

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**HİPOTİROİDİ OLGULARINDA PLAZMA
VİSFATİN/PRE-B-CELL COLONY-ENHANCİNG
FAKTÖR DÜZEYLERİ, TİROİD OTOİMMÜNİTESİ VE
ATEROSKLEROZLA İLİŞKİSİ**

Dr. Bekir UÇAN

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı
UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2010**

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

HİPOTİROİDİ OLGULARINDA PLAZMA
VİSFATİN/PRE-B-CELL COLONY-ENHANCİNG
FAKTÖR DÜZEYLERİ, TİROİD OTOİMMÜNİTESİ VE
ATEROSKLEROZLA İLİŞKİSİ

Dr. Bekir UÇAN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. M. Nur KEBAPÇI

ESKİŞEHİR
2010

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Bekir UÇAN'a ait "Hipotiroidi Olgularında Plazma Visfatin/Pre-B-cell Colony-Enhancing Faktör Düzeyleri, Tiroid Otoimmünitesi ve Aterosklerozla İlişkisi" adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:.../.../2010

Jüri Başkanı	Doç. Dr. M. Nur KEBAPÇI İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Doç. Dr. O. Meltem AKAY İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Yrd. Doç. Dr. Garip ŞAHİN İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
...../...../2010 tarih ve/..... Sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ
Dekan

TEŞEKKÜR

Eğitimim ve tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve katkılarıyla beni yönlendiren sayın Doç. Dr. M. Nur Kebapçı'ya, tezimin hazırlanmasında desteğini esirgemeyen hocalarım ve asistan arkadaşlarım, eğitimim süresince birlikte çalıştığımız iç hastalıkları kliniği hemşire ve personeline, katkılarından dolayı radyoloji bölümü, biyokimya ve hematoloji laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederim.

ÖZET

Uçan, B. Hipotiroidi Olgularında Plazma Visfatin/Pre-B-cell Colony-Enhancing Faktör Düzeyleri, Tiroid otoimmunitesi ve Aterosklerozla İlişkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı/Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Eskişehir, 2010.

Hashimoto tiroiditi, kronik otoimmün tiroidit olup hipotiroidizmin en sık nedenidir. Hipotiroidizmde obezite, dislipidemi, hipertansiyon, metabolik anormallikler nedeniyle kardiyovasküler hastalık riski artmakta, otoimmünite ile ilişkili inflamasyon ateroskleroz sürecini hızlandırmaktadır. Visfatin, TNF- α , IL-6 visceral yağ dokusundan salgılanan, insülin direnci, dislipidemi, inflamasyon, ve ateroskleroz patogenezinde rol oynayan adipositokinlerdir. Bu çalışmadaki amacımız Hashimoto tiroiditine bağlı hipotiroidililerde tiroid otoantikorları, lipid profili, visfatin, IL-6, TNF- α , okside-LDL ve ateroskleroz arasındaki ilişkiyi incelemektir. Çalışmaya Haziran 2009 - Ocak 2010 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran Hashimoto tiroiditine bağlı hipotiroidi tanısı alan, randomize olarak seçilen 35 hasta (32 K/3 E, ortalama yaş 43.8 ± 9.6 yıl) hasta ve 18 (17 K/1 E, ortalama yaş 43.3 ± 5.2 yıl) sağlıklı kontrol olgusu alındı. Hastalarda tedavi öncesi antropometrik ölçümler, karotis intima media kalınlığı (KİMK) ölçümü, serum anti-Tg, anti-TPO, hsCRP, homosistein, lipid profili, lipoprotein a, ApoA, ApoB1, beta-2 mikroglobulin, insülin, glukoz, Visfatin, IL-6, TNF- α , okside-LDL düzeyleri çalışıldı. L-tiroksin tedavisi sonrası ve sağlıklı kontrol grubunda aynı kan parametreler ölçüldü. Hipotiroidililerde plazma Visfatin, okside-LDL, IL-6 ve TNF- α düzeyleri sağlıklı kontrol grubuyla ve tedavi sonrası düzeyleri arasında istatistiksel fark saptanmadı. Hastalarda KVH risk faktörlerinden sistolik ve diastolik kan basıncı, HOMA-IR indeksi, trigliserid, Apo B ve ApoB/ApoA, homosistein, beta-2 mikroglobin, KİMK kontrollerden yüksek bulundu. Hastalarda anti-Tg antikoruna ile ox-LDL, kolesterol, homosistein ve proteinüri arasında pozitif ilişki bulundu.

Sonuç olarak, Hashimoto tiroiditli hipotiroidililerde geleneksel olmayan KVH risk faktörlerinin arttığını, buna ateroskleroz bulgusu olan KİMK'daki artışın eşlik ettiğini, otoimmüniteyle ateroskleroz arasında anti-Tg antikorunun köprü görevi yapabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Hipotiroidizm, Ateroskleroz, Visfatin, Otoimmünite

ABSTRACT

Uçan, B. Plasma Visfatin/ Pre-B-cell Colony Enhancing Factor levels in hypothyroid patients and relationship of these levels with thyroid autoimmunity and atherosclerosis. Visfatin/pre-B-cell enhancement factor is an adipocytokine, which is found in the visceral fat tissue and enhances the growth of precursor of B cells through showing synergy with IL-7 and stem cell factors. Other cytokines released from the adipose tissue are TNF- α , and IL-6, which has been shown to be related with pathogenesis of insulin resistance, diabetes, dyslipidemia, inflammation and atherosclerosis. Our aim was to determine the relationship of plasma visfatin/ Pre-B-cell Colony Enhancing Factor levels with thyroid autoimmunity, and atherosclerosis. The study was performed randomly on 35 patients (32 women/ 3 men, mean age 43.8 ± 9.6 years) diagnosed with Hashimoto thyroiditis and 18 healthy controls (17 women/ 1 men, mean age 43.3 ± 5.2 years) attending our outpatient clinic between June 2009 and January 2010. Before therapy anthropometric levels, carotid intima media thickness (CIMT) , serum anti-Tg, anti-TPO, hsCRP, homocystein, lipo(a), ApoA, ApoB1, beta-2 microglobulin, insulin, glucose, Visfatin, IL-6, TNF- α , oxidized-LDL levels and lipid profile was measured. Plasma visfatin oxidized -LDL, IL-6, and TNF- α levels did not differ from the control group before and after therapy in hypothyroid patients, statistically. The cardiovascular risk factors like systolic and diastolic blood pressure, HOMA-IR index, triglyceride, Apo B and ApoB/ApoA, homocystein, beta-2 microglobulin, CIMT were found to be elevated in the patients. Ox-LDL, cholesterol, homocystein and proteinuria levels were positively correlated with anti-Tg levels.

Conclusionally, we think that nonradiotional CVD risk factors are elevated in hypothyroid Hashimoto thyroiditis patients and as a atherosclerosis indicator CIMT increase accompanies it and anti-Tg antibody is a bridge between autoimmunity and atherosclerosis.

Key Words: Hypothyroidism, Atherosclerosis, Visfatin, Autoimmunity

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hipotiroidizm	3
2.1.1. Hipotiroidizm Nedenleri	3
2.2. Hashimoto Tiroiditi	5
2.2.1. Hashimoto Tiroiditinin Patofizyolojisi	7
2.2.2. Hashimoto Tiroiditinin Histopatolojisi	9
2.2.3. Hashimoto Tiroiditinin Tanısı	9
2.2.4. Hashimoto Tiroiditinin Ayırıcı Tanısı	10
2.2.5. Hashimoto Tiroiditinin Klinik Belirtileri	11
2.2.6. Hashimoto Tiroiditinin Tedavisi	12
2.3. Hipotiroidizmin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri	13
2.4. Hipotiroidizmin Metabolizma Üzerine Etkileri	15
2.5. Visfatin	15
2.6. Ateroskleroz	18
2.7. IL-6	19
2.8. TNF - alfa	21
2.9. Okside LDL	22
2.10. Homosistein	23
2.11. Apolipoprotein A ve B	24
2.12. Beta – 2 mikroglobulin	24
2.13. Lenfosit Alt Grupları ile Ateroskleroz İlişkisi	24

2.13.1. T Lenfosit	24
2.13.2. B Lenfosit	25
2.14. Karotis Arter İntima Media Kalınlığı (KİMK)	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	57
KAYNAKLAR	58

SİMGELER VE KISALTMALAR

AHA	American Heart Association
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
AMI	Akut Miyokard İnfarktüsü
Anti-Tg	Anti Tiroglobulin Antikor
Anti-TPO	Anti Peroksidaz Antikor
ARIC	Atherosclerosis Risk In Communities
BKİ	Beden Kitle İndeksi
CARE	Cholesterol and Recurrent Events
CD4	T Hepler Yüzey Antijeni
CD8	T Sitotoksik Yüzey Antijeni
CD19	B Lenfosit Yüzey Antijeni
CD56	Doğal Öldürücü Hücre Yüzey Antijeni
CK	Kreatinin Kinaz
CRP	C-Reaktif Protein
DM	Diabetes Mellitus
Fas-L	Fas Ligand
sT3	Serbest Triiyodotironin
sT4	Serbest Tiroksin
HDL-K	Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
HLA	Human Lökosit Antijen
hsCRP	Yüksek Duyarlı C Reaktif Protein
HOMA-IR	Homeostasis Model Assesment-Insulin Resistance
HT	Hipertansiyon
Ig	İmmünglobulin
IL-6	İnterlökin-6
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KİMK	Karotis arter İntima-media Kalınlığı
Ort. KİMK	Ortalama Karotid arter İntima-media Kalınlığı

KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LDH	Laktat Dehidrogenaz
LDL-K	Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
Lipo(a)	Lipoprotein a
MCP-1	Monosit Kemotaksik protein-1
MHC	Major Histokompatibilite Kompleks
mRNA	Haberçi Ribonükleik Asit
TG	Trigliserid
TNF- α	Tümör Nekrozis Faktörü-alfa
TSH	Tiroid Stimulan Hormon
TSH-R	Tiroid Stimulan Hormon Reseptörü

ŞEKİLLER

	Sayfa
1. Tedavi öncesi hipotiroidili olgular ve kontrol grubunun tiroid hormon düzeyleri	31
2. Tedavi öncesi hipotiroidili olgular ile kontrol grubunda visfatin, okside LDL, TNF- α ve IL-6 düzeylerinin karşılaştırılması	34
3. Hipotiroidili olgular ve kontrollerin ApoB ve Homosistein düzeylerinin karşılaştırılması	36
4. Tedavi öncesi hipotiroidili olgular ile tedavi sonrası visfatin, okside LDL, TNF- α ve IL-6 düzeylerinin karşılaştırılması	37

TABLULAR

	Sayfa
1. Hipotiroidili olgular ve kontrol grubunun tiroit hormon düzeyleri	31
2. Hipotiroidili olgular ve kontrol grubunun yapısal özellikleri	32
3. Hipotiroidili olgular ve kontrol grubunun lipit profili, KIMK ile genel laboratuvar tetkikleri	33
4. Hipotiroidili olgular ile kontrol grubunda adipositokinler ve okside-LDL düzeylerinin karşılaştırılması	34
5. Hipotiroidik olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası tiroit hormon düzeyleri	35
6. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası AKŞ, insülin, lipid düzeyleri, homosistein ve lipoprotein düzeylerinin karşılaştırılması	36
7. Tedavi öncesi hipotiroidili olgular ile tedavi sonrası adipositokinler ve okside-LDL düzeylerinin karşılaştırılması	37
8. Tedavi öncesi hipotiroidili olgular ile kontrol grubu arasındaki lenfosit alt grup düzeylerinin karşılaştırılması	38
9. Hipotiroidili olgularda tedavi öncesi ve tedavi sonrası lenfosit alt grup düzeylerinin karşılaştırılması	38
10. L-tiroksin replasmanı sonrasında ötiroidi sağlanan olguların laboratuvar değerlerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması	39
11. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası serum sitokin düzeyleri	46
12. Sağlıklı kontrol grubunda adipositokinler ve okside-LDL düzeyleri	47

1. GİRİŞ

Hipotiroidi kanda tiroid hormon düzeyinin azalmasıdır. Edinsel hipotiroidilerin en sık nedeni otoimmün tiroidit “Hashimoto tiroiditi” dir. Hashimoto tiroiditinde anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) veya anti-mikrozomal antikörleri yaklaşık %95 oranında, anti-tiroglobulin (anti-Tg) ise %60 oranında pozitif bulunur. Anti-TPO ve anti-TG antikörleri immunoglobulin G (IgG) yapısındadır. Hashimoto tiroiditinin etyopatogenezinde temel olarak genetik ve çevresel faktörler ve bunlarla ilişkili ortaya çıkan otoantijenler ve tiroid glandında yerleşen antijen sunan hücreler rol oynar. İmmün toleransın kaybı ve antijen sunan hücrelerin etkisiyle otoreaktif hücrelerin tiroid glandını işgal etmesi, yüzey reseptörleri ve ligandlar aracılığıyla tiroisitlerde apoptozisi uyarır. Tiroid glandını işgal eden T lenfositlerinden salınan sitokinler apoptozu daha da hızlandırabilir. Antijenik uyarıda CD4+ T helper prekürsörleri artar (TH/TS oranı artar) (1).

