- mod ultrasonografi ile kolayca ve noninvaziv olarak değerlendirilebilir. İMK' nın kantitatif ölçümleri CCA' nın distal segmentinde; karotis bulbusunun hemen proksimalinden yapılmıştır. Bu değişiklikler klinik olarak aşikar kardiyovasküler hastalık ile birlikte dir. CCA' nın bu segmentindeki artmış İMK aterosklerotik hastalığın göstergesi olarak kabul edilmektedir<sup>56, 57</sup>.

Karotis İMK ölçümleri distal CCA' dan yapılır. Bunun nedeni düz duvarlı olması, yüzeysel, cilde paralel seyretmesi ve çalışılmasının bu nedenle daha kolay olmasıdır. Sonuçlar internal karotis arter ( İCA ) ' ya göre daha fazla tekrarlanabilir. İCA çalışması ve ölçümleri daha uzun zaman alır ve CCA' ya oranla daha fazla çaba gerektirir. Ayrıca, İCA boynun derinliklerinde uzanır. Orjininde duvarları birbirine paralel değildir ve boynun yüzeyine paralel seyretmez. Fokal plaklar proksimal İCA' da yerleşir ve İCA İMK' sında, CCA İMK' sına oranla daha fazla varyasyon vardır. Bütün bu nedenlere bağlı olarak, İCA' da ölçüm varyasyonları CCA' ya oranla yaklaşık üç kat daha büyüktür<sup>58</sup>.

Ateroskleroz jeneralize bir hastalık olmasına rağmen, fokal plaklar arteriyel bifürkasyonlara lokalize olma eğilimindedirler. Karotis, koroner, ilio femoral arterler ve distal aorta yüksek plak formasyonu insidansına sahip iken, üst ekstremiteler genellikle korunmuştur. Bifürkasyonlar, dallanma orjinleri ve eğrilerin iç kavsi gibi geometrik konfigürasyonlar özellikle lokal plak formasyonuna yatkın görülmektedir. İnsan karotis bifürkasyonunda intimal kalınlaşma ve plak formasyonu en belirgin olarak, İCA proksimal segmentine uzanacak şekilde distal CCA dış duvarı boyunca görülmektedir. CCA ve İCA İMK' sı ile ilişkili bağımsız değişkenler yaş, cinsiyet, son sistolik ve diyastolik kan basıncı, son zamanlarda anti hipertansif ilaç kullanımı, sigara içme öyküsü, yılda kaç paket sigara içtiği, diabetes varlığı, HDL ve LDL kolesterol seviyeleri, TG seviyesi ve EKG anormallikleridir<sup>59</sup>.

Arteriyel duvar üzerindeki mekanik streslerin ateroskleroz patogeneğinde lokal faktörler gibi rolü olabileceği gösterilmiştir. Hemodinamik kuvvetler içinde radyal sıkıştırıcı basınca ek olarak en önemlileri duvar shear stres ( kan akımının damara yaptığı mekanik kuvvet ) ve gerilmedir. Sağlıklı kişilerde ve diabetes mellituslu, hipertansiyonlu, sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda karotis İMK ile shear stres arasında negatif bir ilişki gösterilmiştir. Ateroskleroz; hipertansiyon, dislipidemi ve diabetes mellitusu kapsayan multipl risk faktörleriyle sıkı ilişkili karmaşık bir durumdur. Mekanik kuvvetler bu risk faktörlerine tepkiyi değiştirebilir<sup>60</sup>.



Shear stres, kan akımı sürtünmesinin endotelial yüzey üzerinde oluşturduğu teğetsel bir kuvvettir. Gerilme uyarısı gibi gerilme aparatıyla oluşturulan mekanik zorlanma in vitro olarak kullanılmaktadır. Buna rağmen, çevresel duvar gerilimi, transmural basınç nedeniyle görülen normal mekanik kuvvet in vivo olarak araştırılmıştır. İn vivo, mekanik zorlanma arterin niteliğine bağlıdır. Çevresel duvar gerilmesi elastik arterlerde daha rijid arterlere göre daha büyük mekanik zorlanmayla sonuçlanmaktadır. Çevresel deformasyon ve duvar geriliminin farklı şekillerde rol oynadığı da gösterilmiştir. Buna göre gerilme uyarısı in vivo olarak iki faktör gibi değerlendirilebilir; çevresel zorlanma ve mekanik duvar gerilimi. Fakat, çevresel zorlanma ve duvar gerilimini mekanik stres gibi in vivo olarak aynı anda değerlendiren çalışma yoktur<sup>60</sup>.

İN vivo duvar shear oranları arteriyel lümen içerisindeki hız dağılımının laminar kan akımı olduğu farz edilerek poiseuillean parabolic model kullanılarak şu formüllerle hesaplanmıştır<sup>61</sup>.

Piksistolik shear rate = 4 x piksistolik velocity / IDs ( Pik sistolik internal diameter )

Ortalama shear rate = 4 x ortalama velocity / IDd ( End diastolik internal diameter )

Çevresel duvar gerilimi ve Strain = Pik ve ortalama duvar gerilimi değerleri Carallo ve arkadaşlarının rapor ettiği şekilde Laplace's kanununa göre elde edildi<sup>62</sup>:

Pik çevresel duvar gerilimi ( dyne / cm ) = SBP ( Sistolik kan basıncı ) x ( IDs / 2 )

Ortalama çevresel duvar gerilimi ( dyne / cm ) = MBP ( Ortalama kan basıncı ) x ( IDd / 2 )

Ortalama kan basıncı ( MBP ) = ( SBP + 2 x DBP ) / 3.

### 2. 3. 1. İnceleme Yöntemi ( Ultrasonografi ) :

Ultrasonografik görüntüleme kullanılan temel parametreler vücuda pulslar şeklinde gönderilen ses demetinin dönüş süresi ve dönen bu ekoların şiddetidir. Dönüş süresi lokalizasyonu, şiddeti ise A- modda amplitüdü, B- modda ise parlaklığı belirler. Doppler yöntemlerinde ise temel parametre, gönderilen ve alınan ekolar arasındaki frekans farklılığıdır.

Ultrasonografik görüntüleme vücuda saniyede 500 ile 3000 defa ultrason pulsu gönderilir. Saniyede 1000 defa puls gönderildiğini varsayarsak her puls iki veya üç dalga içerir. Bu da yaklaşık 5 - 6 mikrosaniye sürer. Her puls arasında bir milisaniye ara olduğundan bu sürenin 5 - 6 mikrosaniyesi vuruş, 994 mikrosaniyesi ise dinlemede geçecektir. Böylece kısa puls ( % 0.6 ) ve uzun dinleme ( % 99.4 ) zamanı nedeniyle " real - time " görüntüleme mümkün olmaktadır.

Ultrasonografi diyagnostik radyolojideki diğer yöntemlerden yankı temelinde dayanması nedeniyle farklıdır. Örneğin X - ışını kullanılan röntgen ve BT' de temel parametre organizmayı geçen ışınların ( transmisyon ) attenuasyon farklarıdır. Radyonüklid görüntüleme organizmaya verilen radyoaktivite ( emisyon ), MR görüntüleme hidrojen çekirdeklerinin saldıkları sinyaller ( emisyon ) saptanır. Ultrasonografide ise parametre yankı ( " echo " ) dır.

Ultrasonografinin A- mod, B- mod ve M- mod olarak isimlendirilen üç yöntemi vardır. " A " " amplitüd ", " B " " brightness " ( parlaklık ), " M " de " motion " ( hareket ) sözcüklerinin baş harfleridir.

#### A- mod ( A- tarama )

Bu yöntemde incelenen bölgedeki farklı doku yüzeylerinden yansıyan ses bir grafik şeklinde kaydedilir. Yankıların amplitüdü yankının şiddetini, yankılar arasındaki mesafe de yapıların vücut içerisindeki derinliklerini verir. Günümüzde kullanım alanı çok azalmış olan bu yöntemin en iyi örneği gözün incelenmesidir. A- taramada veriler kantitatifdir, incelenen kesim görülmez.

#### M- mod ( M- tarama )

Bu yöntemde hareketli yapılardan yansıyan ekolar zaman / pozisyon grafiği şeklinde kaydedilir. Kalbin inceleme yöntemidir ( eko - kardiografi ).

#### B- mod ( B- tarama )

Bu yöntemde ise yankılar şiddetleri ile orantılı parlak noktalar şeklinde kaydedilerek, incelenen kesitin değişik parlaklıkta noktalardan oluşan bir görüntüsü elde edilir. B- tarama yöntemi diyagnostik radyolojide kullanılan ultrasonografik görüntülemenin temelidir.

Ultrasonografik görüntüler tanımlanırken ekoların yoğun olduğu bölgeler hiperekoik, az olduğu bölgeler hipoekoik, hiç olmadığı bölgeler ise anekoik olarak tanımlanır. Ekojenitesi içinde bulunduğu organa eşit olan lezyonlar izoekoiktir. Hiperekoik lezyonlar için ekojen, hipoekoik lezyonlar için ise transonik, sonolusent gibi terimler de kullanılmaktadır.

B- mod kesit görüntüleme ile damarın patomorfolojisi demonstre edilir, lümenin çapı ve intimal düzensizlik belirlenir. Aterom plakları ve plak çevresindeki ülser, hemoraji ve kalsifikasyonlar saptanır.

### Artefaktlar

Ultrasonografik görüntüyü oluşturan iki temel parametre ekonun şiddeti ve dönüş süresidir. Ekonun şiddeti görüntüdeki ekojeniteyi, dönüş süresi ise lokalizasyonu belirler. Ultrason aygıtımız saptadığı ekoyu sesi gönderdiği yönde, dönüş süresine göre hesapladığı bir derinlikte lokalize eder; saptadığımız bu ekonun nasıl bir mekanizmayla ( kırılma, yansıma, saçılma ) ve hangi yönden geldiğini bilemez. Bu nedenle sesin kırılması ve / veya güçlü reflektif yüzeylerden değişik açılarla yansıtılması artefakt görüntülere neden olur. Ultrason artefaktları, ya bir yüzeyin yanlış yerde lokalizasyonu ( ayna hayali artefaktı, kırılma artefaktı ), ya da yapıya uygun olmayan ekojenitede gösterilmesi ( akustik gölgelenme, akustik artım ) ile ilgilidir. Genellikle, çok belirgin değildirler ve karışıklığa neden olmazlar. Akustik gölge ve akustik artım ise tanıya büyük katkı sağlar.

### Reverberasyon Artefaktı

Reflektif yüzeylerden gelen ekonun bir bölümünün transduser yüzeyinden geri dönerek tekrar reflektif yüzeye çarpması ile oluşur. Yüzeye ikinci defa çarpan bu pulsun transduser dönüş süresi ilk ekonun iki katıdır. Bu nedenle reflektif yüzeyin arkasında, yüzeyin transduser uzaklığına eşit mesafede yüzeyin daha zayıf ekolu bir görüntüsü oluşur. Transduser ile reflektif yüzey arasındaki yankılanmalar birçok kere tekrarlanacağı için görüntüdeki reverberasyon artefaktı, reflektif yüzeyin distale doğru gittikçe zayıflayan kopyaları şeklindedir.

Reverberasyon artefaktı sıvı koleksiyonlarının veya yoğun akustik gölgelerin üzerinde belirgindir. Örneğin mesanenin ön duvarının altında görülen paralel çizgilenmeler karın ön duvarındaki yüzeylerin reverberasyon artefaktlarıdır. Yakın alan ( " near - field " ) artefaktı olarak da isimlendirilen bu artefaktlar mesanede olduğu gibi safra kesesinin ve kistik yapıların üst tarafında da görülür. Safra çamuru veya debris benzer görünümler oluşturan bu artefaktların depandan kesim yerine üstte olmaları ayırıcı tanıyı sağlayan özellikleridir. Karın duvarının reverberasyon artefaktı şişman hamilelerde ön duvarda yalancı plesanta görünümüne

neden olur. Karaciğerin ön kesimindeki, örneğin metastaz gibi küçük hipoekoik oluşumlar da aynı orijinli reverberasyon artefaktları ile örtülebilir.

Reverberasyon artefaktlarının kistik veya hipodens alanlar üzerindeki görünümünü tanımak kolaydır. Tanıda en önemli kriter artefakta neden olan güçlü reflektif yüzey ile artefakt görünümü arasındaki mesafenin, reflektif yüzey ile transduser arasındaki mesafeye eşit olmasıdır. Bu özellik, reverberasyon artefaktlarının pelviste sıvı kolleksiyonuna benzer görüntü oluşturduğu durumlarda tanıya yardım eder. Buradaki reflektif yüzey, rektosigmoid kolondaki gazdır. Reverberasyon artefaktı gazın oluşturduğu yoğun akustik gölge üzerinde oluşur. Gazın oluşturduğu şiddetli reflektif yüzey yalancı kistik oluşumun ön kenarını, bu yüzeyin reverberasyonu ise arka kenarını yapar. Artefakta bağlı bu psödokistik oluşumu gerçek bir sıvı kolleksiyonundan ayırmak çok zor olabilir. Transduserin açısını değiştirmek veya mesaneyi boşaltmakla görünüm küçülür veya kaybolur. Bazen diğer kesit görüntü yöntemlerine başvurmak gerekebilir.

#### Ayna Görüntüsü ( " mirror - image " ) Artefaktı

Ayna görüntüsü veya ayna - hayali artefaktının nedeni diyafragma veya rektal gaz gibi şiddetli yansıtıcı özellikteki düzgün yüzeylerdir. Örneğin karaciğerde diyafragmaya yakın lokalizasyondaki bir hemanjiomda, ses demeti önce diyafragmaya sonra hemanjioma sonra tekrar diyafragmaya çarparak transdusere döner. Aygıtımız görüntüyü ekonun dönüş süresine göre lokalize edeceğinden diyafragmanın arkasında hemanjiomun bir ayna hayali oluşacaktır.

Lezyonla birlikte görüntülendiğinde ayna hayali artefaktını tanımak kolaydır. Artefakt kaynağı kesit dışındaysa tanı zorlaşır. Örneğin pelvik incelemelerde mesanenin kesit dışında kalan daha derindeki alt kenarının rektum gazı ile oluşturduğu reflektif yüzeyden yansıyan ekolar mesanenin kesitteki görüntüsünden daha büyük psödokistik bir görünüm oluşturur. Böyle bir durumda mesane boşaltıldıktan sonra incelemenin tekrarı sorunu çözer.

#### Kuyruklu Yıldız Artefaktı

V- şekilli artefakt veya " ring - down " artefakt adı da verilen bu artefakt, ses demeti, zil gibi titreşim yapacak bir yapıyla karşılaştığında ortaya çıkar . Örneğin karaciğer içerisindeki saçma tanesine çarpan ultrason demeti, saçmanın titreşimine ve uzun süre ses üretmesine neden olacaktır. Ard arda transdusere dönen reflektif yüzeye ait ekolar ekojen yapının arkasında

sıkışık ekolardan oluşan bir kuyruk görünümü oluşturur. Bu kuyruk birçok güçlü reflektif yüzey içeren barsaktaki köpüklü sıvı - gaz karışımlarının arkasında da görülür. " Copper - 7 " tipindeki IUCD, safra yollarındaki gaz ve sıklıkla adenomiyomatoziste görülen safra kesesi duvarındaki kolesterol kristallerinin " ring down " artefaktlarında, titreşim veya refleksiyon kısa sürdüğünden, kuyruk daha kısadır.

### Akustik Gölge ve Akustik Artım

Akustik gölge ve akustik artım ( " akustik enhancement " ), neden olan yapılar hakkında önemli bilgiler veren artefaktlardır. Örneğin safra kesesi içerisindeki taşın en güvenilir radyolojik bulgusu akustik gölgesidir. Akustik gölge sesin hemen hemen tamamının, gölgeye neden olan yapı tarafından yansıtılmasına ve / veya soğurulmasına bağlıdır. Karaciğer ve uterus içerisindeki kalsifik odaklar da benzer şekilde akustik gölge oluşturur.

Kistik bir yapı ise, tersine, ses demetini yumuşak doku kadar zayıflatmaz. Örneğin bir karaciğer kistin distalinde aynı seviyedeki komşu karaciğer dokusundan daha çok ses enerjisi vardır. Kistin distalinden yansıyan ses parankimden yansıyan sestten fazla olacağı için kistin distalindeki parankim daha parlak ( ekojen ) görülür. Akustik artım veya arka duvar yankılanması dediğimiz bu olay, ekojen partiküllerle dolu solid görünümlü kistik bir oluşumun arkasında da oluşacağından, tanıya büyük katkı sağlar. İçeriği ekojen olan hematometrokolpos ve yüzeysel yerleşimli olduğu için reverberasyon artefaktları tarafından örtülmüş kistik bir oluşum, arkalarındaki akustik artıma bakarak tanınabilir.

### Kırılma ( " refraction " )

Kırılma sesin reflektif yüzlere eğik çarpması sonucu ortaya çıkar. Kırılma ve yansıma oranlarını bu eğimin derecesi tayin eder. Ses, hızlı yayıldığı solid bir ortamdan daha yavaş yayıldığı kistik bir ortama geçerse kırılma konverjan, tersi olursa diverjandır. Küçük boyutlu kistik oluşumlar sesi bir mercek gibi foküse ederler. Sesin bu şekilde kırılarak foküse olması küçük kistik yapıların arkasındaki akustik artımın bir bölümünden de sorumludur. Bu olayın tersi yani dışa doğru kırılma ise yapıların kenarlarının arkasında kırılma gölgesi dediğimiz bir gölgeye neden olur. Defoküse etki nedeniyle ses kırılarak yön değiştirir. Sonuçta refraktif yüzeyin arasından gelen ekolar azalır. Oblik mesane duvarından oluşan böyle bir kırılma gölgesi uterus üzerine süperpoze olarak incelemeyi güçleştirebilir.

Kırılma gölgesinin kısmen etken olduğu kabul edilen diğer önemli bir görünüm, dermoid kistler içerisindeki saç yumaklarının yaptığı ekosuz gölgelenmedir. Dermoid kist tanısı yalnız başına bu ekosuz gölge görünümü ile konabilir.

Kistik bir yapının kenarındaki kırılma daha derinden gelen ekoların yer değiştirmelerine de neden olur. Karaciğerdeki kistik bir yapının neden olduğu böbrek konturunun veya diafragmanın kırılmış görünümleri ve fetusta oksipital kemiğin depresyon fraktürü görünümü, kırılma artefaktları örnekleridir. Ancak böyle olgularda ultrason demetinin sadece dış kesiminin değil tümünün kırılması sözkonusudur. Konturların kırılmış görünümüne sesin farklı dokulardaki yayılım hızının değişik olması da neden olabilir. Örneğin yağlı dokuda ses yayılım hızı çevreye göre % 5 daha yavaştır. Bu nedenle karaciğerde liposarkom gibi yağlı bir tümörün arkasındaki diyafragma parçası kırılmış şekilde daha distalde görülecektir.

#### Duplikasyon Artefaktı

Kırılmanın neden olduğu diğer bir artefakt şeklidir. Abdomende orta çizgide transvers yapılan çalışmalarda gözlenir. Ses demeti karın ön duvarındaki yağ ve rektus kasının arka duvarının oluşturduğu yüzey tarafından kırılır. Bu artefakt nedeniyle superior mezenterik arter, gestasyon kesesi, Copper - 7 tipi IUCD ve Foley kateteri gibi oluşumlar çift görülürler.

#### Aksdışı ( off – axis ) Artefaktı

Ultrasonik ses demetinin kenarları keskin değildir. Merkezden çevreye doğru gittikçe azalan intensitede bir demet şeklindedir. Demetin yoğunluğu fokal zonda en yüksek değerdedir. Bu seviyenin proksimal ve distalinde demetin yoğunluğu azalır. Yani ses enerjisi fokal zonda konsantre diğer bölgelerde diffüzdür. Bu nedenle tanı için akustik gölgenin önem taşıdığı, örneğin küçük safra kesesi taşları gibi yapılar araştırılırken, güçlü akustik gölge oluşturabilmek için fokal zonu uygun şekilde ayarlamak büyük önem taşır.

Özellikle küçük elementli lineer veya faz dizilişli transduserlerde, elementlerin oluşturduğu ses demetlerinin kenarlarında " side – lobes " adı verilen seslerin karıştığı bir alan meydana gelir. Bu alanlar ana ses demetinin periferinden daha intensirler. Karşılıklarına özellikle konkav şekilli bir güçlü reflektif yüzey çıktığında yansıyan ekolar transduser tarafından ses demetinin gönderildiği yönde lokalize edileceklerdir. Bu da değişik pozisyonlarda eğri çizgi artefaktlarına neden olur.

## Kesit Kalınlığı Artefaktı

Ses demetinin kalınlığı incelenen bölgedeki kistik oluşumun genişliğinden daha fazla olduğunda, ses demetinin bir kısmı kesit planının dışındaki yapılara çarpıp kistin içine projekte olarak kistik yapının içinde çamur veya pü görünümüne neden olabilir. Bu artefakt nedeniyle basit bir kist, komplike kist izlenimi verebilir. İncelenen bölge foküse edilerek bu artefakt önlenir<sup>63</sup>.

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3. 1. Hastalar:

Çalışmamız prospektif olarak tasarlandı. Çalışma ve kontrol grubunu Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye A. D. ' da izlenen hastalar oluşturdu. SKH' sı olan 56 olgu ve tiroid fonksiyonları normal 56 kontrol grubu çalışmaya alındı. Normal serum değerleri hastane biyokimya laboratuvarı ölçütlerine uygun olarak; TSH: 0.27 - 4.2 uIU / L, ST3: 2.8 - 7.1 pmol / L, ST4: 11.6 - 22 pmol / L arasında kabul edildi. SKH' lı olgular TSH' nın 4.2 uIU / L' den büyük iken ST4 değerinin normal sınırlar arasında olmasıyla belirlendi. Eşlik eden hipertansiyon, diabetes mellitus, renal ve hepatik yetmezlik, koroner arter hastalığı ( KAH ) ve diğer sistemik hastalığı olanlar, sigara içenler, alkol kullanımı olanlar ve obezler ( BMI > 30 kg / m<sup>2</sup> ) çalışmaya alınmadı. Olguların hiçbirinde kronik ilaç kullanımı yoktu.

Elli altı hasta grubunun 10' u erkek, 46' sı kadındı. Kontrol grubunun 11' i erkek 45' i kadındı. Hasta ve kontrol grubu yaşlarına göre 2 gruba ayrıldı. 35 yaş ve altındakiler subgrup 1, 35 yaş üstündekiler subgrup 2 olarak değerlendirildi. Hastalar TSH düzeylerine göre de iki subgruba ayrıldı. TSH seviyesi 4.2 - 10 uIU / L arasında olanlar subgrup 1, 10 uIU / L' den yüksek olanlar subgrup 2 olarak değerlendirildi.