Hipotiroidi toplumda laboratuvar tanısını kolaylıkla koyabileceğimiz en sık rastlanan otoimmün hastalıktır. Hipotiroidide tiroid hormon yetmezliğine ikincil gelişen dislipidemi, hipertansiyon, obezite ve metabolik anormallikler nedeniyle kardiyovasküler hastalık riski artmıştır. Hastalarda total kolesterol, LDL-K, lipoprotein (a), okside-LDL (ox-LDL), homosistein ve C reaktif protein (CRP) düzeylerindeki artışların yanı sıra, aort kalsifikasyonu ve miyokard infarktüsü sıklığında artış, sistolik ve diyastolik fonksiyonda azalma, sistemik vasküler rezistansta artış, diyastolik hipertansiyon, karotis intima-media kalınlığında artış, endotel disfonksiyonu ve arter duvarında sertleşme olduğu gösterilmiştir (2,3).

Okside LDL-kolesterol üzerinde taşıdığı IgG tipi immün kompleksler nedeniyle proinflamatuvar potansiyele sahip olup ateroskleroz ile immünite arasındaki bağlantıyı oluşturabilir. Okside LDL-Kolesterol düzeylerinin karotis arter intima-media kalınlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Karotis intima-media kalınlığı aterosklerozun erken bulgusudur (4).

Visfatin/pre-B cell enhancement faktör viseral yağ dokusundan bulunan, IL-7 ve kök hücre faktörleriyle sinerji göstererek B hücre prekürsörlerinin büyümesini uyaran bir adipositokindir. Viseral yağ dokusunda subkütan yağ dokusundan daha fazla bulunması nedeniyle “Visfatin” olarak adlandırılmıştır. Ayrıca aktive lenfosit, monosit ve nötrofillerde, kemik iliği, iskelet kası ve karaciğerde bulunur (5). Adipoz

dokudan salınan diğer sitokinler leptin, adiponektin, resistin, TNF-alfa ve IL-6 olup, yapılan az sayıdaki çalışmada insülin direnci, diyabet, dislipidemi, inflamasyon ve ateroskleroz patogenezinde rol oynadıkları gösterilmiştir (6,8). Plazma visfatin düzeyinin Koreli sağlıklı kadınlarda IL-6 düzeyleriyle ilişkili olduğu dolayısıyla sağlıklı insanlarda visfatinin proinflamatuvar durumla ilişkili olabileceği gösterilmiştir (7). Tip 2 diyabetli hastalarda yapılan bir çalışmada visfatin bel/kalça oranıyla ilişkili bulunmuş, tip 2 DM'un patogenezinde rol oynayabileceği bildirilmiştir (8).

Hipotez:

Visfatin/Pre-B cell enhancement factor visceral yağ dokusundan salınan bir adipositokin olarak hipotiroidili olgularda tiroid otoimmünitesi ile ateroskleroz arasında köprü işlevi görüyor olabilir. Bu bağlantıda ox-LDL, visfatinin uyardığı lenfosit subgrupları ya da lenfosit dağılımı ve tiroid otoantikorları yer alabilir.

Amaç:

Hipotiroidi olgularında:

- 1-) Tiroid fonksiyonları, tiroid otoantikorlarının ve lipid profilinin değerlendirilmesi
- 2-) Plazma Visfatin/Pre-B cell enhancement faktor düzeylerinin ölçümü,
- 3-) Hipotiroidi olgularında karotis intima-media kalınlıklarını ölçerek ateroskleroz bulgularını göstermek,
- 4-) Plazma Visfatin/Pre-B cell enhancement factor düzeyleri ile tiroid otoimmünitesi, T-lenfosit subpopulasyonu dağılımı, ox-LDL ile birlikte lipid profili ve ateroskleroz arasındaki ilişkiyi incelemek

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hipotiroidizm

Azalmış tiroid hormon üretimi, hipotiroidizm olarak adlandırılan klinik durumun ana ögesidir. Otoimmün haraplanma veya radyasyon hasarı gibi olaylara bağlı tiroid bezinin kalıcı kayıp veya hasarı primer hipotiroidi olarak adlandırılır (9,10).

Hipotiroidi primer tiroid patolojisine bağlı olarak (primer hipotiroidi) veya hipofiz hastalığı nedeniyle (sekonder hipotiroidi) veya hipotalamustaki bozukluktan (tersiyer hipotiroidi) ileri gelebileceği gibi nadiren de, tiroid hormonlarının periferik etkisizliğine bağlı olarak ortaya çıkabilir. Geçici hipotiroidizm olguları subakut tiroidite ikincil olarak görülebilir. Hipotiroidinin geçici tipinin de mevcut oluşu tedavi yönünden önem taşır. Guatrlı hipotiroidi ve guatrsız hipotiroidi diye de ayırım yapılmaktadır. Ancak otoimmün tiroidite bağlı primer hipotiroidide tiroid büyük de olabilir veya son dönem atrofisinde guatr tespit edilmeyebilir. Anatomik tasniften ziyade etyopatogenetik sınıflandırma daha uygun görülmektedir. Hipotiroidizm olgularının yaklaşık %99'unda etyoloji primer hipotiroidizm olup olguların %1 ve daha azında etken TSH eksikliği veya diğer nedenlerdir (11). Kazanılmış hipotiroidide ise en sık saptanan etyoloji otoimmün tiroiditlerdir (12). Otoimmün tiroiditler kadınlarda 7 kat fazla görülür ve orta yaşlarda pik yapar (13).

Hipotiroidizm insidansı kadınlarda, yaşlılarda ve bazı ırk ve etnik gruplarda yüksektir (14). Konjenital hipotiroidizm için yapılan yenidoğan tarama programlarında 3500 doğumda 1 hipotiroidizm vakası tanımlanır (15).

2.1.1. Hipotiroidizm Nedenleri

Primer Hipotiroidizm

Kazanılmış

Hashimoto tiroiditi

İyot eksikliği (endemik guatr)

T4 sentez veya salınımını engelleyen ilaçlar (örneğin; lityum, etionamid, sülfonamidler, iyodürler)

Guatrojen besin maddeleri veya endemik maddeler ve kirleticiler

Sitokinler (interferon-alfa, IL-2)

Tiroid infiltrasyonu (amiloidoz, hemakromatozis, sarkoidoz, Riedel strum, sistinozis, skleroderma)

I^{131} ablasyonu, cerrahi, tiroid dışı malignensilerde tedavi amacıyla ışın uygulanması

Konjenital

İyot taşınma veya emilim defekti

İyodotirozin dehalojenaz eksikliği

Organifikasyon hastalıkları (TPO eksikliği ve disfonksiyonu)

Tiroglobulin sentez defekti

Tiroid agenezi veya displazisi

TSH reseptör defektleri

Tiroidal Gs protein anormallikleri (psödohipoparatiroidizm tip 1a)

İdiopatik TSH cevapsızlığı

Geçici (Tiroidit sonrası) Hipotiroidizm

Ağrısız veya postpartum tiroidit

Konsumtif Hipotiroidizm

Tiroid hormonlarının, büyük hemanjiyomlar ve hemanjiyoendotelyomalar içinde D3 ekspresyonundan dolayı hızlı yıkılması

Tiroksin-Triiodotironin Dönüşümünde Defektler

Selenosistein insersiyon sekansı-bağlayıcı proteini (SECIS-BP2) defekti

İlaça Bağlı Tiroid Hasarı

Tirozin kinaz inhibitörleri (sunitinib)

Santral Hipotiroidizm

Kazanılmış

Hipofiz kaynaklı (sekonder)

Hipotalamik hastalıklar (tersiyer)

Bexaroten (retinoid X reseptör agonisti)

Dopamin ve/veya ağır hastalık

Konjenital

TSH eksikliği veya yapısal anormallikleri

TSH resetör defekti

Tiroid hormon direnci

2.2. Hashimoto Tiroiditi

Diyetle iyot alımının eksik olduğu bölgelerde hashimoto hastalığı en sık hipotiroidizm nedenidir. Hashimoto tiroiditi, kronik otoimmün tiroiditlerdendir. İlk defa, 1912 yılında Dr. Hakaru Hashimoto tarafından tanımlanmış ve "struma lenfomatoza" olarak isimlendirilmiştir (16).

Hastalık, daha sonra kronik tiroidit, lenfositik tiroidit, lenfadenoid guatr ve son olarak da otoimmün tiroidit gibi isimler almıştır. Otoimmün hastalıkların uluslararası kabul edilen bir sınıflandırmasının olmaması nedeniyle, bazı araştırmacılar Hashimoto tiroiditi tanımını histolojik bir tanı olarak kabul ederler. Eğer sadece lenfosit infiltrasyonu varsa, lenfositik tiroidit adını verirken atrofi, tiroid hücrelerinde eozinofilik değişiklikler ve fibrozisde varsa Hashimoto tiroiditi olarak isimlendirmektedirler (17).

Hashimoto tiroiditi, organ spesifik ve en sık görülen bir otoimmün hastalıktır (5). İmmünolojik testlerden anti – tiroglobulin (Anti - Tg) ve anti – tiroid peroksidaz (Anti - TPO) antikorların yüksek titrede pozitif olması hastalığın tanısı için çoğu kez yardımcıdır. Tiroid dokusunda otoimmün destriksiyona bağlı olarak hipotiroidizm gelişmektedir (18,19) ve erişkinlerdeki hipotiroidizmin en sık nedenidir (20).

Hastalığın toplumda görülme sıklığı %2' dir. Hastalık kadınlarda erkeklere göre 5-7 kat daha siktir, olguların %95' ini kadın hastalar oluşturmaktadır (21,22) ve 40 – 65 yaşları arasında görülme sıklığında artış olur (23).

Kronik otoimmün tiroiditlerin iki klinik formu vardır. Tiroid volümünün arttığı guatr formu ve tiroid dokusunda atrofının izlendiği formdur. Guatr ile beraber izlenen form, bu grup içerisinde en sık olanıdır (24). Her ikisi de serumda tiroid otoantikorlarının çoğu kez pozitif olup çeşitli derecelerde tiroid disfonksiyonu ile karakterizedir. Sadece, guatr varlığı veya yokluğu açısından ayrılmaktadırlar (25).

Dr. Amino ve arkadaşları, Hashimoto hastalığını klinik evresine göre 4 alt grupta toplamışlardır (26).

1. **Subklinik otoimmün tiroidit:** Hastalığın erken dönemi olup, tiroid antikorları pozitifdir, tiroid bezi genellikle normaldir, guatr yoktur. Serum, serbest tiroksin (sT4), serbest triiodotironin (sT3) ve tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyleri normaldir.

2. **Kronik otoimmün tiroidit:** Hastalığın hafif şiddette olduğu dönemdir, antikorlar pozitifdir, hafif veya orta derecede guatr vardır ve parankim serttir. Klinik ötiroid, hipotiroid veya tirotoksik olabilir.

3. **Klasik Hashimoto hastalığı:** Hastalığın ileri evresidir. Antikorlar yüksek titrede pozitifdir, tiroid bezi büyük ve serttir. Hasta ötiroid, hipotiroid veya tirotoksikozda olabilir.

4. **Atrofik tiroidit:** Hastalığın son evresidir, antikorlardaki pozitiflik devam etmektedir, tiroid bezi atrofiktir, klinik hipotiroidiktir.

Dr. Davies ve Amino' nun önerdikleri diğer bir otoimmün tiroidit sınıflandırması ise (27):

Tip 1 Otoimmün tiroidit (Hashimoto hastalığı tip 1)

1 A Guatrlı

1 B Guatrsız

Klinik: Serum TSH düzeyleri normaldir ve hastalar ötiroidtir. Anti - Tg ve Anti – TPO antikorları yüksek titrede pozitifdir.

Tip 2 Otoimmün tiroidit (Hashimoto hastalığı tip 2)

2 A Guatrlı (Klasik Hashimoto hastalığı)

2 B Guatrsız (Primer miksödem, atrofik tiroidit)

Klinik, hipotiroidizm egemendir. Anti - Tg ve anti - TPO antikorları yüksektir. Bazı tip 2 B hastalarda, blokan tip TSH reseptör antikorları saptanabilmektedir.

2 C Geçici tiroidit aktivasyonu: Geçici destrüktif tirotoksikoz atağı ile başlar (sT3 ve sT4 hormonları yüksek, I 131 uptake düşüktür), daha sonra geçici hipotiroidizm görülmektedir, bu evrede Anti – Tg ve Anti - TPO antikorlar yüksek titrede pozitifdir.

Tip 3 Otoimmün tiroidit (Graves hastalığı)

3 A Hipertiroid Graves hastalığı

3 B Ötiroid Graves hastalığı

3 C Hipotiroid Graves hastalığı

2.2.1. Hashimoto Tiroiditinin Patofizyolojisi

Tiroid hücrelerinin apoptotik hasarına bağlı olarak hormon sentezi bozulur. Hasta hücrelerde tiroid iyot organik bağlantısında defekt gözlenir. Hipotiroidizm gelişmesi için tiroid bezinin yaklaşık %90'ı hasar görmelidir. Tiroid dokusunda lenfositik infiltrasyon bulunması, dolaşımda tiroid antikorlarının varlığı, klinik veya immünolojik olarak otoimmün komponentlerle diğer hastalıkların iç içe geçmesi Hashimoto hastalığının otoimmün bir tiroid bozukluğu olduğunun gösterir. Otoimmün olayın tiroit antijenlerine spesifik yardımcı T lenfositlerin aktivasyonu ile başladığına inanılmaktadır.