#### 3. 2. Hastalara Yapılan Ölçümler:

Çalışmamızdaki hasta ve kontrol grubundaki olguların en az 10 saat açlık sonrası kan şekeri, TG, TK, LDL- K, HDL- K, TSH, ST3, ST4 değerleri ölçüldü. TK, HDL- K, TG ölçümleri Abbot Aeroset kimyasal ticari kitleri kullanılarak ölçüldü. LDL- K düzeyleri Freidewald formülüne göre hesaplandı.

Freidewald formülü:  $LDL- K = TK - ( HDL- K + TG / 5 )$ . Çalışmada kullanılan parametrelerin birim ve normal değerleri tablo 2' de belirtilmiştir.



Tablo 2: Normal kan biyokimya değerleri

TK	120 - 200 mg / dl
TG	40 - 150 mg / dl
HDL- K	40 - 65 mg / dl
LDL- K	< 130 mg / dl
TSH	0.27 - 4.2 uIU /L
ST3	2.8 - 7.1 pmol / L
ST4	11.6 - 22 pmol / L

Tüm olguların boy ve kiloları ölçülerek BMI hesaplandı. BMI, vücut ağırlığı boyun karesine bölünerek (  $\text{kg} / \text{m}^2$  ) hesaplandı. BMI değerleri standart olarak kullanılan aralıklara göre sınıflandırıldı. 10 - 18.5 arasındaki değerler düşük kilolu, 18.5 - 25 arası normal kilolu, 25 - 30 arası fazla kilolu, 30 - 40 arası obez ve 40 - 70 arasındaki değerler aşırı obez olarak alındı. BMI 30 ve üzeri hastalar çalışmaya alınmadı. Ayrıca olguların tansiyonları ölçülerek hipertansif olanlar çalışma dışı bırakıldı.

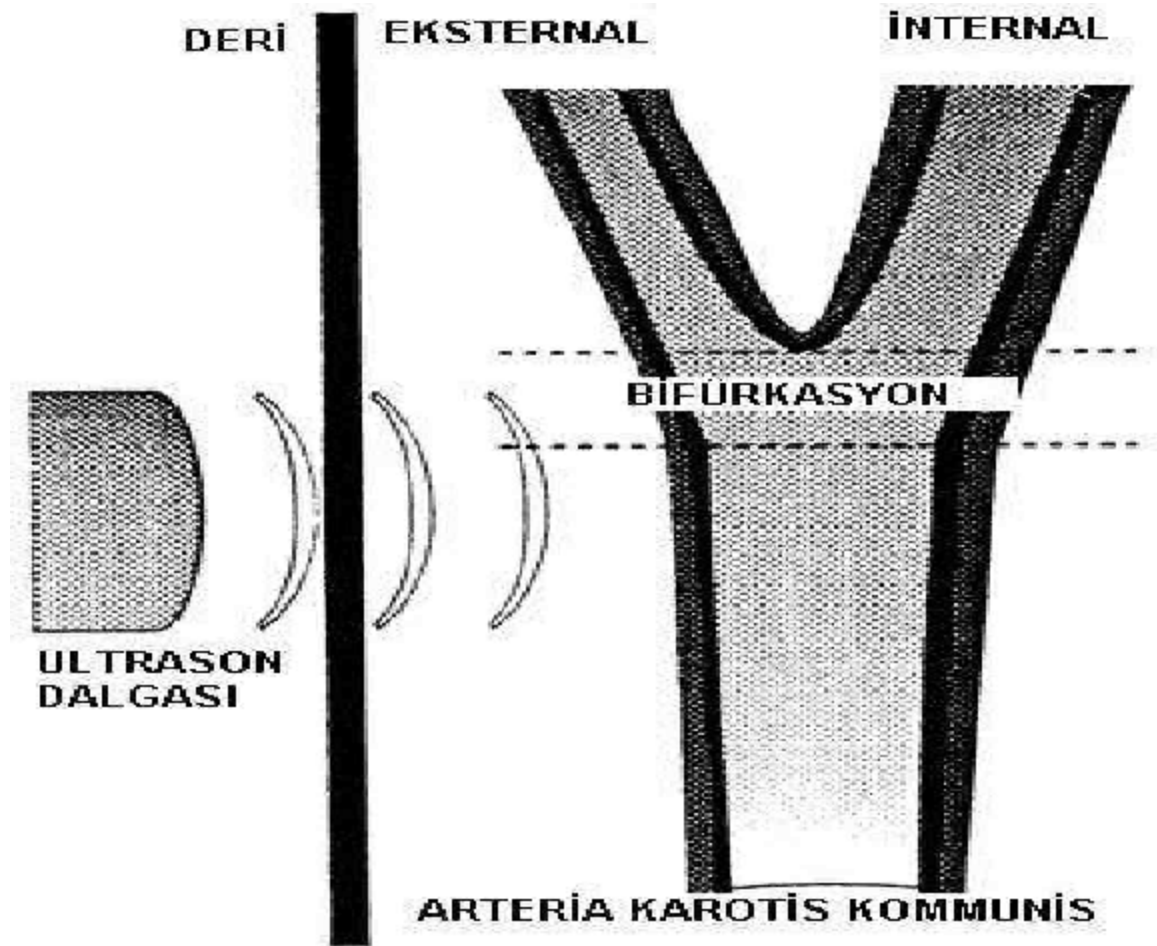
### 3. 3. Karotis intima – media kalınlığı ölçümü:

B- Mod ultrasonografi, noninvazif olması ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle bireylerin aterosklerotik yüklülüğünün incelemesi konusunda etkin bir yöntem olarak ortaya çıkmaktadır. B- Mod ultrasonografi ile damar duvarının çeşitli katmaları, vücudun değişik bölgelerinde görüntülenebilir. İntima ve medianın toplam kalınlığının ölçümü en sık kullanılan yöntemdir. Karotis arterleri yüzeysel yerleşimleri, görüntülenmelerinin kolay olması, büyüklükleri ve hareketsiz olmaları nedeniyle en sık kullanılan damarlardır.

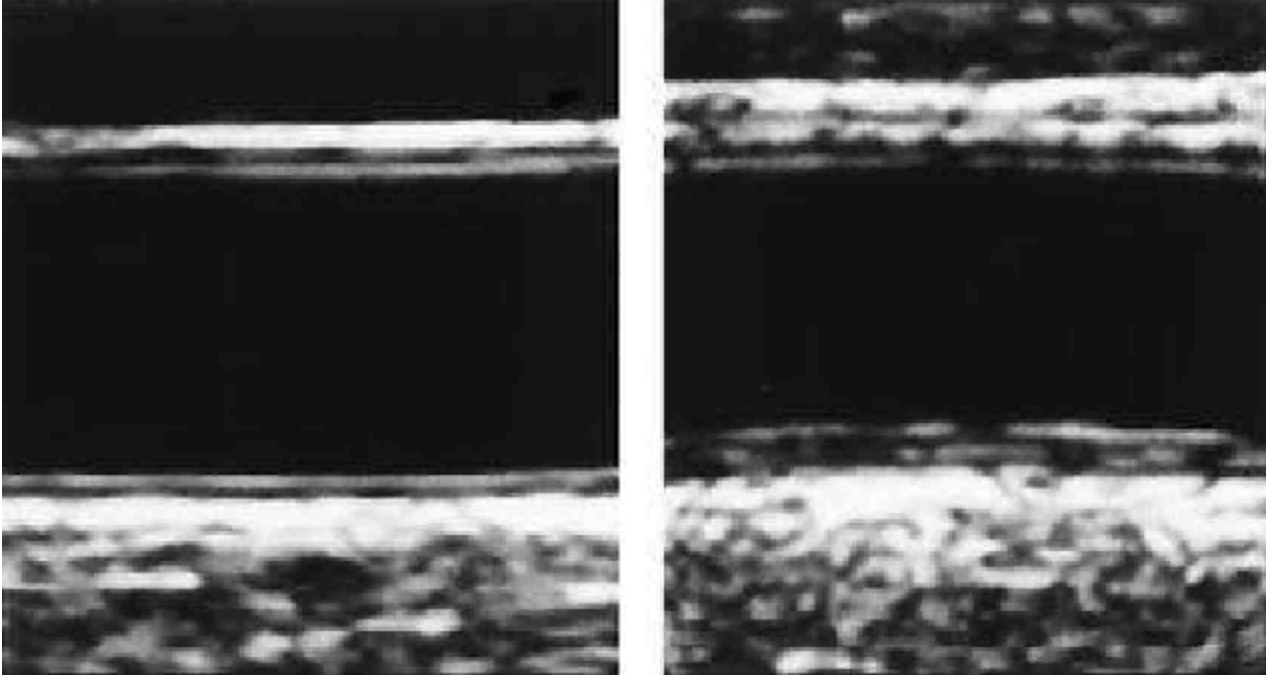
Karotis arterlerin iki boyutlu görüntülemesinde, damarın ön duvarı ( transdusere yakın olan ), lümen ve posterior duvar ( transduserden uzak olan duvar ) ayırt edilebilir. Her iki duvarda sırası ile ekojenitesi yüksek, ekojenitesi zayıf ve ekojenitesi yüksek katmanlar ayırt edilebilir. Ekojenitesi yüksek bölgenin üst sınırı ( " öncül sınır " ), eko veren anatomik geçiş gölgesine denk gelmektedir ve " gain " ayarı bağımlı değildir<sup>57</sup>. Ekojenitesi yüksek bölgenin alt sınırı ( " uzak sınır " ) ultrasonografi sisteminin " gain " ayarlarına bağılıdır ve herhangi bir

anatomik bölgeyi temsil etmez. İMK ölçülmesinde, ekojenitesi yüksek bölgelerin öncül sınırlarının ölçülmesi tavsiye edilmektedir. Bu ölçüm yöntemine " öncül sınır yöntemi " denmektedir. Arka duvarda ise 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 uyum mevcuttur. Öncül sınır yöntemi ile yapılan ölçümlerde yakın ( ön ) duvar yapısı histopatolojiye göre daha az ölçülmektedir<sup>64</sup>. Adventisya, mediaya göre daha ekojeniktir ve yakın ( ön ) duvarda adventisya - media sınırından potansiyel ekolar, adventisyanın alt tabakalarındaki yüksek ekojeniteler nedeniyle kaybolmaktadır. ( Şekil 8, 9, 10 )

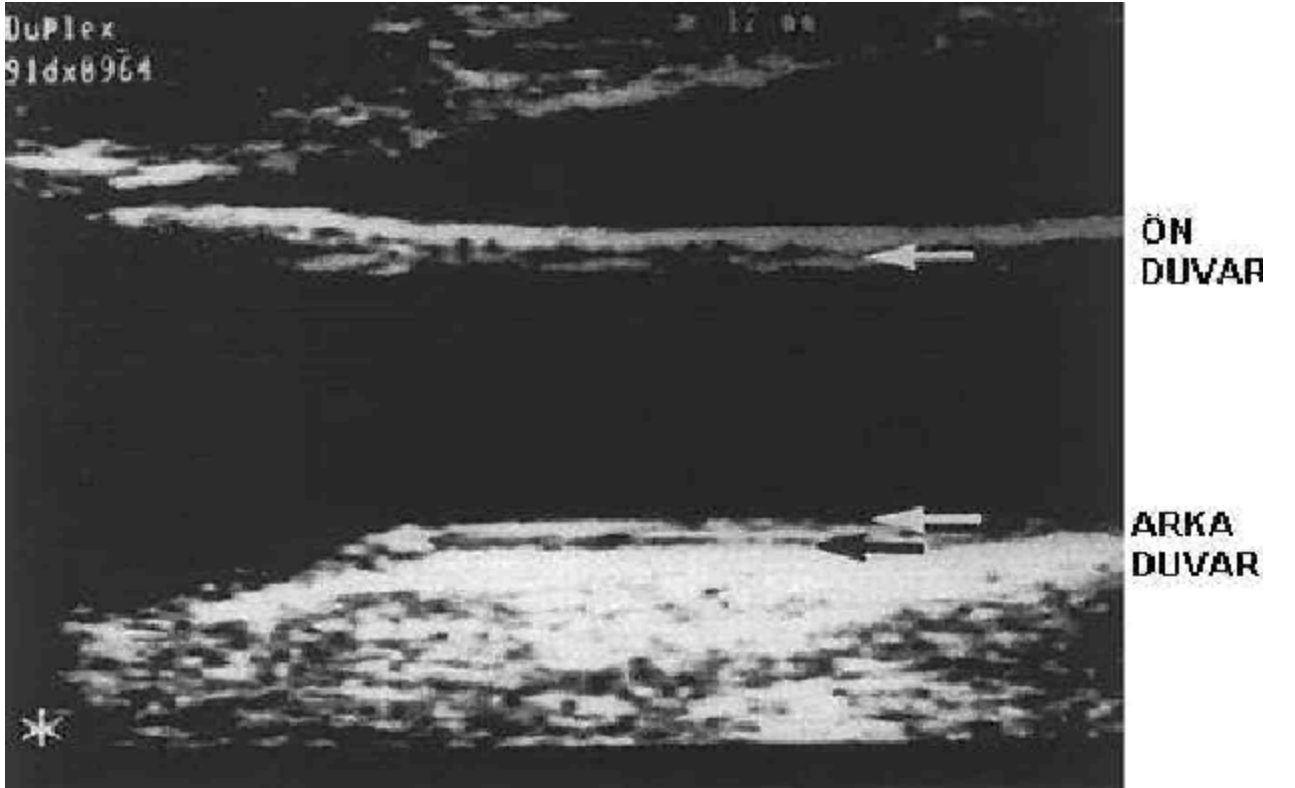
Şekil 8: İntima- Media Kalınlığı Ölçümünün Şematik Görüntüsü



Şekil 9: Solda normal intima- media kalınlığı olan karotis arter; sağda ise intima- media kalınlığı artmış karotis arter



Şekil 10: ön ( yakın ) ve arka ( uzak ) duvarın ultrasonografik görünümü



Karotis Arter B- Mod ultrasonografi incelemeleri, Hitachi EUB- 6500 Ultrason cihazıyla 7,5 - 13,5 MHz' lik multifrekans lineer array prob ile yapıldı. Bütün ultrasonografi incelemeleri aynı radyolog tarafından gerçekleştirildi. Karotis görüntüleme için önce hasta supin pozisyonda yatarken boynuna karşı tarafa doğru 20 derecelik açı verilerek boyun kaslarının gevşemesi sağlandı. Ölçümler bulbusun 1cm proksimalinden yapıldı. Yalnızca arka ( uzak ) duvar değerlendirildi ve İMK ölçümleri yapıldı ( Şekil 11 ) . Gri skala incelemesinde her iki CCA' nın İMK' sı ölçüldü ve kalın olanı kaydedildi. Ultrasonografik analiz için, lümen-intima ve media - adventisya yüzeylerinin karakteristik ekojenitelerinden yararlanılarak İMK ölçüldü.

Şekil 11: Karotis intima- media kalınlığının ölçülmesi



#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 56 SKH' lı hasta ve kontrol grubuna 56 ötiroid olgu dahil edildi. Çalışmaya alınan tüm olgular normotansif olup, sigara kullanmıyordu. Hasta grubu 10 erkek ( % 17.9 ) ve 46 kadından ( % 82.1 ) oluşmaktaydı. Yaşları minimum 21, maksimum 50 olup ortalama yaş  $39.82 \pm 9.765$  idi. Kontrol grubu ise, 11 erkek ( % 19.6) ve 45 kadından ( % 80.4 ) oluşmaktaydı. Yaşları minimum 20, maksimum 51 olup, ortalama yaş  $39.91 \pm 9.677$  idi.

Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet ( P = 0.800 ), yaş ( P = 0.830 ), TG ( P = 0.142 ), BMI ( P = 0.807 ), HDL- K ( P = 0.281 ), FT3 ( P = 0.773 ), FT4 ( P = 0.891 ) değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. TK ( P = 0.016 ), LDL- K ( P = 0.001 ), TSH ( P = 0.001 ) değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur. Tablo 3' de hasta ve kontrol grubu biyokimya değerleri, yaş ve BMI ortalama değerleri karşılaştırılması yapılmıştır.

Tablo 3: Hasta ve Kontrol gruplarının ortalama değerleri ve karşılaştırmaları:

\* : P < 0.05 istatiksels olarak anlamlı kabul edilmiştir.

	HASTA GRUBU Ortalama $\pm$ SD	KONTROL GRUBU Ortalama $\pm$ SD	P
OLGU SAYISI	56	56	
CİNSİYET ( E / K )	10 / 46	11 / 45	0.800
YAŞ ( YIL )	39.82 $\pm$ 9.765	39.91 $\pm$ 9.677	0.830
BMI ( kg / m <sup>2</sup> )	25.89 $\pm$ 3.657	25.80 $\pm$ 3.397	0.807
LDL- K ( mg / dl )	105.003 $\pm$ 33.2181	103.296 $\pm$ 28.9403	0.001*
TG ( mg / dl )	132.16 $\pm$ 66.544	108.79 $\pm$ 42.476	0.142
TK ( mg / dl )	184.00 $\pm$ 37.538	169.93 $\pm$ 30.513	0.016*
HDL- K ( mg / dl )	49.52 $\pm$ 12.744	51.73 $\pm$ 11.166	0.281
FT3 ( pmol / L )	4.6632 $\pm$ 1.24362	4.9014 $\pm$ 0.73964	0.773
FT4 ( pmol / L )	13.7895 $\pm$ 2.56663	15.4054 $\pm$ 2.58486	0.891
TSH ( uIU / L )	8.2736 $\pm$ 4.94497	1.36095 $\pm$ 0.950387	0.001*
İMK ( mm )	0.641 $\pm$ 0.1187	0.511 $\pm$ 0.1123	0.001*

Hasta ve kontrol grubu yaşlarına göre iki subgruba ayrılmıştır. Yaşlarına göre 35 yaş ve altı subgrup 1, 35 üstü subgrup 2 olarak değerlendirilmiştir. Hasta grubunda, subgrup 1' de 21, subgrup 2' de 35 olgu; kontrol grubunda, subgrup 1' de 20, subgrup 2' de 36 olgu vardı. Hasta grubundaki subgrup 1' dekilerin yaş ortalaması 28.43 ( en düşük 21, en yüksek 35 yaş ); subgrup 2' dekilerin yaş ortalaması 46.66 ( en düşük 38, en yüksek 50 yaş ) idi.

BMI düşük kilolu, normal kilolu ve fazla kilolu olmak üzere üç subgruba ayrılmıştır. Hasta grubunda, subgrup 1' de 3, subgrup 2' de 21, subgrup 3' de 32 olgu varken; kontrol grubunda, subgrup 1' de 1, subgrup 2' de 20, subgrup 3' de 35 olgu vardı

LDL- K değeri 130 ve altındakiler subgrup 1, 130 üstündekiler subgrup 2 olarak ayrılmıştır. Hasta grubunda, subgrup 1' de 43, subgrup 2' de 13 olgu; kontrol grubunda, subgrup 1' de 47, subgrup 2' de 9 olgu vardı.

TG değeri 40' ın altındakiler subgrup 1, 40 - 150 arası subgrup 2, 150 üstü subgrup 3 olarak değerlendirilmiştir. Hasta grubunda, subgrup 1' de 1, subgrup 2' de 34, subgrup 3' de 21 olgu; kontrol grubunda, subgrup 1' de 1, subgrup 2' de 46, subgrup 3' de 9 olgu vardı.

HDL- K değeri 40' ın altındakiler subgrup 1, 40 - 65 arası subgrup 2, 65 üstü subgrup 3 olarak değerlendirilmiştir. Hasta grubunda, subgrup 1' de 12, subgrup 2' de 39 olgu, subgrup 3' de 5 olgu; kontrol grubunda, subgrup 1' de 8, subgrup 2' de 39 olgu, subgrup 3' de 9 olgu vardı.

TK değeri 120' nin altındakiler subgrup 1, 120 - 200 arası subgrup 2, 200 üstü subgrup 3 olarak değerlendirilmiştir. Hasta grubunda, subgrup 1' de 1, subgrup 2' de 40, subgrup 3' de 15 olgu; kontrol grubunda, subgrup 1' de 4, subgrup 2' de 40, subgrup 3' de 12 olgu vardı.

TSH değeri 10 ve altı subgrup 1, 10 üstü subgrup 2 olarak değerlendirilmiştir. Subgrup 1' de 45 olgu varken subgrup 2' de 11 olgu vardı. Subgrup 1' deki olguların TSH ortalaması 6.39 ( en düşük 4.20, en yüksek 9.90 ) ve subgrup 2' deki hastaların TSH ortalaması 15.95 ( en düşük 10.71, en yüksek 29.36 ) ölçüldü.

Tablo 4' de hasta ve kontrol grubunun yaş, BMI, LDL- K, TK, HDL- K, TSH değerlerinin subgruplara göre dağılımları gösterilmiştir.

Tablo 4 : Hasta ve Kontrol subgruplarının frekans dağılım özellikleri

			YAŞ	BMI	LDL- K	TG	TK	HDL-K	TSH
HASTA	Subgrup 1	sayı	21	3	43	1	1	12	45
		%	37.5	5.4	76.8	1.8	1.8	21.4	80.4
	Subgrup 2	sayı	35	21	13	34	40	39	11
		%	62.5	37.5	23.2	60.7	71.4	69.6	19.6
	Subgrup 3	sayı		32		21	15	5	
		%		57.1		37.5	26.8	8.9	
TOPLAM	Sayı		56	56	56	56	56	56	56
	%		100	100	100	100	100	100	100
KONTROL	Subgrup 1	sayı	19	1	47	1	4	8	56
		%	33.9	1.8	83.9	1.8	7.1	14.3	100
	Subgrup 2	sayı	37	20	9	46	40	39	
		%	66.1	35.7	16.1	82.1	71.4	69.6	
	Subgrup 3	sayı		35		9	12	9	
		%		62.5		16.1	21.4	16.1	
TOPLAM	Sayı		56	56	56	56	56	56	56
	%		100	100	100	100	100	100	100



Karotis İMK' ları hasta ve kontrol subgrupları arasında karşılaştırıldı. TK subgrup 2 ve 3 arasında anlamlı fark bulundu. LDL- K subgrup 1 arasında ise istatistiksel olarak sınırda değerlendirilen fark dikkati çekti. Diğer subgruplar arasında anlamlı fark izlenmedi. Karotis İMK' larının hasta ve kontrol subgrupları arasında karşılaştırılması tablo 5' de gösterilmiştir.