Hashimoto tiroiditinde süpressor T hücrelerindeki genetik defekt sonucunda hücrel immünite bozulmaktadır. Bu defekt sonucu süpressor T lenfositleri, yardımcı T lenfositlerini süprese edemez. Aktive olmuş yardımcı T lenfositleri B lenfositlerini stimüle ederek interferon-gama gibi birçok sitokin salgırlar. Bu sitokinler tiroitleri uyararak MHC-II yüzey antijenlerinin oluşmasını sağlar. Ayrıca aktive olmuş B lenfositleri tiroid antijenleri ile reaksiyona giren antikorlar oluşturur (28).

İmmün ve inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde esas rol oynayan sitokinlerin birçok çalışmada otoimmünitede, patojenik apoptotik süreçlerde ve Hashimoto tiroiditinin gelişmesinde rolü olduğu gösterilmiştir (29, 30).

Anti-TSH-R antikorları da TSH'nın etkisini bloke ederek hipotiroidizme neden olabilirler. TSH-R antikorlarının guatrlı Hashimoto tiroiditinde %10, atrofik formunda ise %20 oranında bulunduğu saptanmıştır (31).

Hashimoto tiroiditi patogeneğinde yer aldığı düşünülen yeni moleküler meknizma ise apoptozistir. Otoimmün tiroit hastalıklarında veya diğer otoimmün hastalıklarda immün sistem vücudun kendi dokularını tahrip etmektedir. Apoptozis doğal bir olay olup otoimmün olayda hızlanmaktadır. Apoptozis istenmeyen hücrelerin yok edilmesine yarayan vücudun normal bir mekanizmasıdır. Bu

mekanizmayı harekete geçiren moleküllerden biri Fas adını alır. Fas reseptörünün Fas ligandı ile birleşmesi ile hücre ölümünün birçok fizyolojik ve patolojik olayları düzenlenir. Hashimoto tiroiditinde tiroisitlerde apoptozise yol açan Fas ve Fas-Ligandının aşırı üretimi söz konusudur (32).

Major histocompatibility complex(MHC) molekülleri Hashimoto tiroiditi ve otoimmün tiroid hastalıklarının gelişmesinde önemli rol oynar. Yapılan çalışmalarda Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalarında tiroid epitelyal hücrelerinde HLA class II molekul ekspresyonunun arttığı saptanmıştır (33). Genel populasyona göre bazı HLA tipleri örneğin HLA-DR5 Hashimoto tiroiditinde, miks ödemi olan hastalarda HLA-DR3 prevalansı artmıştır (34). Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditinde ise HLA-AW30 prevalansı yüksek olarak görülmüştür (35).

Sitotoksik T lenfosit antijen- 4 (CTLA- 4) geni; T hücre aracılıklı immün cevabı baskılayan ve periferal immunolojik self toleransın devamında esas rol oynayan bir kostimülatör molekül kodlar (36). CTLA- 4 geni Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı ve tip1 diabetes mellitus gibi otoimmün hastalıkların patogenezinde kritik rol oynamaktadır (37).

Genetik ve çevresel faktörlerin tiroid glandındaki otoimmün patolojinin gelişmesinde önemli rolleri vardır.

Etiyolojide rol alması muhtemel çevresel faktörler arasında; diyetel iyot alımı, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, sitokin tedavisi ve gebelik yer almaktadır (38).

Çevresel faktörler içerisinde fazla iyot alımının önemli yeri vardır. Diyetel iyot alımına bağlı oluşan tiroidit, epidemiyolojik çalışmalarda (38,39) ve hayvan deneylerinde gösterilmiştir (40,41). İyot, normal tiroid hormonogenezi için gerekli bir iyondur. İyot, tiroide karşı oluşan immüniteyi kolaylaştırabilmektedir ve bu olayı birkaç mekanizma ile açıklamak mümkündür. Yapılan çalışmalarda, iyot fazlalığında, tiroglobulin molekülünü direkt etkilediği, yeni epitoplardan veya kritik epitoplardan oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir. Yüksek orandaki, iodinize tiroglobulinin, düşük iodinize tiroglobuline göre, daha fazla immunojen etkide olduğu gösterilmiştir (42,43). Bu nedenle, yüksek iodinize tiroglobulin molekülü, antijen sunan hücrelerin, antijen alımını kolaylaştırmaktadır. Makrofajlarda myeloperoksidaz aktivite, dendritik hücre matürasyonu, B ve T lenfosit artışı

yanında, immunoglobulin salınımını da arttırmaktadır (44). Fazla miktardaki iyot, aynı zamanda TPO' ı da hızla okside ederek oksijen radikallerinin oluşumuna neden olur. Tirosit membranında ki bu radikaller hasara neden olarak, tirosit nekrozuna yol açarlar (45). Hayvan deneylerinde iyot eksikliğine bağlı olarak tiroid dokusunda otoimmunitede azalma, T hücrelerinde ve oto-antikör oluşumunda azalma gösterilmiştir (44). Tiroglobulin molekülünün daha düşük oranda iodinyasyonu, molekülü daha az antijenik kılmaktadır (43).

Hashimoto tiroiditi olan ailelerde, hastalığın diğer aile bireylerinde görülme oranı %33 olarak bulunmuştur. Danimarka' da yapılan bir çalışmada, monozygotik ikizlerde Hashimoto tiroiditinin görülme oranı %38 iken , dizigotik ikizlerde ise, bu oranın %10 olduğu bildirilmiştir (46). İngiltere' de yapılan benzer bir çalışmada, monozygotik ikizlerde bu oranın %23-55 arasında olduğu belirtilmektedir (47).

2.2.2. Hashimoto Tiroiditinin Histopatolojisi

Hashimoto tiroiditinde diffüz lenfosit infiltrasyonu, nadir germinal merkezler, az kolloid içeren hacmi küçülmüş tiroid follikülleri ve fibrozis vardır (48,49). Birçok vakada epitelyum hücrelerinde haraplanma ve foliküler bazal membranda parçalanma gözlenir. Foliküller küçük olmasına rağmen, kalan tiroid hücreleri büyüktür ve granüller, pembe (oksifilik) sitoplazma içermektedirler. Bu hücreler Askanazy hücreleri olarak adlandırılır ve patognomoniktir (50). Önceleri hashimoto hastalığının tanısı için Askanazy hücreleri veya lenfoid foliküllerin bulunması gerekirdi ancak günümüzde foliküler boşluklara mononükleer hücrelerin invazyonu ile foliküler haraplanmanın gösterilmesi gerekmektedir.

Hashimoto hastalığında; fibröz tiroidit, juvenil tiroidit, atrofik tiroidit ve fokal tiroidit gibi histolojik varyantlar olabilir. Hashimoto tiroiditinin fibröz varyantı, tüm olguların %10-13'ünü oluşturur ve sıklıkla yaşlı, semptomatik guatrli ve hipotiroidizmi olan hastalarda görülür (51). Patolojik olarak tiroid glandın yapısı bozulmuştur ve belirgin foliküler atrofi, yoğun fibrozis ve belirgin squamöz metaplazi vardır ve bu durum Riedel tiroiditi ile karıştırılmamalıdır. Riedel tiroiditinde, fibrozisin kapsül dışına uzandığı görülmektedir.

Lenfositik infiltrasyonun derecesi dolaşımdaki tiroid otoantikörleri ile genellikle koreledir.

2.2.3. Hashimoto Tiroiditinin Tanısı

Hastalar çoğu zaman hipotiroidizm veya ötiroidi kliniği ile seyrederek. Nadir olarak tirotoksikoz tablosu ile gelirler. Hipotiroid hastalarda serum T3, T4 düzeyi azalmış olup TSH düzeyi artmıştır. Hafif hipotiroidililerde (subklinik hipotiroidi) ise sadece serum TSH konsantrasyonu artmıştır (52,53). Subklinik hipotiroididen aşikar hipotiroidiye geçiş yaklaşık %3- 5 oranında görülür (54).

Tiroid fonksiyon test sonuçları genel olarak hastalığın evresine bağlıdır. Nadir olarak bu testler tiroid hormon aşırı yapımı olmadan TSH suprese eden tiroid hiperfonksiyonuyla karşımıza çıkabilir. RAIU bu gibi nadir hastalarda artabilir fakat serum T4 ve T3 seviyeleri normal olarak kalır.

Hipotiroidi vakalarının %95'ini oluşturan primer hipotiroidide serbest T4 (sT4) düzeyi düşük ve TSH düzeyi artmıştır. Ciddi hipotiroidi gelişene kadar genellikle T3 normal kalabilir (55).

Hashimoto hastalığının teşhisi serum tiroid otantikörlerinin yüksek düzeyde olması ile doğrulanır. Hastaların %90'ında anti-TPO antikörleri yüksek titrede pozitif saptanırken, anti – Tg antikörleri ise %70 – 80' inde yüksek titrede pozitif olarak bulunmaktadır (56).

2.2.4. Hashimoto Tiroiditinin Ayırıcı Tanısı

Hashimoto hastalığında yüksek titrede ve kalıcı otoantikör pozitifliğinin yaygın olarak görülmesi diğer tiroid hastalıklarından ayırır. Hipotiroidizmin Hashimoto tiroiditiyle sık birlikteliği bu hastalığı nontoksik multinodüler guatr ve tiroid neoplazilerinden ayırır.

Ötiroid Hashimoto hastalığını multinodüler guatrdan ayırmak sıklıkla zordur. Adölesanlarda Hashimoto hastalığını diffüz non toksik gutardan ayırtetmek daha da zordur. Çünkü bu yaş grubundaki Hashimotolularda tiroid otoantikörleri yüksek düzeyde eşlik etmeyebilir. İyi tanımlanmış nodüllerin varlığı sıklıkla nontoksik guatrı Hashimoto hastalığından ayırır.

Ötiroid Hashimoto hastalığı ve tiroid karsinomu arasındaki ayırım bazen klinik temeller ve ultrason ile yapılabilir. Tiroid karsinomu sert ve nodüler vasıfta ve tiroid bezi genellikle komşu dokulara uzanmıştır. Rekürren laringal sinire bası sonucu oluşan ses kısıklığı tiroid karsinomlarının hemen hemen patognomik bulgusudur

fakat hastalık progrese olduğu zaman ortaya çıkar. Guatr büyüklüğünde hızlı artış tiroid karsinomu lehinedir. Bölgesel lenf nodlarına yayılım da tiroid karinomunu işaret eder. Tiroid karsinomunda ultrason veya radyoaktif iyot taraması sadece izole lezyonları ortaya çıkarır. Hashimoto tiroiditinde tutulum genellikle heterojen özelliktedir.

2.2.5. Hashimoto Tiroiditi Klinik Belirtileri

Hashimoto hastalığı sıklıkla ötiroid veya hafif hipotiroidizmi olan hastalarda guatr ile kendisini gösterir. Kadın/erkek oranı yaklaşık 4/1'dir. Hastalık ağrısızdır ve hasta sıklıkla guatr çok büyümediği sürece guatr varlığından habersizdir. Guatr genellikle çok büyük değildir fakat bezin yüzeyi düzensiz ve normal tiroid dokusuna göre daha sert lastik kıvamındadır. Piramidal lobu palpe etmek mümkündür. Diffüz ve/veya nodüler büyüme gösteren tiroid glandı yavaş ve sinsi olarak büyür, sert ve ağrısızdır. Hızlı büyüme olursa ağrı olabilir. Başlangıçta ötiroid olan vakalar genellikle guatrın yarattığı sorunlar nedeniyle tetkik sırasında teşhis edilirken, vakaların yaklaşık %20'si başlangıçtaki hipotiroidi bulguları ile dikkati çeker. Hashimotonun ileri evresinde ise, tipik olarak erişkin atrofik tiroid gland yetersizliğinin belirti ve bulguları vardır (11).

Hashimoto tiroiditli hastalarda hipertiroidizm de gelişebilir ki glandın otoimmün hasarlanmasına bağlı geçici tirotoksikoz şeklindeki tablodur. Bazen, tiroid hormonlarının aşırı salınması ile spontan oluşan hipertiroidizm şeklinde aktivite periyodları görülebilir ki bu tablo "Hashitoksikoz" olarak adlandırılır. Hashitoksikozdaki tirotoksikoz nüks etmek eğilimindedir ve kalıcı hipotiroidizm ile sonlanır (57).

Hipotiroidinin Belirti ve Bulguları

Yorgunluk, halsizlik

Kuru-kaba cilt,, periferik ekstremitelerde soğukluk

Ciltte kuruma

Yüz, el ve ayaklarda şişlik (miksödem)

Üşüme

Alopesi, kaşların 1/3 dış kısmında seyrelme

Saç dökülmesi
 Bradikardi
 Konsantrasyon güçlüğü ve hafızada yavaşlama
 Periferik ödem (çukur bırakmayan)
 Kabızlık
 Refleks tendon gevşemesinde gecikme
 Kilo alma, iştahsızlık
 Karpal tünel sendromu
 Cinsel isteksizlik
 Seröz kavitelerde effüzyon (perikard, plevra)
 Dispne
 Seste kabalaşma
 Menoraji (müteakiben oligomeore veya amenore)
 Paresteziler, kramp
 İşitmede azalma (iletim tipi)

Hashimoto hastalığı sıklıkla, diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülmektedir. Bunlar; vitiligo, pernisyöz anemi, Addison hastalığı, alopesia areata, tip 1 DM, hipoparatiroidi, İmmün trombositopenik purpura, çölyak hastalığı, dermatitis herpetiformis, prematür over yetmezliği, kronik aktif hepatit, romatoid artrit, Sistemik lupus eritematozis, ve Sjögren sendromudur. Tiroid ilişkili oftalmopatiye ise, nadir de olsa, Hashitoksikozlu hastalarda rastlanabilir.