Tablo 5: Karotis İMK' nın hasta ve kontrol subgrupları arasında karşılaştırılması

\* : P < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

HASTA ve KONTROL GRUBU		P
YAŞ	Subgrup 1	0.733
	Subgrup 2	0.760
BMI	Subgrup 1	0.683
	Subgrup 2	0.436
	Subgrup 3	0.671
LDL- K	Subgrup 1	0.056
	Subgrup 2	0.629
TK	Subgrup 2	0.006*
	Subgrup 3	0.012*
TG	Subgrup 2	0.174
	Subgrup 3	0.390
HDL- K	Subgrup 1	0.879
	Subgrup 2	0.571
	Subgrup 3	0.786

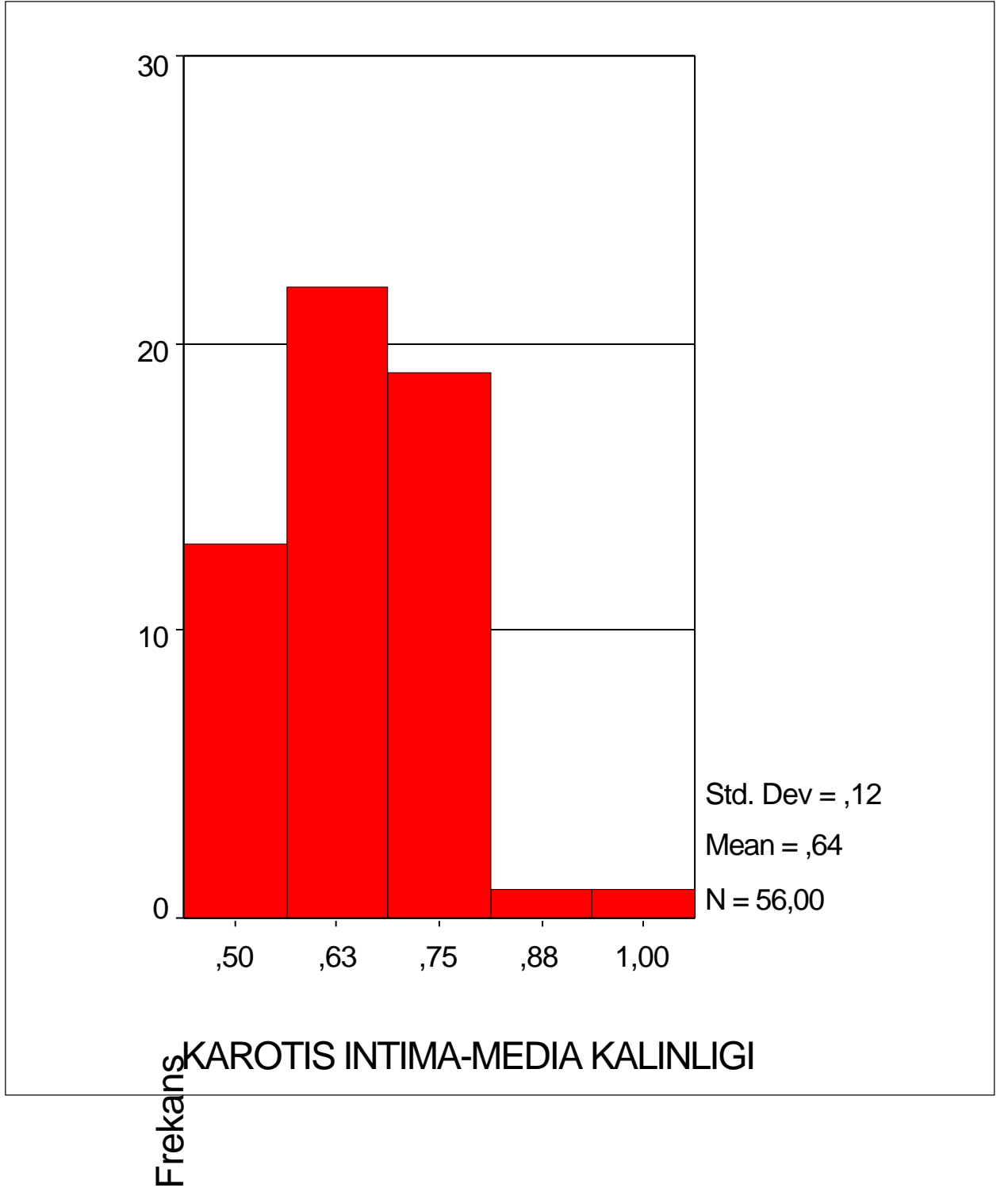
Hasta grubunda minimum karotis İMK 0.5 mm, maksimum karotis İMK 1.0 mm; kontrol grubunda ise karotis İMK minimum 0.3 mm, maksimum 0.8 mm ölçüldü. Hasta grubunda, karotis İMK' ları 13 olguda 0.5, 22 olguda 0.6, 9 olguda 0.7, 10 olguda 0.8, 1 olguda 0.9, ve 1 olguda da 1.0 bulundu. % 39.3 ile en fazla oranda karotis İMK 0.6 bulundu. Kontrol grubunda ise; 3 olguda 0.3, 15 olguda 0.4, 18 olguda 0.5, 14 olguda 0.6, 5 olguda 0.7, 1 olguda 0.8 bulundu. % 32,1 ile en fazla oranda karotis İMK 0.5 bulundu. Hasta ve kontrol grubunda karotis İMK ölçümü dağılım frekansı tablo 6'da gösterildi.

Tablo 6 : Hasta ve kontrol grubunda karotis intima- media kalınlığı frekans dağılımı

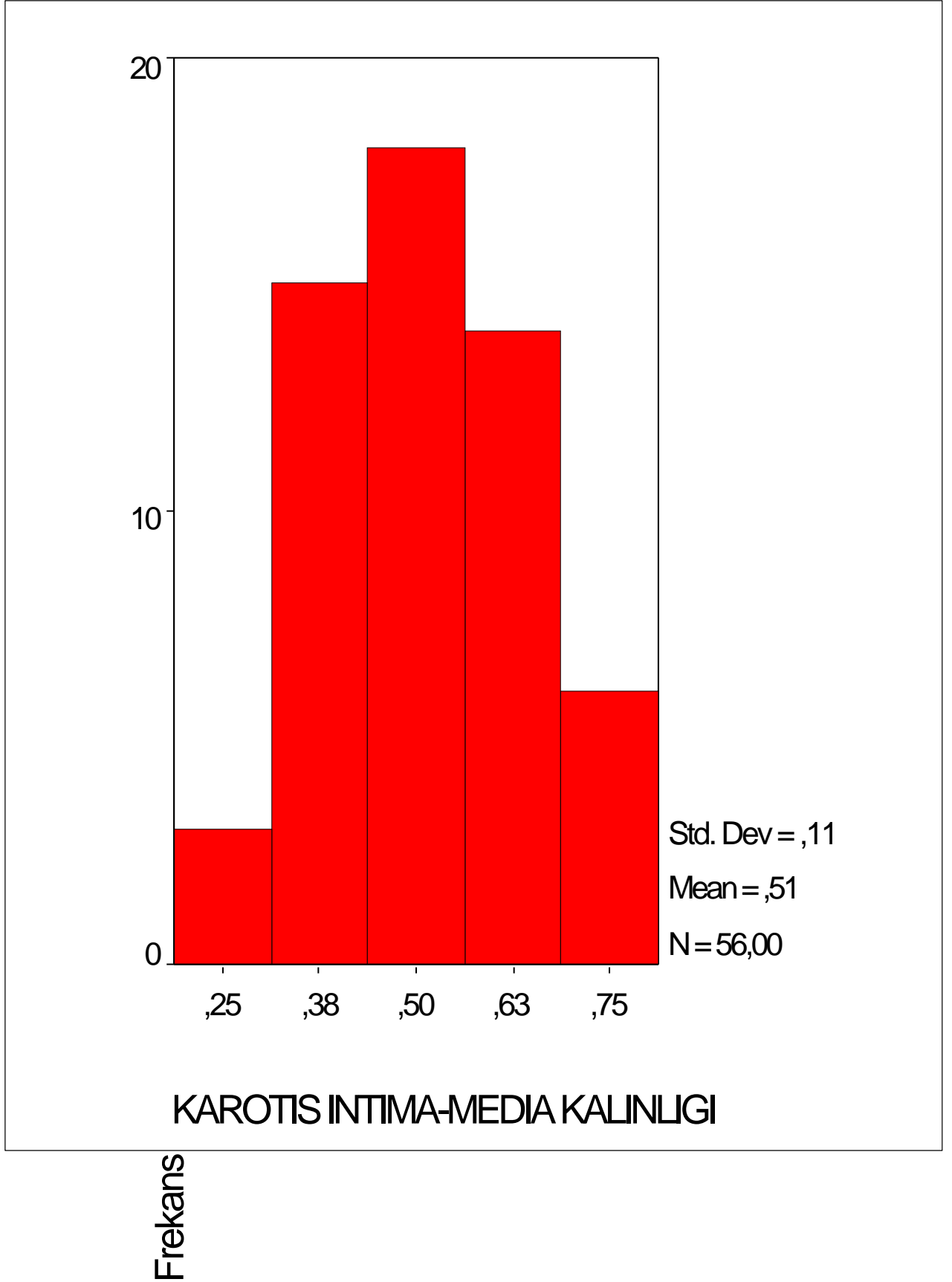
KAROTİS İMK	HASTA GRUBU		KONTROL GRUBU	
	N	%	N	%
0.3 mm	-		3	% 5.4
0.4 mm	-		15	% 26.8
0.5 mm	13	% 23.2	18	% 32.1
0.6 mm	22	% 39.3	14	% 25.0
0.7 mm	9	% 16.1	5	% 8.9
0.8 mm	10	% 17.9	1	% 1.8
0.9 mm	1	% 1.8	-	
1.0 mm	1	% 1.8	-	

Hasta ve kontrol grubu karotis İMK frekans dağılımları grafik 1 ve 2' de gösterilmiştir.

Grafik 1: Hasta grubu karotis İMK frekans dağılım grafiği



Grafik 2: Kontrol grubu karotis İMK frekans dağılım grafiği



Karotis İMK' sı ile değişkenler arasındaki ilişkiyi incelediğimizde, karotis İMK ile yaş arasında (  $r = 446$ ,  $p = 0.001$  ), TK (  $r = 306$ ,  $p = 0.022$  ), LDL- K (  $r = 268$ ,  $p = 0.046$  ) arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Karotis İMK ile BMI, TG, HDL- K, TSH arasında ise anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Karotis İMK ile yaş arasında orta derecede, serum TK ve LDL- K değeri arasında ise zayıf bir ilişki bulundu. BMI, HDL- K, TG değerleri arasında ise ilişki bulunamadı. Tablo 7' de karotis İMK ile serum biyokimya değerleri , yaş ve BMI arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Tablo 7 : Değişkenlerle Karotis İMK arasındaki ilişki

$r$ = Korelasyon katsayısı

\* = Korelasyon 0.05 seviyesinde anlamlı

\*\* = Korelasyon 0.01 seviyesinde anlamlı

	YAş	BMI	İMK	LDL- K	TK	TG	HDL- K	TSH
YAş			$r = 446^{**}$ $p = 0.001$					
BMI			$r = 0.167$ $p = 0.220$					
İMK	$r = 446^{**}$ $p = 0.001$	$r = 0.167$ $p = 0.220$		$r = 0.268^*$ $p = 0.046$	$r = 0.306^*$ $p = 0.022$	$r = 0.95$ $p = 0.485$	$r = 0.098$ $p = 0.472$	$r = -0.081$ $p = 0.551$
LDL- K			$r = 0.268^*$ $p = 0.046$					
TK			$r = 0.306^*$ $p = 0.022$					
TG			$r = 0.95$ $p = 0.485$					
HDL- K			$r = 0.098$ $p = 0.472$					
TSH			$r = -0.081$ $p = 0.551$					

Karotis İMK ile yaş, BMI, LDL- K, TG, HDL- K, TSH arasında yapılan lineer regresyon çalışmasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamadı. Bunun yanı sıra, karotis İMK' sı ile yaş ve TK arasında anlamlı ilişki saptandı.

#### 4. 1. İstatistiksel Değerlendirme

Veriler bilgisayar ortamına aktarıldı. İstatistiksel analiz SPSS for Windows 16.0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Analizlerde tanımlayıcı istatistik, Mann- Whitney U testi, Spearman korelasyon ve lineer regresyon analizleri yapıldı. Sonuçlar ortalama  $\pm$  SD olarak verildi ve  $p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.

## 5. TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıklar, tedavisinde devam eden gelişmelere rağmen, ölüm nedeni olarak birinci sırada yer almakta olup, hayat kalitesini önemli derecede kısıtlamaktadır<sup>65</sup>. Koroner kalp hastalığının klinik belirtileri akut miyokardial enfarkt, stabil anjina pectoris, anstabil anjina pectoris ve konjestif kalp yetmezliğidir. Koroner kalp hastalığı en sık epikardial koroner damarlarda ateroskleroz sonucu oluşur<sup>66</sup>. Ateroskleroz günümüzde görülen yaygın bir hastalık olup, mortalite ve morbiditenin en sık sebebidir. Bu nedenle aterosklerozu organ tutulumu olmadan teşhis edebilmek ve aterosklerotik hastalığın yaygınlığını saptayabilmek önemlidir. Ateroskleroz gelişiminde yaş, cinsiyet, obezite, hipertansiyon, dislipidemi, diabetes mellitus, serum lipoprotein ( a ), homosistein, CRP, fibrinojen, Faktör VII, VIII, plazminojen aktivatör inhibitör tip 1 konsantrasyonlarının yükseklikleri bilinen risk faktörleridir<sup>4</sup>. Ateroskleroz jeneralize bir olay olup koroner damarlar, periferik arerler, karotis arterler, intraserebral arterler yaygın olarak etkilenmektedir. Genel olarak inmeli hastalarda koroner arter hastalığı % 25 – 48 oranında bulunmuştur. Karotis aterosklerozunun ciddiyeti iskemik kalp hastalığının belirleyicisidir. Ayrıca koroner arter bypass operasyonundan sonra inme geçiren hastalarda en önemli etyolojik faktörün karotis aterosklerozuna bağlı olduğu saptanmıştır<sup>54</sup>.

Kardiyovasküler risk faktörleri ile aterosklerotik hastalık arasındaki ilişki bilinmektedir; ancak, bu risk faktörlerinin lezyon oluşumuna ve akut koroner sendromlara nasıl yol açtığı net anlaşılabilmiş değildir. Aterosklerozis ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkili risk faktörlerinin büyük kısmı endotel disfonksiyonuyla ilişkilidir. Hiperlipidemi, hipertansiyon, diabet ve sigara gibi risk faktörleri reaktif oksijen ürünleri ve artmış oksidatif stres ile ilişkilidir<sup>67</sup>. Reaktif oksijen ürünleri, NO ile reaksiyona girerek NO' nun vasküler biyoyararlanımını azaltırlar ve hücre hasarını tetiklerler. Artmış oksidatif stres endotel disfonksiyonunun patogenezindeki ana mekanizma olarak kabul edilmektedir<sup>68</sup>. SKH' nın endotel disfonksiyonuna neden olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmaların bazılarında SKH' nın ateroskleroz gelişimine katkıda bulunacak şekilde lipid metabolizması üzerindeki olumsuz etkileri ana faktör olarak kabul edilmiştir<sup>69</sup>.

Atherosclerosis Risk in Communities çalışmasında, karotis arter aterosklerozu olan vakalarda plazma TK, LDL- K ve TG düzeyi kontrol vakalarına göre daha yüksek, HDL- K seviyesi ise daha düşüktür<sup>41</sup>. Koroner ve kardiyovasküler kalp hastalığı ile SKH arasında



anlamli istatiksels ilişki bulunmaktadir<sup>7, 8, 9, 70</sup>. Ayrzca, son yıllarda yapılan, yaşlı kadınlardaki popülasyona dayalı bir çalışmada SKH aortik ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı için bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmiştir<sup>10</sup>. SKH' nın ateroskleroza yol açmasındaki major mekanizma lipid profilindeki bozukluklardır<sup>21, 22</sup>. Bizim alıŝmamızda da SKH' lı hastalarda TK ve LDL- K seviyelerinde ötiroid grupla karşılaştırıldığında anlamli derecede artış izlenmiŝtir.

Aterosklerotik hastalığın klinik bulguları ortaya çıktığında, tutulum ileri safhadadır. Bu noktadan sonra yapılan tedaviler genellikle palyatif ve ikincil korumaya yönelik olmaktadır<sup>71</sup>. Semptomlar ortaya çıkmadan önce, erken aterosklerozun damar duvarında oluşturduğu değişiklikleri saptamak önemlidir. Karotis İMK artışı aterosklerozun erken göstergesidir. Karotis arter İMK' sı B - mod ultrasonografi ile kolayca ve noninvaziv olarak değerlendirebilir<sup>59</sup>. Çalışmamız sonucunda SKH' lı hasta grubuyla ötiroid kontrol grubu karşılaştırıldığında karotis İMK' ları arasında istatiksels olarak anlamli fark bulunmuştur ( P = 0.001 ). Karotis İMK' sı ile ilişkili bağımsız değerkenler; yaş, cinsiyet, son sistolik ve diyastolik kan basıncı, son zamanlarda anti hipertansif ilaç kullanımı, sigara içme öyküsü, yılda kaç paket sigara içtiği, diyabet varlığı, HDL- K , LDL- K, TG seviyeleri ve EKG anormallikleridir<sup>59</sup>. Bizim hasta grubumuza ateroskleroza neden olduğu bilinen hipertansif, diyabetes mellituslu, sigara içen olgular alınmadı. Ayrzca alıŝma grubumuzu 50 yaş altı popülasyon oluşturdu. SKH' lı hastalarda L- T4 replasman tedavisi sonrası lipid profilinde anlamli düzelme olduğunu gösteren birçok çalışma vardır<sup>13, 33, 72, 73, 74, 75</sup>. Bu da SKH' lı hastalarda karotis İMK artışıında major mekanizmanın arteriyel duvarda lipid infiltrasyonu olabileceğini düşündürmektedir<sup>21</sup>. Bizim alıŝmamızda da hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, TK ( P = 0.016 ), LDL- K ( P = 0.001 ) değerleri arasında anlamli fark bulunmuştur.

Ayrzca SKH' da dislipidemi yanı sıra hafif tiroid hormon yetmezliği, tek başına reversibl endotelial disfonksiyon ateroskleroz oluŝumunu teşvik eden azalmış nitrik oksit varlığından sorumludur<sup>21</sup>. Bazı çalışmalarda ise ateroskleroz gelişiminde bağımsız risk faktörü olarak rol aldıkları bilinen homosistein, HSCRp ve fibrinojen seviyelerinin SKH' lı hastalarda arttığı bildirilmektedir<sup>18</sup>. Bir alıŝmada SKH' lı hastalarda global fibrinolitik kapasitenin azaldığı gösterilmiŝ ve bu hastalarda relatif hiperkoagülasyon olabileceği bildirilmiştir<sup>76</sup>. SKH' lı hastalarda endotel fonksiyonlarının bozulduğunu, karotis İMK' sının arttığını, sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonlarının bozulduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bu alıŝmalarda L- T4 tedavisi ile endotel ve sol ventrikül fonksiyonlarının düzeldiği, karotis İMK' sında azalma olduğu gösterilmiştir<sup>20, 21</sup>.

Çalışma sonuçlarımıza benzer olarak; bazı çapraz kesitsel çalışmalar SKH' lı hastalarda serum kolesterol seviyesinin önemli derecede arttığını saptamışlardır<sup>2, 8, 9, 11- 13, 72, 73, 77</sup>; ancak bazı çalışmalarda ötiroid kişilerle aralarında anlamlı fark belirtilmemiştir<sup>1, 14-17</sup>. Bu çelişkili sonuçlar farklı hasta seçimleriyle ( yaş, stabil olmayan SKH' lı hastaları kapsamaması, sigara içme ) ve farklı tanı kriterleri ( fazla geniş TSH seviye oranı, düşük tiroksin seviyesi olanların dahil edilmesi ) ile açıklanabilir.

Luboshitzky R ve ark.' nın yaptığı çalışmada , SKH' da, sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri kontrol grubuna göre artmıştır. SKH' lı hastalardaki TK, HDL- K, LDL- K, TG ortalama değerleri; TK / HDL- K ve LDL- K / HDL- K oranları kontrol grubundan farklı bulunmamıştır. Ancak, kişisel analizler hipertansiyon, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, artmış TK/ HDL ve LDL- K/ HDL- K oranına sahip SKH' lı hastaların yüzdesinin kontrol grubuna oranla daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Bulgular orta yaşlı kadınlardaki SKH' nın hipertansiyon ve dislipidemi ile ilişkili olduğunu desteklemiştir<sup>78</sup>.

Ayrıca birçok çalışmada, levotiroksin tedavisinin serum TK ve LDL- K seviyelerinde önemli azalmaya neden olduğu gösterilmiştir<sup>13, 33, 72, 73 - 75</sup>. Tiroid hormonu replasman tedavisinin lipid profilini düzeltmesi de bizim sonuçlarımızı desteklemektedir.

Bazı yayınlarda bizim çalışma sonuçlarımızla uyumlu olarak TSH ile lipid parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır<sup>17, 79, 80</sup>.

F.Monzai ve ark.' ı yaptıkları çalışmada, 45 SKH' lı hastada, bazal ve 6 ay randomize plasebo kontrollü L- T4 replasman tedavisi sonrası yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi ile karotis İMK' sını ve lipoprotein profilini değerlendirmişlerdir. SKH' lı hastalar artmış TK, LDL- K ve Apo B düzeylerine ve yüksek ortalama İMK değerleri saptamışlardır. L- T4 replasman tedavisi TK ve LDL- K' nın her ikisini ve ortalama İMK' yı anlamlı olarak azaltır. İMK' daki azalma direkt olarak TK ve TSH düzeylerindeki azalma ile direkt olarak ilişkilidir. Çalışma sonucunda SKH' lı hastalarda erken karotis arter duvar değişikliklerinin olabileceği bulunmuştur<sup>21</sup>. İMK artışının arteriyel duvarın erken aterosklerotik tutulumuyla ilişkisi olup olmadığı bu çalışmanın sonuçları temel alınarak açık bir şekilde karara bağlanamamıştır. Fakat L- T4 replasman tedavisinin aterojenik lipoprotein profili ve İMK' nın her ikisini de düzeltebilmesi seçilmiş hasta grubundaki İMK artışından sorumlu major mekanizmanın arteriyel duvarın lipid infiltrasyonu olduğunu desteklemektedir. Bununla birlikte, vasküler düz kas hücre şişmesi, hem ekstrasellüler mesafede protein depozisyonu hem de artmış kapiller permeabilite nedeniyle arteriyel duvarda su birikimi gibi diğer patolojik oluşumlar teorik olarak İMK artışına yardım edebilir<sup>22</sup>.

Földes J ve ark.'nın yaptığı çalışmada SKH'nin aterosklerotik kardiyovasküler hastalık için artmış riskle ilişkili olabileceği; bunun da hiperlipidemi, hiperkoagülasyon, direk vasküler kaslar üzerine etkisi veya endotelyal disfonksiyon gibi çok sayıda mekanizmaya bağlanabileceği belirtilmiştir<sup>81</sup>.