Hashimoto hastalığı çocuklarda nadiren görülür ve büyümede yavaşlama ve yüz gelişiminde gecikme karakteristiktir. Kalıcı dişlerin çıkması gecikir. Kas dokusunda şişmeye bağlı miyopati erişkinlerden daha siktir. Çoğunlukla puberte gecikirken erken puberte de görülebilir. Hipotiroidi 3 yaştan önce ortaya çıkar ve hormon yetersizliği ağır ise entellektüel gelişimi bozabilir.

2.2.6. Hashimoto Tiroiditi Tedavisi

Tiroid bezinin boyutunda artışın olmadığı, hastalığın asemptomatik seyrettiği ve serum TSH düzeyleri normal olan hastalarda tedaviye gerek yoktur. Diğer hastalarda tiroid hormonu ile tedavi guatr, hipotiroidizm veya her ikisini hafifletmeye yöneliktir. Levotiroksin tedavisi tiroid bezini aşırı büyümesi veya komşu dokulara

bası yaptığı durumlarda etki gösterir. Uzun süreli guatrı olan hastalarda ise fibrozis nedeniyle genellikle hormon tedavisi etkisizdir.

Ortalama günlük levotiroksin replasman dozu, 100-200 µg /gün' dür (yaklaşık 2 µg / kg / gün). İlaç tedavisine, özellikle yaşlı ve koroner arter hastalığı bulunan olgularda, düşük dozdan başlanmalı ve takiben yavaş yavaş doz artışı yapılmalıdır. Yapılan bir çalışmada, 30 yaşın altındaki hipotiroidizm kliniği olan ve tiroid bezi boyutunda büyüme izlenen olgularda, geçici iyot uptekinde artışı olduğu ve bu hastalarda iyot alınımının azaltılması ile kendiliğinden hipotiroidi klinik ve laboratuvar verilerinde düzelme olduğu bildirilmiştir (58).

Glukokortikoidler guatrı geriletebilir ve antikor düzeylerini düşürebilir. Fakat bu ajanlar genellikle yan etkileri ve tedavi kesilmesi sonrası aktivitenin tekrarlaması nedeniyle önerilmez.

Hipotiroidizm ortaya çıktıktan sonra etkin tiroid hormon replasmanı verilmelidir. Tekrarlayan baskılayıcı tedaviye rağmen bası semptomları ve büyüme devam ediyorsa cerrahi endikedir. Cerrahi sonrası hipotiroidizm kaçınılmaz olduğu için tiroid hormon tedavisi devam edilmelidir.

2.3. Hipotiroidizmin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Tiroid hormonlarının eksikliği nedeniyle kardiyovasküler sistemde pozitif inotropik ve kronotropik etkilerin kaybolması atım hacmini ve hızını azaltır (bradikardi), periferik direnç artar, kan akımı düşer, böylelikle oksijen kullanımı azalır. Arteriovenöz oksijen farkı sabit kalır. Deriye azalan kan akımı soğukluğa ve solukluğa katkıda bulunur. Durum konjestif kalp yetmezliğine benzemekle beraber farklıdır, hipotiroidide egzersizle kalp debisi artar, periferik direnç azalır (31).

Ağır hipotiroidizm durumunda röntgenogramda kardiyomegali saptanır. Kalp sesleri derinden gelir (59). Bu bulgular büyük oranda perikardiyal efüzyona bağlıdır. Ancak dilate kardiyomyopati de saptanabilir. Perikardiyal efüzyon, nadiren tamponada yol açacak düzeye ulaşır.

Hipotiroidide koroner arter hastalığı insidansı konusunda değişik görüşler bulunmakla beraber, otopsi çalışmalarında hipotiroidide hiperkolesterolemi yanında hipertansiyon da varsa, koroner aterosklerozuna zemin hazırladığı, normotensif hipotiroidililerle kontrol grubu arasında fark bulunmadığı bildirilmektedir. Koroner

arter hastalığına sahip hipotiroidi hastalarının çoğunda tiroksin tedavisiyle anjinal semptomlarda artış veya değişiklik saptanmasa da hipotiroid durumun tiroid hormon tedavisiyle düzeltilmesi anjina pektorisde kötüleşmeye yol açabilir (60). Elektrokardiyografik değişiklikler ; sinüs bradikardisi, PR intervali uzaması, düşük amplitüdü QRS kompleksleri ve P dalgası, ST segment değişiklikleri ve düzleşmiş veya negatifleşmiş T dalgalarıdır. Perikardiyal efüzyon ağır hipotiroidizm olgularında izlenen düşük amplitüdün olası nedenidir. Preejeksiyon periyodu uzar ve preejeksiyon periyodunun sol ventrikül ejeksiyon zamanına oranı artar. Aşırı hipotiroidi olgularında ve nadiren sublinik hipotiroidizmde ekokardiyografi ile sol ventrikül istirahat diyastolik disfonksiyonu saptanabilir (61). Bu bulgular hipotiroidizmin tedavisiyle normalleşir.

Kalpdeki büyüme, hemodinamik ve elektrokardiyografik değişiklikler ile serum enzim düzeylerindeki artışlar bir arada miks ödem kalbi olarak adlandırılır. Eşlik eden organik kalp hastalığının yokluğunda tiroid hormon tedavisi, hemodinamik ve elektrokardiyografik bozukluklar ile enzim düzeyindeki artışı düzeltir ve kalp boyutunu normalleştirir.

Hipotiroidizm LDL kolesterol düzeylerindeki artış ile ilişkilidir. LDL kolesteroldeki artış tiroksin replasmanı ile düzelir (62). Tiroksin tedavisi sırasında LDL kolesterol düzeylerinde izlenen azalma serum LDL kolesterol düzeyindeki yükselme ve bazal TSH konsantrasyonu ile ilişkilidir. Hipotiroidik durum ne kadar ağır ve serum LDL düzeyindeki yükselme ne kadar fazla ise tedavi ile elde edilen LDL kolesterol düşüşü o kadar yüksektir. Hipotiroidi hastalarının bazılarında tiroksin tedavisiyle düzelen CRP ve trigliserit yükseklikleri saptanabilir (63). HDL düzeyi tiroid hastalığında etkilenmez.

Hipotiroidizmin ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar için bazı çalışmalarda bir risk faktörü olarak saptanmış olsa da bazı çalışmalarda da ilişki saptanmamıştır. Roterdam çalışmasında 1149 hollandalı postmenopozal TSH düzeyi 4 mu/L üzerinde ve serbest tiroksin düzeyi normal olan kadın prospektif olarak takip edilmiştir. Aortik ateroskleroz ve miyokard infarktüsü prevalansında vücut ağırlığı ve kan yağlarının kontrolüne rağmen artmış prevalans saptanmıştır (64). Japonya'da gerçekleştirilen prospektif bir çalışmada sublinik hipotiroidizimli erkek hastalarda artmış iskemik kalp hastalığı riskinde artış saptanmasına rağmen kadınlarda böyle bir

ilişki tespit edilmemiştir (65). Whickam çalışmasında 20 yıldan uzun süreli takip edilen subklinik hipotiroidizimli hastalarda kardiyovasküler mortalitesinde artış izlenmemiştir (66). Birleşik devletlerde gerçekleştirilen, 10 yıl boyunca 65 yaş ve üzeri kadın ve erkeklerin takip edildiği prospektif bir çalışmada aşikar veya subklinik hipotiroidizmin kardiyovasküler mortalite ve morbidite üzerine etkisi izlenmemiştir (67).

2.4. Hipotiroidizmin Metabolizma Üzerine Etkileri

Enerji metabolizmasında yavaşlama oksijen tüketiminde azalmaya, ağırlık artışına bazal metabolizmanın düşmesine, bazal beden ısısının sürdürülememesi, soğuk intoleransına sebep olur.

Oral glukoz tolerans testine insülin cevabı gecikmiştir. Glukoz emilimi yavaşlamıştır ve de intravenöz verilen glukozun plazmadan kaybolması da gecikmektedir. İnsülin parçalanması da normalden yavaştır. Periferik glukoz utilizasyonu ve hepatik glukoneogenez azalmıştır. Ekzojen insüline duyarlılık normal veya artmıştır. Diabetes mellitus'lu hastalarda hipotiroidi gelişirse insülin ihtiyacı azalmaktadır.

Lipidlerin sentez ve degradasyon hızı yavaşlamıştır. Bunun sonucu serum serbest yağ asitleri total ve düşük dansiteli kolesterol lipoproteini artar. Hipotiroidi vakalarında %56 hiperkolesterolemi ve %4.5 hipertrigliseridemi gözlenmektedir. Değişik derecelerde hipotiroidisi olan hastaların %89'unda ödem bulunmuştur. Protein zengin sıvı, sıklıkla subkutanöz kesimde toplanır (57).

Hipotiroidizmde termogenez ve metabolik hızda azalma nedeniyle obezite prevalansı artmıştır .

2.5. Visfatin

Visfatin 2004 yılında Fukuhara ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olup özellikle visseral yağ dokusundan salgılanmaktadır (68). İsmi visseral yağdan kaynaklanmasından dolayı (visseral fat) almıştır.

Visfatin yeni bir adipositokin olup, farelerde ve insanlarda yüksek oranda visseral yağ dokusundan salgılanmaktadır. Visfatin lenfositlerden salınmakta olup, orignal olarak pre-B hücreli koloni sitümüle edici faktör (PBEF) olarak

isimlendirilmektedir. Visfatin IL-7 ve kök hücreleriyle sinerji yaparak B lenfositlerin artışı uyarır. Maksimum visfatin ekspresyonu karaciğer, kemik iliği, kas ve daha az oranda plasenta, kalp, böbrek dokusu, lenfosit ve akciğerde bulunmakla birlikte bu protein tüm dokularda eksprese edilmektedir (5,69). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda visfatinin visseral yağ dokusunda subkutan yağ dokuya göre daha fazla salındığı bulunmuştur.

Visfatin insülin reseptörlerine bağlanıp aktive ederek insülin benzeri etki gösterir. Bu etki ile hücreleri etkiler ve glukoz düzeylerini düşürür (70).

Birçok çalışmada plazma visfatin düzeyleri; BKİ, diyabet ve metabolik sendromda bağlantılı olduğu bulunmuştur. Özkaya M ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hipertiroidi hastalarında plazma visfatin düzeyi, hipotiroidi hastaları ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Hipotiroidizmli hastalarda plazma visfatin düzeyleri tedaviyi takiben önemli derece düşme gözlemlendi. Hipertiroidili hastalarda antitiroid tedavi sonrası plazma visfatin düzeyleri anlamlı şekilde yükselme gösterilmiştir. Visfatin düzeyleri ile sT3 ve sT4 düzeyleri arasında negatif korelasyon, TSH düzeyleri arasında ise pozitif korelasyon saptanmıştır (71).

Çeşitli çalışmalarda metabolik hastalıklarda visfatin düzeyleri araştırılmış ancak sonuçlar farklı çıkmıştır.

Chen ve arkadaşları tip 2 DM'lu hastalarda plazma visfatin düzeylerinin arttığını rapor etmişlerdir (72). Fakat Takebayashi ve arkadaşları diyabetli hastalar ile normal kontrol grubu arasında plazma düzeylerinde farklılık bulmamıştır (73). Tip 2 DM hastaları ve sağlıklı kontrol grubunu karşılaştıran bir çalışmada, serum visfatin seviyesinin diyabetli hastalarda daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada serum visfatin seviyeleri bel/kalça oranı yada açlık insülini ile pozitif korele, adiponektin ile negatif olarak korele saptanmıştır (74). Obez hastalarda da bu konuda çelişkiler hala mevcuttur.

Zahorska B ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (75) serum visfatin düzeyi obez hastalarda artmış bulunmuş, diğer bir çalışmada plazma visfatin düzeyi ve visfatinin mRNA'sı subkutan yağ dokuda önemli derecede düşük bulunmuştur.

Zhong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada özellikle karotis ateroskleroza ile birlikte olan metabolik sendromda visfatin düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir.

Yine aynı çalışmada visfatinin karotis intima-media kalınlığı ile korele olduğu ve visfatin düzeylerini metabolik sendromlu hastalarda LDL-kolesterol düzeyleri ile korele olduğu bulunmuştur (70).

Sheng Wen liu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, plazma visfatin düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kronik koroner arter hastalığı ve akut koroner sendromda önemli derecede yüksek olarak bulunmuştur. Analiz sonuçlarında, plazma visfatin düzeylerinin kronik koroner arter hastalığının iyi bilinen risk faktörleri ile önemli oranda ilişkili olduğunu gösterilmiştir (76).

Kenji oki ve arkadaşlarının 295 japon kökenli Amerikalı hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada serum visfatin düzeyleri ile serum IL-6 düzeyleri ile anlamlı korelasyon saptanırken CRP düzeyleri ile çok az ilişkili olduğu bulunmuş ancak HOMA-IR ile anlamlı korelasyon görülmemiştir. Bu çalışmada aynı zamanda dolaşımdaki visfatinin inflamasyon durumunu yansıttığı gözlenmiştir (77).