Erken ateroskleroz için belirleyici olarak karotis arter İMK'si ultrason kullanılarak non invaziv olarak ölçülebilir. Çapraz kesitsel çalışmalar, artmış bazal karotis İMK'sinin kardiyovasküler risk faktörleriyle kuvvetli olarak ilişkili olduğunu göstermiştir. Farklı prospektif grup çalışmaları, ileri dönemdeki inme ve miyokardial enfarktı gösterme açısından artmış İMK'nin önemli risk faktörü olduğunu göstermiştir. Ultrasonla doku karakterizasyonu tekniğindeki ilerlemeler yakın gelecekte imajların kantitatif akustik dansitometresinden en azından arteriyel duvarın bazı patolojik değişiklikleri konusunda önemli bilgiler verebilecektir<sup>82</sup>.

## 6. SONUÇ

Subklinik hipotiroidinin aterosklerotik kardiyovasküler hastalık için artmış riskle ilişkili olabileceğini gösteren veriler bulunmaktadır. Ateroskleroz oluşumunda major etken hiperlipidemi olmakla birlikte, hiperkoagulan durum, tiroid hormonlarının direk vasküler kaslar üzerine etkisi veya endotelial disfonksiyon gibi çok sayıda mekanizmanın rol oynayabileceği bilinmektedir. SKH' lı hastalarda lipid profili bozuk olup L- tiroksin replasman tedavisiyle bu tablo düzeltilebilir. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun lipid profili karşılaştırıldığında LDL- K ve TK değerleri anlamlı olarak yüksek bulunurken, TG, HDL- K değerlerinde belirgin fark izlenmemiştir. Karotis İMK artışı ile yaş, LDL- K ve TK arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. SKH' lı hastalarla cinsiyet ve yaş eşleştirmeli ötiroid hastaları karşılaştırdığımızda; SKH' lı hastalarda karotis İMK istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Karotis arter İMK' sı non invaziv olarak ultrasonografi ile ölçülebilir. Bu nedenle SKH' lı hastalarda erken ateroskleroza değerlendirmek ve tedaviye yön verebilmek açısından karotis İMK ölçümünün yararlı olabileceğini düşünmekteyiz.

## 7. TÜRKÇE ÖZET

**Amaç:** Subklinik hipotiroidi ( SKH ) kardiyovasküler hastalık için artmış riskle ilişkilidir. Bu çalışmada normotansif ve sigara içmeyen SKH' lı hastaların karotis intima - media kalınlıklarını ( İMK ) ölçüp; ötiroid , sağlıklı kişilerle karşılaştırarak SKH'nın erken ateroskleroz için risk faktörü olarak kabul edilebilirliğini değerlendirmeyi ve karotis İMK' sı ile serum lipid değerleri, tiroid sitümulan hormon ( TSH ) ve yaş ile arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçladık.

**Yöntem:** Bu çalışma prospektif olarak tasarlandı. Çalışma grubunu Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye A . D' de izlenen hastalar oluşturdu. SKH'sı olan 56 olgu ve tiroid fonksiyonları normal 56 kontrol grubu çalışmaya alındı. 50 yaşın üstü, obez ( BMI > 30 kg / m<sup>2</sup> ), sigara içenler, hipertansiyonu olanlar, diabetes mellitusu olanlar, renal ve hepatik yetmezliği ve diğer sistemik hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Her iki gruptaki hastaların beden kitle indeksi ( BMI ), total kolesterol ( TK ), LDL kolesterol ( LDL- K ), HDL kolesterol ( HDL- K ), trigliserit ( TG ) ve karotis İMK ölçümleri yapıp birbirleriyle karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında; yaş, BMI, TG, HDL- K , serbest T3 ( ST3 ), serbest T4 ( ST4 ) değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. SKH'lı hastalardaki karotis İMK, TK, LDL- K ve TSH değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Karotis İMK artışıyla yaş arasında orta derecede, serum TK ve LDL- K değeri arasında ise zayıf bir ilişki saptanmıştır.

**Sonuçlar:** SKH ile ateroskleroz arasındaki ilişki hala belirsizdir. Bu durumun aydınlatılması önemlidir; çünkü SKH günümüzde yaygın olarak görülen bir hastalıktır. L- T4 tedavisinin uygun SKH'lı kişilerde yapılması ateroskleroz gelişimini engelleyebilir. Ultrasonografi İMK' yı ölçmede kullanılan kolay, ucuz ve noninvaziv bir yöntemdir. SKH'lı hastalarda karotis İMK' sı ölçülerek yüksek bulunan hastalarda kardiyovasküler hastalıklar açısından riski azaltmak için L- T4 tedavisinin verilmesinin morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltacağına inanmaktayız. Ancak konuyu daha iyi netleştirebilmek için, daha geniş kapsamlı, tedavi- plasebo kontrollü, prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Subklinik hipotiroidi, erken ateroskleroz, karotis intima - media kalınlığı

## 8. SUMMARY

**Purpose:** Subclinical hypothyroidism ( SHT ) is associated with enhanced risk for arteriosclerotic cardiovascular disease. Aim of the present study was to assess carotid intima-media thickness ( IMT ) as well as the lipoprotein profile in a carefully selected group of SHT patients in comparison with matched euthyroid controls and asses the relationships between IMT and serum lipoprotein profile, TSH and age.

**Materials and Methods:** This study is prospective design. Study subjects recruited from Düzce University Faculty of Medicine. 56 patients with SHT and 56 euthyroid subjects evaluated in study. Individuals over age 50 yr; obese ( BMI > 30 kg / m<sup>2</sup> ) subjects; smokers; and those with hypertension, diabetes mellitus, renal and hepatic failure, or other systemic diseases were excluded from the study. Body mass indeks ( BMI ), total cholesterol ( TC ), LDL cholesterol ( LDL- C ), HDL cholesterol ( HDL- C ), triglyceride ( TG ), carotid IMT were measured in each group; and comparison made with 56 age - and sex - matched controls.

**Results:** There were no significant differences regarding age, BMI , TG, HDL, ft3, ft4 values between the two groups. However, carotid intima - media thicknes, TC , LDL- C, and TSH values in patients with SHT were significant higher than euthyroid controls. Significant positive relationships were found between carotid intima - media thicknes and serum TC ( r = 0.306, P = 0.022 ) and LDL levels ( r = 0.268, P = 0.046 ) and age ( r = 0.446, P = 0.001 ).

**Conclusion:**The relationship between subclinical hypothyroidism and atherosclerosis is, however, still ambiguous. The elucidation of this problem is important as subclinical hypothyroidism is a relatively common condition, and if necessary early levothyroxine ( L- T<sub>4</sub> ) substitution therapy given to adequately selected patients could prevent the development of atherosclerosis. Increased IMT is a non - invasive marker of arterial wall alteration, which can easily be assessed in the carotid arteries by ultrasound. We beleive that, L- T<sub>4</sub> replacement therapy in the patients with SHT, who has elevated carotid IMT able to decrease

cardiovascular disease morbidity and mortality. However, we think that, large population-based, placebo - controlled L - T<sub>4</sub> replacement study can explain this subject more clearly.

Key words: Subclinical hypothyroidism, early atherosclerosis, carotid artery intima - media thickness



## 9.KAYNAKLAR

1. Surks MI, Ocampo E . Subclinical thyroid disease. *Am J Med* 1996; 100: 217–223.
2. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526–534.
3. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; 7: 481–493.
4. Bastenie PA, Vanhaelst L, Bonnyns M, Neve P, Staquet M . Preclinical hypothyroidism: a risk factor for coronary heart disease. *Lancet* 1971; 1: 203–204.
5. Bastenie PA, Vanhaelst L, Neve P. Coronary artery disease in hypothyroidism: observation in preclinical myxoedema. *Lancet* 1967; 2: 1221–1222.
6. Fowler PBS, Swale J, Andrews H. Hypercholesterolaemia in borderline hypothyroidism: stage of premyxoedema. *Lancet* 1970; 2: 488–491.
7. Hak AE, Pols HAP, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JCM. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 270–278.
8. Caraccio N, Ferrannini E, Monzani F. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: effect of levothyroxine replacement therapy. A randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1533–1538.
9. Kung AWC, Pang RWC, Janus ED. Elevated serum lipoprotein(a) in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 445–449.
10. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, et al. Carotid Plaque, Intima Media Thickness, Cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women. *Stroke* 1999; 30: 841-850.
11. Jung CH, Sung KC, Shin HS, Rhee EJ, Lee WY, Kim BS, Kang JH, Kim H, Kim SW, Lee MH, Park JR, Kim SW Thyroid dysfunction and their relation to cardiovascular risk factors such as lipid profile, hsCRP, and waist hip ratio in Korea. 2003 Sep; 18(3): 146-53.

12. Turhan S, Sezer S, Erden G, Guctekin A, Ucar F, Ginis Z, Ozturk O, Bingol S. Plasma homocysteine concentrations and serum lipid profile as atherosclerotic risk factors in subclinical hypothyroidism. *Thromb Haemostasis* 2008 Mar-Apr; 28(2): 96-101.
13. Iqbal A, Jorde R, Figenschau Y. Serum lipid levels in relation to serum thyroid-stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromsø Study. *Thromb Haemostasis* 2006 Jul; 260(1): 53-61.
14. William J. Hueston, MD and William S. Pearson, MHA Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Hypercholesterolemia, *Annals of Family Medicine* 2004; 2: 351-355.
15. Parle JV, Franklin JA, Cross KW, Jones SR, Sheppard MC. Circulating lipids and minor abnormalities of thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 37: 411–414.
16. Tzotzas T, Krassas GE, Konstantinidis T, Bougoulia M. Changes in lipoprotein(a) levels in overt and subclinical hypothyroidism before and during treatment. *Thromb Haemostasis* 2000 Sep; 10(9): 803-8.
17. Vierhapper H, Nardi A, Grosser P, Raber W, Gessi A. Low-density lipoprotein cholesterol in subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2000; 10: 981–984.
18. Şengül E, Çetinarslan B, Tarkun I, et al. Homocysteine concentrations in subclinical hypothyroidism. *Endocr Res*. 2004 Aug; 30(3): 351-9.
19. Stéphanie L, Tedgui A. Signal transduction of mechanical stresses in the vascular wall. *Hypertension*. 1998; 32: 338–345.
20. Taddei S, Caraccio N, Viridis A, et al. Impaired endothelium dependent vasodilation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Aug; 88(8): 3731-7.
21. Monzani F, Caraccio N, Kozakowa M, et al. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima media thickness in hypothyroidism: a double blind, placebo controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 May; 89(5): 2099-1063.
22. Parving HH, Hansen JM, Neilsen SL, Rossing N, Munck O, Lassen NA. Mechanisms of oedema formation in myxedema: increased protein extravasation and relatively slow lymphatic drainage. *N Engl J Med* 1979 ; 301: 460–466.
23. Arem R, Escalante D. Subclinical hypothyroidism: epidemiology, diagnosis and significance. *Adv Intern Med* 1996; 41: 213 – 250.
24. Sawin CT, Castelli WP, Hersman JM, Nomura MC, et al. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1386 –1388.
25. Chu JW, Crapo LM. Clinical perspective: The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 10: 4591–4599.

26. 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; 39: 275–280.
27. Konno N, Yuri K, Taguchi H, et al. Screening for thyroid diseases in an iodine sufficient area with sensitive thyrotropin assays, and serum thyroid autoantibody and urinary iodide determinations. *Clin Endocrinol* 1993; 38: 273- 281.
28. Pirich C, Mullner M, Sinzinger H. Prevalence and relevance of thyroid dysfunction in 1922 cholesterol screening participants. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 623-629.
29. Kabadi UM. “Subclinical hypothyroidism” natural course of the syndrome during a prolonged follow-up study. *Arch Intern Med* 1993 Apr 26; 153(8): 957-61.
30. Vanderpump MP, Tunbridge WM. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002 Oct; 12(10): 839-47.
31. MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease; Scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004 Jan 14; 291(2): 228-38.
32. Kahaly GJ. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2000; 10: 665-679.
33. 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; 86: 4860–4866.
34. Bindels AJ, Westendorp RG, Frolich M, Seidell JC, et al. The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: a need for case-finding *Clin Endocrinol* 1999; 50: 217-220.
35. Bakker SJL, Ter Matten JC, Popp-Snijders C, Slaets JPJ, Heine RJ. The relationship between thyrotropin and low density lipoprotein cholesterol modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1206-1211.
36. Gimbrone MA Jr. Vascular endothelium, hemodynamic forces and atherosclerosis. *Am J Pathol* 1999; 155: 1-5.
37. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. *Nature* 1993; 362: 801-809.
38. Koenig W. Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation. *Eur Heart J*. 1999 (suppl T): T19-T26.
39. Önder R, Barutçuoğlu B. *Endotel ikinci baskı* 2007: 70-76.

40. Executive Summary of the third report of National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adult. JAMA 2001; 2885: 2486-2497.
41. Tell GS. Cigarette smoking, lipids, lipoproteins and extracranial carotid artery atherosclerosis. Mayo Clin Proc. 1991; 66: 327-331.
42. Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, Chambless LE, Szklo M, Alzola C. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. Am J Epidemiol. 1991; 134: 250-6.
43. Pines A, Bornstein NM, Shapira I. Menopause and ischaemic stroke: basic, clinical and epidemiological consideration. The role of hormone replacement. Hum Reprod Update 2002; 8(2): 161-168.
44. John R. Crouse, MD, James F. Toole, MD, William M. et al. Risk Factors for Extracranial Carotid Artery Atherosclerosis. Stroke 1987; 18: 990-996.
45. Crouse JR, Harpold GH, Kahl FR, Toole JF, McKinney WM. Evaluation of a scoring system for extracranial carotid atherosclerosis extent with B-mode ultrasound. Stroke 1986; 17: 270-275.
46. Schneidau A, Harrison MJG, Hurst C, Wilkes HC, Meade TW. Arterial disease risk factors and angiographic evidence of atheroma of the carotid artery. Stroke 1989; 20: 1466-1471.
47. Irene M. van der Meer, MSc; Antonio Iglesias del Sol, MD, PhD; A. Elisabeth Hak, MD, PhD; Michiel L., MD, PhD; Albert Hofman, MD, PhD Jacqueline C.M. Witteman, PhD: Risk Factors for Progression of Atherosclerosis Measured at Multiple Sites in the Arterial Tree The Rotterdam Study Stroke. 2003; 34: 2374.
48. Fabris F, Zanochi M, Bo M, Fonte G, Poli L, Bergoglio I, Ferrario E, Pernigotti L. Carotid plaque, aging, and risk factors. A study of 457 subjects. Stroke 1994; 25(6): 1133-1140.
49. Solberg LA, McGarry PA. Cerebral atherosclerosis in Negroes and Caucasians Atherosclerosis 1972; 16: 141-154.
50. Weber F. Risk factors for subclinical carotid atherosclerosis in healthy men. Neurology 2002; 59(4): 524-528.
51. Ford CS, Crouse JR III, Howard G, Toole JF, Ball MR, Frye J. The role of plasma lipids in carotid bifurcation atherosclerosis. Ann Neurol 1985; 17: 301-303.
52. Candelise L, Bianchi F, Galligoni F, Albanese V, Bonelli G, Bozzao L et al. Italian multicenter study on reversible cerebral ischemic attacks: III. Influence of age and risk factors on cerebrovascular atherosclerosis. Stroke 1984; 15: 379-382.

53. Duncan GW, Lees RS, Ojemann RG, David SS. Concomitants of atherosclerotic carotid artery stenosis. *Stroke* 1977; 8: 665-669.
54. Nurcan Sönmez Ertan, Sibel Karşıdağ, Cihan Duran, Feriha Özer, Baki Arpacı. Karotis ateroskleroza gelişmesinde etkili risk faktörleri 2003; 19-24.
55. Zwiebel W.,Pellerito J. Vasküler Ultrasona Giriş 2006; birinci baskı: 143,144,253,254.
56. Solberg LA, Eggen DA. Localization and sequence of development of atherosclerotic lesions in the carotid and vertebral arteries. *Circulation*. 1971; 43: 711-724.
57. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ul-trasound imaging. *Circulation* 1986; 74: 1399-1406.
58. O'Leary DH, Polak JF, Wolfson SK, Bond MG, Bommer W, Sheth S et al. Use of sonography to evaluate carotid atherosclerosis in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1991; 22: 1155-1163.
59. Daniel H. O'Leary, MD; Joseph F. Polak, MD; Richard A. Kronmal, PhD et al. for the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group: Thickening of the Carotid Wall; *Stroke*. 1996; 27: 224-231.
60. Yinong Jiang, MD; Katsuhiko Kohara, MD Kunio Hiwada, MD. Association Between Risk Factors for Atherosclerosis and Mechanical Forces in Carotid Artery . *Stroke*. 2000; 31: 2319.
61. Gnasso A, Carallo C, Irace C, Spagnuolo V, De Novara G, Mattioli PL et al. Association between intima-media thickness and wall shear stress in common carotid arteries in healthy male subjects. *Circulation* 1996; 94: 3257–3262.
62. Carallo C, Irace C, Pujia A, De Franceschi MS, Crescenzo A, Motti C et al. Evaluation of common carotid hemodynamic forces: relationship with wall thickening. *Hypertension*.. 1999; 34: 217–221.
63. Tuncel E.Klinik Radyoloji 2002; ikinci baskı: 78-82.
64. Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond G. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall: verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb*. 1993; 13: 482-486.
65. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study . *Lancet* 1997 ; 349: 1436-1442.
66. Sterns S, Cohn F, Pepine CJ, Silent Myocardial İschemia. *Current problems in Cardiology* 1993; 18 ( 5).
67. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res*. 2000; 87: 840–844.

68. Tomasian D, Keaney JF Jr, Vita JA. Antioxidants and the bioactivity of endothelium-derived nitric oxide. *Cardiovasc Res.* 2000; 47: 426–435.
69. Ayala AR, Danese MD, Ladenson PW . When to treat mild hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 399-415
70. John P. Walsh, MBBS, PhD; Alexandra P. Bremner, PhD; Max K. Bulsara et al. Subclinical Thyroid Dysfunction as a Risk Factor for Cardiovascular Disease *Arch Intern Med.* 2005; 165: 2467-2472VV.
71. Suzan D.J.M.K; Ale A; Maarten S. L et all. Reproducibility of In Vivo Carotid Intima-Media Thickness Measurements *Stroke.* 1997; 28: 665-671.
72. Caparević Z, Bojković G, Stojanović D, Ilić V. Dyslipidemia and subclinical hypothyroidism 2003 May-Jun; 56(5-6): 276-80.
73. Tanis BC, Westerndorp GJ, Smelt AHM. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44: 643–649.
74. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2993–3001.
75. Salman Razvi, Lorna Ingoe, Gill Keeka, Crispian Oates, Carolyn McMillan and Jolanta U. Weaver The Beneficial Effect of L-Thyroxine on Cardiovascular Risk Factors, Endothelial Function, and Quality of Life in Subclinical Hypothyroidism: Randomized, Crossover Trial 10.1210/jc.2006-1869.
76. Guldiken S, Demir M, Turgut B, et al. Global fibrinolitik capacity in patients with subclinical hypothyroidism. *Endocr J.* 2005 Jun; 52(3): 363-7.
77. Bandyopadhyay SK, Basu AK, Pal SK, Roy P, Chakrabarti S, Pathak HS, Murmu BK A study on dyslipidaemia in subclinical hypothyroidism 2006 Nov; 104(11): 622-4, 626.
78. Luboshitzky R, Herer P. Cardiovascular risk factors in middle-aged women with subclinical hypothyroidism 2004 Aug; 25(4): 262-6.
79. Pesić M, Antić S, Kocić R, Radojković D, Radenković S. Cardiovascular risk factors in patients with subclinical hypothyroidism 2007 Nov; 64(11): 749-52.
80. ES Erdem TY, Ercan M, Ugurlu S, Balci H, Acbay O, Gundogdu S. Plasma viscosity, an early cardiovascular risk factor in women with subclinical hypothyroidism 2008; 38(4):219-25.
81. Földes J, Bános C, Winkler G. Subclinical hypothyroidism and arteriosclerosis. 2004 Aug 1; 145(31): 1601-7.

82. 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; 146: 483–494.

## 10. RESİMLEMELER LİSTESİ

1. Şekil - 1: Aterosklerozun dekatlara göre gelişimi ( sayfa:6 )
2. Şekil - 2: Çeşitli risk faktörlerinin oksidatif strese ve endotel disfonksiyonuna etkileri ( sayfa: 9 )
3. Şekil 3: Kan basıncı artışının meydana getirdiği organ hasarı mekanizması ( sayfa:12 )
4. Şekil 4 : Hiperkolesteroleminin endotel disfonksiyonu mekanizması ( sayfa: 14 )
5. Şekil 5 : Risk faktörlerinin ateroskleroza yol açma mekanizmaları ( sayfa: 15 )
6. Şekil 6 : Normal arteriyel anatomi ( sayfa: 16 )
7. Şekil 7 : Yanlış pozitif plak tanısı ( sayfa: 17 )
8. Şekil 8: Karotis İMK ölçümünün şematik görüntüsü ( sayfa: 31 )
9. Şekil 9, 10, 11: Karotis İMK ölçümü (sayfa: 31, 32, 33 )
10. Tablo 1: Aterosklerozun patolojik lezyon tipleri veya gelişim evreleri ( sayfa: 7 )
11. Tablo 2: Normal kan biyokimya değerleri ( sayfa: 27 )
12. Tablo 3: Hasta ve Kontrol gruplarının ortalama değerleri ve karşılaştırmaları ( sayfa: 36 )
13. Tablo 4 : Hasta ve Kontrol subgruplarının frekans dağılım özellikleri ( sayfa: 37 )
14. Tablo 5: Karotis İMK'nın hasta ve kontrol subgrupları arasında karşılaştırılması ( sayfa: 38 )
15. Tablo 6 : Hasta ve kontrol grubunda karotis intima-media kalınlığı frekans dağılımı ( sayfa: 39 )
16. Tablo 7 : Değişkenlerle karotis İMK arasındaki ilişki ( sayfa: 41 )
17. Grafik 1 : Hasta grubu karotis intima - media frekans dağılım grafiği ( sayfa: 40 )
18. Grafik 2 : Kontrol grubu karotis intima-media frekans dağılım grafiği ( sayfa: 40 )



## 11. ÖZGEÇMİŞ

Gerçek Işık, 19. 12. 1975 yılında İskenderun'da doğdu. İlk, orta öğrenimini Şanlıurfa'da, lise öğrenimini Kilis'de tamamladı. 1993 yılında girdiği Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni 1999 yılında bitirdi.

1999 - 2003 tarihleri arasında Kırıkkale sağlık ocağında pratisyen hekim olarak çalıştı. 2003 yılında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladı ve halen aynı görevi sürdürmektedir.