V. Catalan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise dolaşımdaki visfatin konsantrasyonlarının ve periferik kan elemanlarındaki mRNA ekspresyon düzeylerinin obez hastalarda arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada plazma visfatin düzeyleri, obezite ilişkili inflamasyon, lipid metabolizması ve yağlı karaciğer hastalığı ile bağlantılı olduğu saptanmıştır (78).

Ping wang ve arkadaşları visfatinin tüm vücut obezitesi ile ilgili olmadığı, fakat HDL kolesterol düzeyi ile pozitif, trigliserid ile negatif ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmadaki verilerde visfatin düzeylerinin visseral yağ dokusu ve insülin direnci ile negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir. Fakat bu negatif ilişkinin lipid profilinin düzeltilmesinden sonra tamamen ortadan kalkmış olduğu görülmüştür (79).

Caixas ve arkadaşları, hipertiroidi ve hipotiroidi durumlarında, tiroid fonksiyonlarının normalizasyonunu takiben visfatin konsantrasyonlarının insülin rezistansı, antropometrik ve inflamatuvar parametrelerden bağımsız olarak artışı ile ilgili bir çalışma yapmışlardır. Çalışmanın sonuçlarında; hipertiroidi hastalarında kontrol grubuna göre insülin rezistansı, IL-6 ve visfatin düzeyleri yüksek bulunmuş, tiroid fonksiyonları normale getirildiğinde IL-6 ve HOMA-IR düzeyleri düşmüştür. Tiroid fonksiyonları normale getirildiğinde, vücut ağırlığı, vücut yağlılık oranı ve visfatin düzeyleri yükselmiştir. Hipotiroidi hastalarında tedavi sonrası antropometrik

ölçümlerde (BKİ, Bel/kalça oranı) ve insülin rezistansı parametrelerinde değişiklik görülmezken, visfatin düzeylerinde yükseklik saptanmıştır. CRP, IL-6 ve adiponektin düzeyleri kontrol grubu ile benzerlik göstermiştir. Hipotiroidi ve hipertiroidili hastalarda visfatin düzeyleri ile analiz edilen diğer diğer parametreler (IL-6, CRP, HOMA-IR, adiponektin, BKİ, bel/kalça oranı, vücut yağ yüzdesi) arasında ilişki saptanmamıştır. Aynı şekilde visfatin ile HOMA-IR arasında bir korelasyon gözlenmemiş olup, bu durum insülin direncinin uyarılmadığını göstermiştir. Bu bulgular hipertiroidizmde, diğer insülin rezistansı durumlarında örneğin bozulmuş glukoz toleransında veya diyabette yapılmış olan çalışmalar ile bağdaştığı görülmüştür. Bu çalışma hipotiroidi ve hipertiroidili hastalarda tiroid fonksiyonu normalizasyonu öncesi ve sonrasında visfatin düzeylerinin; insülin rezistansı, antropometrik ve inflamatuvar parametrelerden bağımsız olarak arttığını göstermektedir (80).

2.6. Ateroskleroz

Ateroskleroz kolesterol, küresel elemanlar, kalsiyumun arterlerin iç tabakasında birikmesi ve plak oluşturmasıyla ortaya çıkan bir patolojidir. Büyük ve ortda çaplı arterleri etkiler. Aterosklerotik plaklar büyüyerek arterdeki kan akımını azaltabilirler ya da plak kırılabilir hale gelir ve yırtılarak pıhtı oluşturur ve dolaşımında başka bir organın arteryel kan akışını azaltabilir. Aterosklerotik vasküler hastalık klinik olarak koroner kalp hastalığı, serebrovasküler ve periferik arter hastalığı şeklinde ortaya çıkar. Gelişmiş ve gelişmekte olan toplumlarda günümüzde en önemli mortalite nedeni aterosklerotik vasküler hastalıklar tanımı altındaki koroner kalp hastalığıdır. Bu nedenle aterosklerozla ilişkili vasküler hastalıkları ifade ederken kardiyovasküler hastalıklar (KVH) tanımı kullanılmaktadır. Aterosklerozis çocukluk çağında başlayan bir süreçtir, yaşlandıkça ilerler, bazı kişilerde daha erken yaşta ortaya çıkabilir. Ateroskleroz sürecinde ortaya çıkan KVH oluşmasında birtakım risk faktörleri belirlenmiştir. Risk faktörleri klasik (geleneksel) risk faktörleri ve klasik (geleneksel) olmayan risk faktörleri olarak sınıflandırılmaktadır. Obezite, hipertansiyon, DM, sigara, aile öyküsü, sedanter yaşam, hastanın yaşı klasik risk faktörleri olup, C reaktif protein, lipoprotein(a), fibrinojen, homosistein, apolipoprotein A ve B, okside LDL, insülin direnci klasik olmayan risk faktörleri

olarak tanımlanmaktadır (81). Aterosklerotik vasküler hastalık klinik olarak ortaya çıkmadan önce yüksek rezolüsyonlu B mod karotis ultrasonografi ile Karotis arter intima-media kalınlığı ölçülerek ateroskleroz gelişimi ortaya konabilir. İnvazif olmayan bir yöntem olması, aterosklerozu erken dönemde göstermesi nedeniyle değerli bir yöntemdir. Hipotiroidide tiroid hormon yetmezliğine ikincil gelişen dislipidemi, hipertansiyon, obezite metabolik anormallikler nedeniyle kardiovasküler hastalık riski artmıştır (82). Hipotiroidik hastalarda ateroskleroz gelişiminde rolleri olan homosistein ve CRP artışı görülebilir (83). Hastalarda total kolesterol ve LDL-K, lipoprotein (a), okside-LDL, homosistein ve CRP düzeylerindeki artışların yanı sıra, aort kalsifikasyonu ve myokard infarktüsü sıklığında artış, sistolik ve diyastolik fonksiyonda azalma, sistemik vasküler dirençte artış, diyastolik hipertansiyon, karotis intima-media kalınlığında artış, endotel disfonksiyonu, arter duvarında sertleşme olduğu gösterilmiştir (2,3).

2.7. İnterlökin-6

İnterlökin-6, humoral ve hücre sel bağışıklık sisteminde önemli rol oynayan, akut faz cevabını düzenleyen temel mediatördür. Dört alfa heliks uzun zincir ailesine aittir (84).

IL-6, T ve B lenfositleri, monositler/makrofajlar, fibroblastlar, endotelial hücreleri, epitelyal hücreleri, mast hücreleri, nöronal hücreleri, astrositler , mikrogliya, mezengial hücreler, osteoblastlar, epidermal langerhans hücreleri , dendritik hücreler ve keratinositler gibi birçok hücre tarafından üretilmektedir (85,86).

T ve B hücre fonksiyonlarının düzenlenmesi, Ig sekresyonu, akut faz reaksiyonları ve hematopoez gibi birçok biyolojik etkisi vardır. IL-1 ve TNF- α gibi IL-6 da vücut savunmasında çok önemli bir yeri olan, immün inflamatuvar yanıtı düzenleyen sitokin kaskadının bir molekülüdür (87).

Visseral yağ dokusundaki IL-6 konsantrasyonu derialtı yağ dokusundaki IL-6 konsantrasyonundan yüksektir (88). Yüksek IL-6 düzeyleri koroner arter hastalığı ve ateroskleroz ile ilişkilidir (89).

IL-6'nın lipoliz ve yağ asidi oksidasyonunu arttırdığı, plazma düzeylerinin insülin direnciyle korelasyon gösterdiği bulunmuştur (90). Visseral adipoz doku

kaynaklı IL-6 direkt portal sisteme direne olarak karaciğerde CRP oluşumunu arttırabilmektedir (91).

IL-6 makrofajlardan MCP-1 sekresyonunu arttırarak düz kas hücrelerinin proliferasyonuna neden olur. Prokoagülan etkili olan IL-6 trombositleri aktive eder, plazma fibrinojen ve plasminogen activator inhibitor-1 seviyesini arttırır (92). Özellikle aterom gelişiminin geç döneminde olmak üzere, protrombotik durumun başlangıcında rol oynayarak aterosklerotik komplikasyonları arttırır. Sağlıklı bireylerde bazal IL-6 seviyesi koroner arter hastalığının (KAH) kuvvetli bir öngördürücü parametresidir (93).

Visseral yağ dokusundan salgılanan IL-6 obezite ile artış gösterir. İnsülin direncini arttırdığı düşünülmektedir. Triglicerid sekresyonu ve prokoagülan madde sentezini düzenler. Yine koroner arter hastalıkları ve ateroskleroz ile ilişkilidir. IL-6'nın endotelyal adezyon moleküllerini arttırdığı gözlenmiştir (94).

Yağ dokusunun IL-6 ekspresyonu ve dolaşan IL-6 düzeyinin obezite, bozulmuş glukoz toleransı ve insülin direnci ile pozitif doğrusal ilişkisinin olduğu gösterilmiştir. Fare ve insanlarda IL-6'nın periferik verilmesinin hiperlipidemi, hiperglisemi ve insülin direncine neden olduğu gösterilmiştir (95).

Plazma IL-6 düzeyinin artması, gelecekte tip 2 DM ve miyokard infarktüsünün gelişeceğinin habercisidir. IL-6 sağlıklı gönüllülerde doza bağımlı olarak kan glukozunu arttırır. IL-6, adiponektin düzeyini azaltarak insülin direncinin gelişmesine katkıda bulunur (96).

Papanas N ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada serum IL-6 düzeyleri total tiroksin replasman dozu ve kilogram başına düşen tiroksin dozuyla önemli derecede pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Hashimoto hastalığı olanlarda IL-6 ve TNF- α arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Yine bu hastalarda serum IL-6 düzeyleri ile tiroksin replasman dozu arasında ilişki olup T3 veya T3/T4 oranı arasında negatif korelasyon olduğu görülmüştür. Bu çalışmanın sonucunda IL-6'nın tiroid replasman dozu belirlenmesinde rolü olduğu vurgulanmıştır (98).

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında Hashimoto hastalığı olan postmenopozal kadınlarda serum IL-6 düzeyleri önemli derecede yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada serum IL-6 düzeyi ile anti-TPO ve TSH düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır. Hashimoto tiroiditi olan hastalarda IL-6 ile BKİ, bel/kalça oranı ve leptin düzeyleri

arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Çalışmada sonuçlarında Hashimoto tiroiditi IL-6 üretiminde artış ile karakterize olmakla birlikte serum leptin ve adiponektin ile ilişkisi saptanmamıştır (99).

2.8. TNF- α

İnflamatuvar cevabın temel düzenleyicilerinden biri olan TNF- α aktif makrofaj, lenfosit ve monositlerden salınmasının yanı sıra lokal olarak miyokard hücrelerinde de salgılanır. Kardiyak fonksiyonlar üzerinde farklı etkilere sahiptir: İskemi, miyokardit ve volüm yüküne karşı yararlı etkileri mevcutken; ateroskleroz gelişimi, reperfüzyon hasarı, kardiyak hipertrofi gelişimi ve kalp yetmezliğinde olumsuz etkileri mevcuttur. Rol aldığı birçok hastalıkta olduğu gibi inflamatuvar etkileri ile aterosklerotik sürecin ilerlemesine katkıda bulunur.

Aterosklerozun erken evrelerinde endotel ve düz kas hücrelerinde bulunan TNF, özellikle TNF- α , apoptozisi önleyerek intimal kalınlaşmaya katkıda bulunur. Düz kas hücrelerinde ters remodelinge neden olur. Aterosklerotik gelişim sürecinde etkili olan hücre adezyon moleküllerinin üretimini düzenler ve makrofajları uyararak metalloproteinaz (MMP) salgılanmasına neden olur. Hassas plak üzerindeki bağ dokusu matriksini parçalayabilen MMP'ler plakta yırtılmalara neden olarak akut koroner sendroma (AKS) neden olur (100). Yaygın miyokard iskemisinde TNF-alfa seviyesi artmaktadır. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) çalışması 5 yıllık takiplerinde tekrarlayan koroner olaylar artışından TNF- α seviyesi bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (101).

İn vitro yapılan çalışmalarda dolaşımdaki TNF- α seviyesi ile reseptörleri arasında kuvvetli bir korelasyon olduğu ve TNF- α reseptör aktivasyonunun MMP aracılı proteolitik sistemi indüklediği gösterilmiştir. Aterom plağında meydana gelen apoptotik hücre ölümü plak stabilitesini azaltabilir. Meydana gelen proteolizis, fibröz kapsüldeki düz kas kaybı, plak unstabilitesine katkıda bulunur ve hatta AMI riskini artırır (102).

TNF- α düzeyleri HDL-kolesterol düzeyi ile negatif ilişkiliyken, glukoz tolerans bozukluğu, hiperleptinemi, obezite, insülin direnci ve hipertrigliseridemi ile pozitif ilişkilidir (103).

TNF- α 'nın obezite ve insülin direnci ile artışa geçtiği görülmüştür. Böylece TNF- α 'nın obezite ve diyabette insülin direncinin gelişmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. İnsülinin kas ve yağ dokusu üzerine etkisini inhibe eder. Kilo kaybı ve diyabet tedavisi ile düzeyinin düştüğü saptanmıştır. Ayrıca TNF- α pankreas hücrelerine toksik etki yapar. İnflamatuar hücrelerin damar adezyonunu artırır, monosit ve makrofajları olgunlaştırır, polimorfonükleer lökositlerin antikor bağımlı sitotoksitesini artırır (104).

TNF- α bir sitokin olup çeşitli immünolojik ve metabolik aktiviteleri mevcuttur. TNF- α reseptörleri tiroid foliküler hücrelerinde gösterilmiştir. TNF- α otoimmün tiroid haraplanmasına sitotoksik mekanizmalarla neden olmaktadır. Graves'li hastalarda yüksek serum TNF- α seviyeleri saptanmıştır. Diez Jj. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hipotiroidi hastalarında serum TNF- α ve solubl TNF- α reseptörü konsantrasyonları kontrol grubuna göre anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir. Tiroksin tedavisi ile tiroid fonksiyonunun normalizasyonu neticesinde TNF- α ve reseptör düzeylerinde anlamlı değişiklik olmamıştır. Otoimmün ve otoimmün olmayan hipotiroidide tedavi öncesi ve tedavi sonrası TNF- α ve reseptörünün düzeyinde değişiklik saptanmamıştır. Tedavi öncesi hipertiroidi hastalarında serum TNF- α düzeyi yüksek olarak bulunmuştur. Hipertiroidinin tedavisi ile birlikte TNF- α ve reseptör düzeylerinin anlamlı olarak düşüş gözlenmiştir (105).

2.9. Okside-LDL

Ateroskleroz araştırmalarında önemli gelişmelerden biri aterosklerotik plak oluşumunda, okside-LDL'nin (ox-LDL) önemli bir basamak oluşturduğunun anlaşılmasıdır. Metabolik sendromda ve Tip 2 DM patogenezinde yer alan mekanizmalardan biri de, makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde rol oynayan oksidatif streştir (106,107).

Erken aterosklerotik lezyonlarda, makrofajlardan köpük hücrelerinin oluşması doğal LDL'den değil, LDL'nin çeşitli kimyasal reaksiyonlarla oksidasyonundan sonra meydana gelir (108).

Makrofajlar ox-LDL'den büyük miktarda kolesterol esterleri biriktirdikçe köpük hücreye dönüşür. Ox-LDL "Çöpçü" reseptörlerce tanınarak makrofajlar ve düz

kas hücrelerince fagosite edilir. Endotel hücreleri ve düz kas hücrelerine sitotoksik etki gösterir ve dolaşımdaki monositler için kemotaktiktir. Endotel adezyon moleküllerinin üretimini uyararak monosit ve T lenfositlerinin damar duvarına yapışmasını kolaylaştırır ve plak içindeki makrofajların motilitesini inhibe ederek lezyondaki makrofaj sayısının artmasına yardımcı olur. Arteriyel endotel hücreleri için sitotoksik olup nitrik oksit salınımını ve buna bağımlı endotel kaynaklı vazodilatasyonu inhibe eder. Ayrıca immünojeniktir, antikor oluşumunu tetikler ve bazı büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin salgılanmasını uyarır (109).

Holvoet ve arkadaşları 3033 kişi üzerinde yaptıkları çalışmada Metabolik sendrom olan hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek ox-LDL düzeyleri tespit etmişlerdir (106). Başka bir çalışmada ox-LDL'nin yüksek bel çevresi ile BKİ'den bağımsız olarak ilişkili olduğu bulunmuştur (104).

Sjorgen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada metabolik sendromlu hasta grubu ile sağlıklı kontroller arasında ox-LDL açısından farklılık bulunmamıştır (110).

Yapılan bir çok çalışmada ox-LDL düzeyleri, koroner arter hastalığı olan kişilerde yüksek bulunmuştur (111). Hulthe ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ox-LDL düzeyleri karotis ve femoral arter intima-media kalınlığı, TNF- α ve C reaktif protein düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur (112).

2.10. Homosistein

Homosistein, metionin metabolizmasının son ürünüdür. Ateroskleroz tanısı alan kişilerin bir kısmında geleneksel risk faktörleri saptanamadığından dikkatler alternatif risk faktörlerine odaklanmaktadır. KAH ile ilişkisi tespit edilen alternatif risk faktörlerinden biri de hiperhomosisteinemidir. Yapılan birçok vaka-kontrollü ve prospektif çalışmaların sonuçları incelendiğinde homosistein düzeyi kardiyovasküler risk arasında bağımsız ve güçlü bir ilişki olduğu ortaya konmuştur (113). Hiperhomosisteineminin vasküler olay risk artışıyla ilişkili kesin bir sınır değeri yoktur, bu ilişki hipertansiyon ve kolesterol yüksekliğinde olduğu gibi doğrusaldır. Hiperhomosisteineminin aterosklerozdaki rolünün, endotel fonksiyon bozukluğu ve hasarında kaynaklandığı düşünülmektedir. Sağlıklı orta yaşlı insanlardaki serum homosistein düzeyi yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, kan basıncı, serum kolesterol

düzeinden bağımsız olarak endotel disfonksiyonunun güçlü bir göstergesi olarak kabul edilmiştir (114,115).

2.11. Apolipoprotein A ve B

Lipoproteinler ve ateroskleroz ilişkisi, bu asrın başlangıcından beri bilinmektedir (116). Apolipoprotein B, aterojenik lipoproteinleri [VLDL,LDL ve Lp(a)] temsil etmektedir. Apolipoprotein A ise aterojenik olmayan lipoproteini yani HDL'yi temsil etmektedir. Gelecekte oluşturulacak olan KVH rehberlerinin apolipoproteinleri bireysel kardiyovasküler risk tahmini ve terapötik hedefi belirlemede kullanılmak üzere içermeleri beklenmektedir. Apolipoprotein B düzeyleri direkt olarak kardiyovasküler risk artışı ile koreledir. Apo A-I'in eksikliği olanlarda da çok genç yaşta KAH görülür (117,118).

2.12. Beta-2-mikroglobülin

Beta 2 mikroglobülin 100 aminoasitten meydana gelen tek bir polipeptid zincirinden oluşmaktadır. Beta 2 mikroglobülin, insandaki tüm çekirdekli canlı hücrelerin membranlarında bulunmaktadır. İnflamasyon aterosklerotik sendromların önemli bir komponentidir. Beta 2 mikroglobülinin immünite ve inflamasyondaki olası rolü nedeni ile periferik arter hastalığı ile veya vasküler yapı değişiklikleriyle ilişkili vasküler inflamasyonda rol alabilir. Ateroskleroz için yüksek risk altındaki hastalarda periferik arter hastalığı tanısında plazma Beta 2 mikroglobülin seviyesinin ölçümü hsCRP kadar prediktif değere sahip ve birbirini tamamlayıcıdır (119).

2.13. Lenfosit Subgrupları ile Ateroskleroz İlişkisi

2.13.1. T lenfosit

Aterosklerotik lezyonların tüm dönemlerinde T lenfositlerine rastlanır. T lenfositlerin varlığı aterosklerozda immün veya muhtemel otoimmün cevapların varlığını destekler. İnsanlardaki aterosklerotik plaklarda CD4 T hücrelerinin MHC-sınıf 2 aracılığı ile ox-LDL, ısı sok proteini 60 ve klamidya proteinleri ile aktive olduğu gösterilmiştir (120,121). CD8 T hücreleri MHC sınıf I bağımlı olup, viral antijenleri tanırlar. Doğal öldürücü olan küçük bir T hücre alt grubu erken dönemde lezyonda bulunur ve lipid antijenlerini tanır. Aterosklerotik lezyondaki sitokinler,

Th1 yanıtını artırır. Bu yüzden aktive olan T hücreleri efektor Th1' e dönüşür ve makrofaj aktive eden sitokin olan interferon gama (IFN - γ) ' yı salgırlar. İnterferon gama, antijen sunumunu ve enflamatuvar sitokin olan TNF- α ve interlokin-1 sunumunu arttırır. Sinerjistik etki gösteren bu aktivasyon makrofaj ve vasküler hücrelerden çok sayıda enflamatuvar ve sitotoksik molekullerin üretimini başlatır. Sonuç olarak periferik dolaşımda IL-6 ve CRP düzeyleri artmıştır. Bu yolla sınırlı sayıda immün hücrenin aktivasyonu hem sistemik dolaşımda hem de lezyon bölgesinde güçlü bir inflamatuvar yanıt başlamıştır. Th2 yolu ile açığa çıkan sitokinler antiaterosklerotik etki gösterirler. Bu sitokinler aynı zamanda elastolitik etkili olup, anevrizma oluşumuna yol açarlar.

Aktive T hücreleri aterogenez patogenezinde rol alan çeşitli sitokinlerin salınımına neden olmaktadır. CD4 (+) T hücreleri interferon gama, lenfotoksin, CD40 ligand ve TNF- α gibi proenflamatuvar sitokinlerin salınımına yol açarak, plak destabilizasyonuna yol açmakta ve trombojeniteyi arttırmaktadır. Sitolitik T hücreleri (CD8) sitolizise ve hedef hücrelerin (düz kas hücreleri, endotel hücreleri ve makrofajlar) apoptozisine yol açmaktadır. Bu hücrelerin ölümü plak progresyonuna ve komplikasyonlarına katkıda bulunmaktadır (122,123).

2.13.2. B lenfosit

Ateroskleroza olan insan ve hayvanlarda çalışmalarda ox-LDL'ye karşı dolaşımda otoantikorların tespit edilmesi ve aterosklerotik lezyonlarda immunglobulinlerin bulunması B lenfositlerin de ateroskleroz patogenezinde rol aldığını düşündürmektedir. Ateroskleroz patogenezinde T ve B lenfositlerine ait veriler karışık da olsa, çalışmaların çoğunda hücrel immunitenin ateroskleroza karşı koruyucu bir rol oynadığı ifade edilmiştir (123).

2.11. Karotis Arter İntima-Media Kalınlığı (KİMK)

Koroner arter hastalığına bağlı ani ölümlerden sonra yapılan çalışmalarda, aterosklerozis gelişiminin sadece koroner arterlerle sınırlı olmadığı görülmüştür. Bu nedenle, ultrasonografik olarak KİMK ölçümü, aterosklerotik plakların varlığı, kalsifikasyon derecesi ve arteryel lümen çapları, asemptomatik aterosklerotik hastalığın saptanmasında kullanılmaya başlanmıştır (124,125).

İntima-media kalınlığı ilk olarak 1986'da Pignoli ve ark. tarafından ölçülmüştür (126). 1990'lı yıllardan itibaren karotis arterlerin yüzeysel yerleşimleri ve büyüklüklerinin kolay görüntülenebilmesi nedeniyle, KİMK aterosklerozis tanısında ucuz, güvenilir ve tekrar edilebilir bir yöntem olarak kullanılmaya başlanmıştır (127).

KİMK ölçümü subklinik ateroskleroziste kullanılabilecek noninvaziv ve ucuz bir yöntemdir. Son yıllarda B-mode ultrasonografi ile KİMK ölçümünün ve plak varlığının tespitinin koroner kalp hastalıklarının ortaya konulması için kullanılan elektrokardiyogram ve egzersiz testleri kadar diagnostik olduğu ve KİMK ile gelişebilecek koroner olaylar arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Aterosklerozis, karotid arterlerde özellikle internal karotid arterin proksimal kısmında görülmekte ve bifurkasyona yakın bölgelerde lezyonlar yoğunlaşmaktadır (128).

Ultrasonla Karotid Aterosklerozunun Değerlendirilmesi

Normal arter duvarı 3 tabakadan oluşur;

1. İntima tabakası: En içte lümeni çevreleyen tek sıra halinde dizilmiş endotel hücreleri, bazal membran ve bunları destekleyen subendotelyal matriksten oluşur.
2. Media tabakası: Kollajen, elastik lifler ve glikozaminlerden oluşan bir matriks içinde konsantrik olarak dizilmiş düz kas hücrelerinden oluşur.
3. Adventisya tabakası: Gevşek bir bağ dokusu yapısında olup boyuna dizilmiş olan kollajen liflerden, vasovasomlardan ve sinir uçlarından oluşur (129).

Normal karotid arter duvarında birbirine paralel iki tane ekojenik çizgi ve bunların ortasında hipo veya anekojen alan bulunur. Damar lumenine komşu birinci ekojenik çizgi intima-mediayı, ikinci ekojen çizgi adventisyayı aradaki hipo veya anekojen alan ise media-adventisya interfazını gösterir. Bu çizgiler arasındaki uzaklık intima-media kalınlığını gösterir (130).

Artmış karotis arter intima media kalınlığı birçok kardiovasküler risk faktörleriyle ilişkilidir (yaş, diabetes mellitus, total kolesterol, sigara). Ayrıca karotis arter İMK, angina pektoris, miyokard enfarktüsü, aort anevrizmaları ve periferik arter hastalığı rastlanma sıklığı ile yakından alakalıdır. Bu yakın ilişkiden dolayı KİMK aterosklerotik hastalığın erken göstergesi olarak sıkça kullanılmaya başlanmıştır (131,132).

Ultrasonografi ile aterosklerozun her safhası tespit edilip takip edilebilmektedir. Büyük arteriyel bir sahada tespit edilmiş aterosklerozu olan hastalarda başka bir geniş arter alanında ateroskleroz bulunması yüksek olasılıktır, USG ile karotis arter intima-media kalınlığı (KİMK) ölçümü genel ateroskleroz oluşumu hakkında fikir verir. AHA Prevention Konferansında girişimsel olmayan yöntem olarak ateroskleroz açısından yüksek riskli kişilerin tespitinde B-Mod ultrasonografi önerilmiştir. Karotis arter intima-media kalınlığının aterosklerozun bütün risk faktörleriyle belirgin bir ilişkisinin olduğu gösterilmiştir (132). ARIC çalışmasında KİMK, sigara, HDL, kan basıncı, lökosit değerleri, fibrinojen, HDL, trigliserid, diyabet, hipertansiyon ile ilişkili bulunmuştur (133).

Diyabetiklerde diyabetik olmayanlara kıyasla daha yüksek KİMK değerleri tespit edilmiştir (134). Çalışmalarda B-Mod USG ile KİMK ölçümü ölümcül olmayan koroner kalp hastalıkları görülme sıklığını belirlemede iyi bir yöntem olduğu savunulmuştur (131).

KİMK ölçümü kalp ritminden etkilenmediğinden, ilaç kesilmesine gerek duyulmadan yapılabilir. KİMK ölçümü diyastol sırasında, lümen çapının en dar, KİMK'nın ise en geniş olduğu an yapılır. Sağlıklı bireylerde normal KİMK 0.25-1.0 mm olarak kabul edilir. KİMK yaşla ilişkilidir, yıllık 0.01-0.02 mm artış gösterir (135). Bu nedenle, yetişkinlerde normal olarak kabul edilen 1.0 mm sınırı gençlerde normal olarak kabul edilemez. Bugün için yaşa göre ayarlanmış bir skala bulunmasa da, genellikle gençlerde 0.75 mm üzerindeki değerler anormal olarak kabul edilmektedir. Bazı çalışmalarda ise anormal demek için o popülasyonun ortalama değerlerinin üzerinde olması gerektiği savunulmaktadır. KİMK progresyon hızında ise 0.02-0.05 mm/yıl artış anormal olarak kabul edilmektedir (135,136).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Haziran 2009 ve Ocak 2010 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğinde Hashimoto tiroiditine bağlı hipotiroidi tanısı alan, randomize olarak seçilen 35 hastadan oluştu.

Hasta grubunda 32 kadın ve 3 erkek olup yaş ortalamaları 43.8 ± 9.6 yıl ve yaş dağılımları 20 – 61 yıl idi. Çalışmaya alınan olguların belirlenmesinde; hipotiroidi semptomlarının olması, tiroid fonksiyon testlerinde serum TSH düzeyi normalin üzerinde (> 4 uIU / ml), anti-Tg (> 115 IU/ml) ve anti-TPO (> 34 IU/ml) yüksekliğinin olması yanısıra, tiroid ultrasonografi incelemesinde tiroid parankiminin heterojen olması ve ekojenitesinin azalması Hashimoto tiroiditine bağlı hipotiroidi lehine kabul edildi.

Hasta seçiminde dikkat edilen konular:

Çalışmaya alınan hastalara, araştırmanın amacı ve esasları belirtildikten sonra eşlik eden hastalıkları ve özgeçmişleri sorgulandı. Kullanmakta oldukları ilaçlar belirlendi, çalışmanın sonuçlarını etkileyecek ilaç kullanan olgular araştırma dışı bırakıldı.

Hasta seçimindeki dışlama kriterleri:

Daha öncesine ait Hashimoto hastalığı tanısı alan ve / veya bir başka tiroid hastalığına bağlı tedavi gören,

Antihipertansif, anti-hiperlipidemik ajan, aspirin, antiinflamatuvar ajan kullanan,

Tiroid oto-antikorları normal sınırlarda olan,

Hashimoto tiroiditi haricinde otoimmün bir hastalığı bulunanlar,

Yakın zamanda steroid veya immünosupresif tedavi kullanan,

Ek endokrinolojik hastalığı bulunan (Diyabet, Cushing sendromu, Addison v.b),

Klinik olarak aşikar aterosklerotik vasküler hastalığı olanlar,

L-tiroksin tedavisinin etkinliğini bozacak ilaç kullanımı (kolestiramin, furasemid, coumadin, proton pompa inhibitörü v.b) olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Yöntem:

Hipotirodiye özgü yakınmaları bulunan veya rutin tetkikler sırasında rastlantısal olarak TSH (>4 uIU/ml) düzeyi ve Anti – Tg (> 115 IU/ml), Anti – TPO (>34 IU/ml) yüksekliği saptanan olgularda, fizik muayene ve yapılan tiroid USG verileri eşliğinde değerlendirilerek Hashimoto tiroiditine bağlı hipotiroidi tanısı alan olgular çalışmaya alındı.

Hastaların ilk vizitte boy, kilo, bel çevresi, kalça çevresi, sistolik ve diyastolik kan basınçları ölçüldü. Tüm hastaların sağ ve sol karotis intima media kalınlığı radyoloji bölümünde aynı kişi tarafından B-mode ultrasonografi ile değerlendirildi.

Hashimoto tiroiditine bağlı hipotiroidi tanısı alan hastaların, tedavi öncesi ve sonrası gece boyu açlık sonrasında alınan kan örnekleri 4000x g'de 5 dakika santrifüj edildikten sonra aynı gün içinde Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi biyokimya laboratuvarında Roche orijinal kitleri kullanılarak, Roche Modular otoanalizörde kan örnekleri çalışıldı; serum TSH(μ IU /ml), ST3(pg/ml), ST4(ng/ml), anti - Tg, anti – TPO, hsCRP(mg/L), homosistein(μ mol/L), lipid profili, lipo(a)(mg/dl), ApoA(mg/dl), ApoB1(mg/dl), beta 2 mikroglobulin(ng/ml), insülin(μ U/ml), glukoz(mg/dl) olarak kaydedildi. Visfatin (ng/ml), IL-6 (pg/ml), TNF-alfa (pg/ml), Okside-LDL (ng/ml) düzeyleri değerlendirmek üzere hasta ve kontrol gruplarının serum örnekleri analiz zamanına kadar -80°C'de saklandı. Fibrinojen ESOGU hematoloji laboratuvarında Fibrinogen – C XL (HemosIL, USA) kiti kullanılarak ACL TOP cihazında, lenfosit alt grupları (CD4, CD8, CD19, CD56) ise Diaclone antikoru kullanılarak Becton Dickinson FACS Calibur cihazında kan örnekleri alındığı gün çalışıldı.

Yapılan bir çalışmada uzmanlar kardiyovasküler risk değerlendirilmesi için apoB/apoA1 oranını, total kolesterol/HDL kolesterol oranına alternatif göstermektedir (137). Bu nedenle apoB/apoA1 oranı hesaplandı.

Hipotiroidi tanısı alan olgulara L-tiroksin tedavisi sabah kahvaltıdan yarım saat önce tek doz olarak başlandı. Kontrolde hastaların düzenli ilaç kullanıp

kullanmadığı veya tedaviyi etkileyebilecek ilaç kullanımının olup olmadığı sorgulandı. 6-8 haftalık L-tiroksin tedavisi sonrası ötiroid duruma gelen hastaların kontrol kanları alındı.

İnsülin direncinin saptanmasında Matthews ve arkadaşları tarafından geliştirilen HOMA-IR indeksi (Açlık kan şekeri (mg/dl) X insülin (μ U/ml)/405) kullanıldı. HOMA indeksine göre 2,7 nin üzerindeki değerler, insülin direnci olarak kabul edildi (138).

Hasta ve kontrol grubunun tümünde Karotis Arter İntima-Media kalınlık ölçümü aynı cihaz ile, Toshiba SSA - 240 (Toshiba, Tokyo, Japonya) Ultrasound ile 7.5 MHz'lik lineer dizilimli trasducer kullanılarak sırt üstü pozisyonda yatan hastada baş hafif ekstansiyonda iken her iki ana karotis arterin bifurkasyonunun yaklaşık 1 cm proksimalinden bilateral anterior ve posterior duvarda intima tabakası görüldüğünde 3 ölçüm alınmıştır ve random olarak alınan bölgenin elde edilen üç ölçüm değerinin aritmetik ortalaması kullanılmıştır. İstatiksel analiz için bu değerlerin ortalaması (ortalama KİMİK (milimetre) kullanıldı.

İstatiksel Analizler

Tüm istatiksel analizlerin hesaplanmasında, Statistical Package for the Social Sciences Version 13.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) kullanıldı. Veriler ortalama \pm standart hata olarak ifade edildi. Tedavi öncesi ve sonrası dağılımında normal dağılım gösteren veriler Sample Paired T testi ile normal dağılım göstermeyen veriler Wilcoxon T testi ile değerlendirildi. Ayrıca ilişki düzeylerine Pearson ile bakıldı, P değerleri $< 0,05$ olması istatiksel olarak anlamlı, $p<0.01$ olması istatiksel olarak önemli, $p<0.001$ olması istatiksel olarak çok önemli derecede olarak kabul edildi.

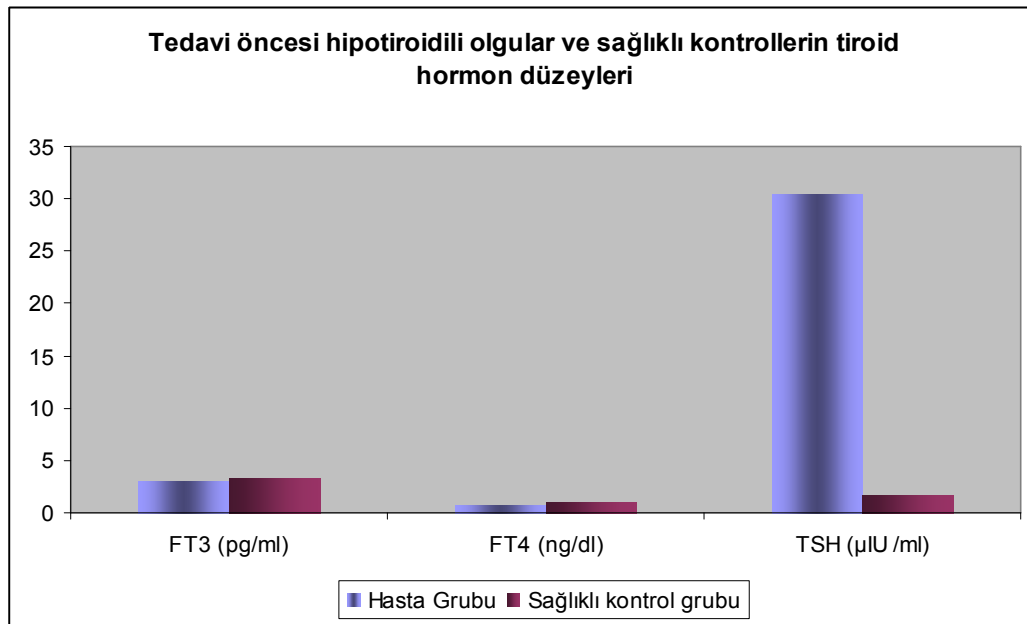
Eskişehir Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 04.06.2008 tarih ve 12 sayılı kararı ile etik kurul onayı alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 35 aşikar ve subklinik hipotiroidili olgu (32 kadın, 3 erkek) ve 18 sağlıklı kontrol (17 kadın, 1 erkek) dahil edilmiştir. Cinsiyetler açısından gruplar arasında farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Hipotiroidili olguların sT3 düzeyleri normal değerler arasında, sT4 düzeyleri normalin altında ve TSH düzeyleri normalin üstündeydi (sT3: 3.03 ± 0.90 pg/ml, sT4: 0.77 ± 0.24 ng/dl, TSH: 30.41 ± 44.3 μ IU/ml). Sağlıklı kontrol grubunun ise sT3, sT4 ve TSH düzeyleri normal sınırlardaydı (sT3: 3.38 ± 0.50 pg/ml, sT4: 1.01 ± 0.12 ng/dl, TSH: 1.72 ± 0.83 μ IU/ml). Grupların tiroit hormon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (Tablo 1).

Tablo 1. Hipotiroidili olgular ve kontrol grubunun tiroit hormon düzeyleri

	Hipotiroidili olgular (n = 35)	Kontrol grubu (n = 18)	P
sT3 (pg/ml)	3.03 ± 0.90	3.38 ± 0.50	P < 0.001
sT4 (ng/dl)	0.77 ± 0.24	1.01 ± 0.12	P < 0.001
TSH (μ IU /ml)	30.41 ± 44.3	1.72 ± 0.83	P < 0.001



Şekil 1. Tedavi öncesi hipotiroidili olgular ve kontrol grubunun tiroit hormon düzeyleri

Hipotiroidili olgu grubunun yaş ortalaması 43.85 ± 9.68 yıl iken sağlıklı kontrollerin yaş ortalaması 43.38 ± 5.27 yıldır. Bu iki grubun yaşları değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p = 0.85$).

Hipotiroidili olguların ortalama BKİ 28 ± 5 kg/m^2 , sağlıklı kontrollerden oluşan grubun ortalama BKİ 25 ± 4 kg/m^2 idi ve aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,057$).

Hipotiroidili olguların sistolik kan basıncı (SKB) ortalaması 120.14 ± 17.42 mmHg, diyastolik kan basıncı ortalaması (DKB) 77.85 ± 13.24 mmHg olarak saptanırken sağlıklı kontrollerin ortalama SKB 107.22 ± 8.26 mmHg ve ortalama DKB 67.77 ± 10.60 mmHg olarak tespit edildi. İstatistiksel açıdan değerlendirildiklerinde hem SKB hem de DKB değerleri iki grup arasında anlamlı olarak farklı bulundu (sırasıyla $p=0,005$, $p= 0,007$) (Tablo 2).

Tablo 2. Hipotiroidili olgular ve kontrol grubunun yapısal özellikleri

	Hipotiroidili olgular (n=35)	Kontrol grubu (n=18)	P
Yaş (yıl)	43.85 ± 9.68	43.38 ± 5.27	$P = 0.850$
BKİ (kg/m^2)	28 ± 5	25 ± 4	$P = 0.057$
SKB (mmHg)	120.14 ± 17.42	107.22 ± 8.26	$P = 0.005$
DKB (mmHg)	77.85 ± 13.24	67.77 ± 10.60	$P = 0.007$

L-tiroksin tedavisine başlanmasından önce hipotiroidili olguların ve sağlıklı kontrol grubunun AKŞ, insülin, ve lipid profili incelendi. Ortalama AKŞ değeri hipotiroidili olgularda 91.85 ± 11.07 mg/dl, sağlıklı kontrollerde 82.05 ± 9.63 mg/dl olarak bulundu ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,002$). Ortalama TG düzeyi hipotiroidili olgu grubunda 131.91 ± 57.58 mg/dl, sağlıklı kontrol grubunda 96.38 ± 39.47 mg/dl ölçüldü. İki grup arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,023$). Ortalama total kolesterol düzeyleri hipotiroidili olgularda 199.09 ± 49.39 mg/dl ve sağlıklı kontrollerde 195.39 ± 31.83 mg/dl idi. İki grubun karşılaştırılmasında hipotiroidili olgu grubunun total kolesterol düzeyi ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,775$). Hipotiroidili olguların

ortalama HDL-K düzeyi 49.80 ± 10.63 mg/dl ve sağlıklı kontrollerin HDL-K düzeyi 53.72 ± 11.53 mg/ dl bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,222$). Hipotiroidili olguların ortalama LDL-K düzeyi 125.60 ± 36.99 mg/dl iken sağlıklı kontrollerin ortalama LDL-K düzeyleri 121.94 ± 26.75 mg/dl olarak saptandı. İki grubun karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi değeri ($p=0.712$). Tedavi öncesi ölçülen ApoB, ApoB/ApoA1, homosistein, beta 2-mikroglobulin düzeyleri ile sağlıklı kontrol olgularıyla karşılaştırıldığında tedavi öncesi değerlerin istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (sırasıyla $p=0.023$, $p= 0,027$, $p= 0.009$, $p= 0.029$). Tedavi öncesi hipotiroidili olgularda karotis intima media kalınlığı (KİMK) ile sağlıklı kontrol grubunun KİMK değerleri karşılaştırıldığında tedavi öncesi KİMK değerlerinin yüksek olduğu tespit edildi (Tablo 3).

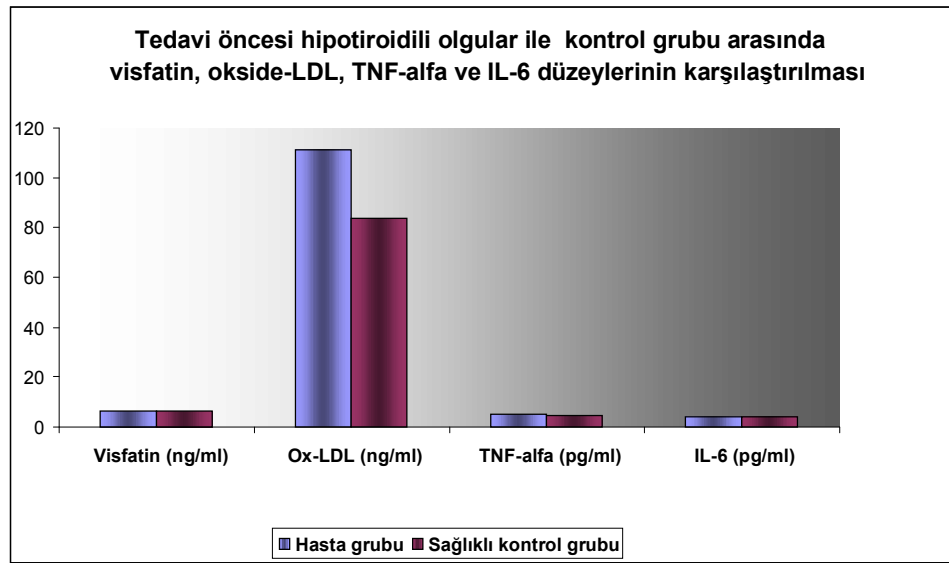
Tablo 3. Hipotiroidili olgular ve kontrol grubunun lipit profili, KİMK ile genel laboratuvar tetkikleri

	Hipotiroidili olgular (n=35)	Kontrol Grubu (n=18)	P
AKŞ (mg/dl)	91.85 ± 11.07	82.05 ± 9.63	P = 0.002
İnsülin (μU/ml)	7.06 ± 7.87	3.20 ± 1.31	P = 0.045
HOMA-IR	1.52 ± 1.73	0.62 ± 0.32	P = 0.034
TG (mg/dl)	131.91 ± 57.58	96.38 ± 39.47	P = 0.023
HDL-K (mg/dl)	49.80 ± 10.63	53.72 ± 11.53	P = 0.222
LDL-K (mg/dl)	125.60 ± 36.99	121.94 ± 26.75	P = 0.712
T. Kol. (mg/dl)	199.09 ± 49.39	195.39 ± 31.83	P = 0.775
ApoB (mg/dl)	94.20 ± 23.36	84.70 ± 16.46	P = 0.023
ApoB/ApoA1	0.61 ± 0.18	0.50 ± 0.11	P = 0.027
Ortalama KİMK	0.72 ± 0.22	0.58 ± 0.02	P=0.015
Homosistein (μmol/l)	9.99 ± 3.63	8.27 ± 3.44	P = 0.009
Beta-2-mikroglobulin (ng/L)	1503.71 ± 510.75	1486.83 ± 282.23	P = 0.029

Hipotiroidili hastalarda tedavi öncesi ölçülen Visfatin ($p=0.600$), IL-6 ($p=0.199$), TNF- α ($p=0.225$) ve okside-LDL ($p=0.077$) düzeyleri ile sağlıklı ötiroid gruptaki düzeyler ile karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4).

Tablo 4. Hipotiroidili olgular ile kontrol grubunda adipositokinler ve okside-LDL düzeylerinin karşılaştırılması

	Hipotiroidili olgular (n=35)	Kontrol Grubu (n=18)	P
Visfatin (ng/ml)	6.29 \pm 1.63	6.36 \pm 1.51	P = 0.600
Ox-LDL (ng/ml)	111.25 \pm 156.16	83.83 \pm 68.38	P = 0.077
TNF- α (pg/ml)	5.24 \pm 3.08	4.43 \pm 1.78	P = 0.225
IL-6 (pg/ml)	4.32 \pm 2.65	3.92 \pm 1.12	P = 0.199



Şekil 2. Tedavi öncesi hipotiroidili olgular ile kontrol grubunda visfatin, okside LDL, TNF- α ve IL-6 düzeylerinin karşılaştırılması

Hipotiroidili olgu grubunun L-tiroksin replasmanı sonrası bakılan ortalama TSH değeri 0.78 ± 0.59 UIu/ml tedavi öncesi ortalama TSH değeri 30.41 ± 44.3 UIu/ml'ye göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0,001$). Tedavi sonrası ortalama sT3 ve sT4 değerleri sırasıyla 3.56 ± 0.49 pg/ml, 1.32 ± 0.29 ng/dl bulundu. Bu değerler hipotiroidik dönemde saptanan 3.03 ± 0.90 pg/ml ve 0.77 ± 0.24 ng/dl değerleri ile

karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek oldukları görüldü (sırasıyla $p=0,001$, $p<0,001$) (Tablo 5).

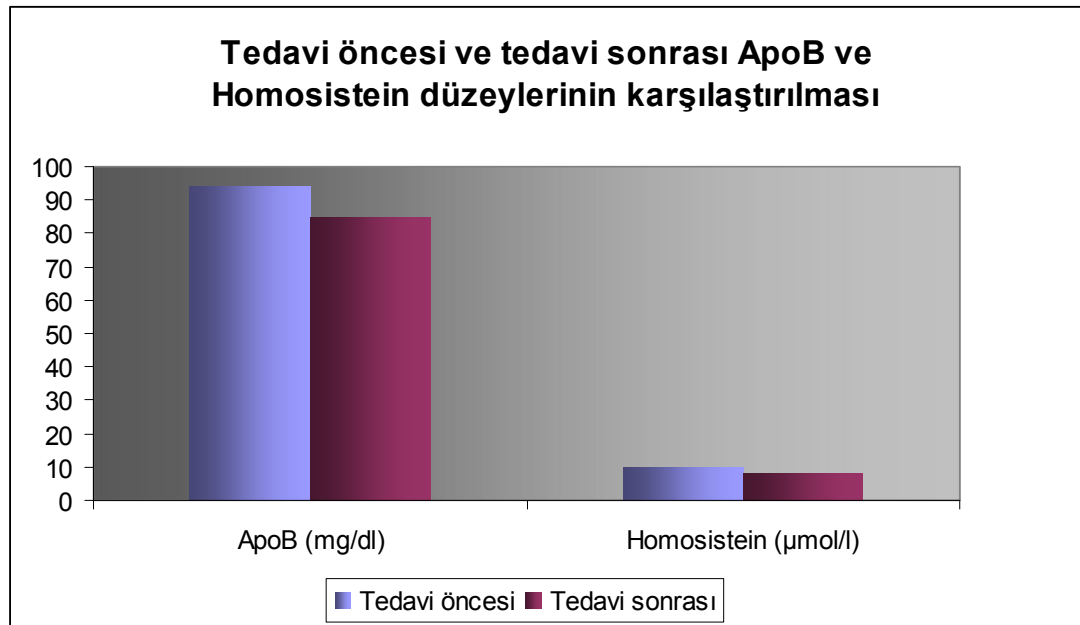
Tablo 5. Hipotiroidik olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası tiroit hormon düzeyleri

	Tedavi öncesi (n=35)	Tedavi sonrası (n=35)	P
sT3 (pg/ml (N: 1.5-4.7))	3.03 ± 0.90	3.56 ± 0.49	P < 0.001
sT4 (ng/dl (N: 0.8-1.9))	0.77 ± 0.24	1.32 ± 0.29	P < 0.001
TSH (μIU/ml (N: 0.4-4))	30.41 ± 44.3	0.78 ± 0.59	P < 0.001

Hipotiroidili olgu grubunun tedavi sonrası ortalama AKŞ değeri $90,4 \pm 10,8$ mg/dl bulundu. Bu tedavi öncesi aynı grupta saptanan ortalama AKŞ değeri ($91,8 \pm 11$ mg/dl) ile kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0,440$). Benzer şekilde tedavi sonrası saptanan ortalama insülin değeri $4,7 \pm 2,8$ μU/ml tedavi öncesi ortalama insülin değeri olan $7,0 \pm 7,8$ μU/ml'den düşük düzeyde bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklı değildi ($p=0,069$). L-tiroksin replasmanı ile ötiroidinin sağlanmasından sonra bakılan ortalama total kolesterol değeri $190,71 \pm 35,17$ mg/dl, ortalama LDL-K değeri $118,00 \pm 33,36$ mg/dl ve ortalama TG değeri $120,60 \pm 44,70$ mg/dl bulundu. Bu değerler tedavi öncesinde bulunan ortalama total kolesterol değeri ($199,08 \pm 49,39$ mg/dl), ortalama LDL-K değeri ($125,60 \pm 36,99$ mg/dl) ve ortalama TG değeri ($131,91 \pm 57,58$ mg/dl) ile karşılaştırıldığında ötiroidinin sağlanmasıyla bu değerlerde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da azalma sağlandığı görüldü (sırasıyla $p=0,249$, $p=0,170$, $p=0,087$). Buna karşın L-tiroksin replasmanı ile ötiroidinin sağlanmasından sonra bakılan ortalama HDL-K değeri $48,00 \pm 10,98$ mg/dl ile tedavi öncesi ortalama HDL-K değeri $49,80 \pm 10,63$ istatistiksel olarak anlamlı farklı değildi ($p=0,196$). Tedavi öncesi ölçülen ApoB, homosistein ve ApoB/ApoA1 düzeyleri ile tedavi sonrası ölçülen değerlerden anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $P = 0,023$, $P = 0,009$, $P = 0,006$). (Tablo 6).

Tablo 6. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası AKŞ, insülin, lipid düzeyleri, homosistein ve lipoprotein düzeylerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi (n=35)	Tedavi sonrası (n=35)	P
AKŞ (mg/dl)	91.8 ± 11 mg/dl	90,4 ± 10.8	P = 0,440
İnsülin (µU/ml)	7.0 ± 7.8	4.7 ± 2.8	P = 0,069
HOMA-IR	1.5 ± 1.7	1.0 ± 0.7	P = 0,125
T. Kol. (mg/dl)	199.08 ± 49.39	190.71 ± 35.17	P = 0.249
LDL-K (mg/dl)	125.60 ± 36.99	118.00 ± 33.36	P = 0.170
HDL-K (mg/dl)	49.80 ± 10.63	48.00 ± 10.98	P = 0.196
TG (mg/dl)	131.91 ± 57.58	120.60 ± 44.70	P = 0.087
ApoB (mg/dl)	94.20 ± 23.36	87.37 ± 21.60	P = 0.023
ApoB/ApoA1	0.61 ± 0.18	0.56 ± 0.11	P = 0.006
Homosistein (µmol/l)	9.99 ± 3.63	8.54 ± 2.79	P = 0.009

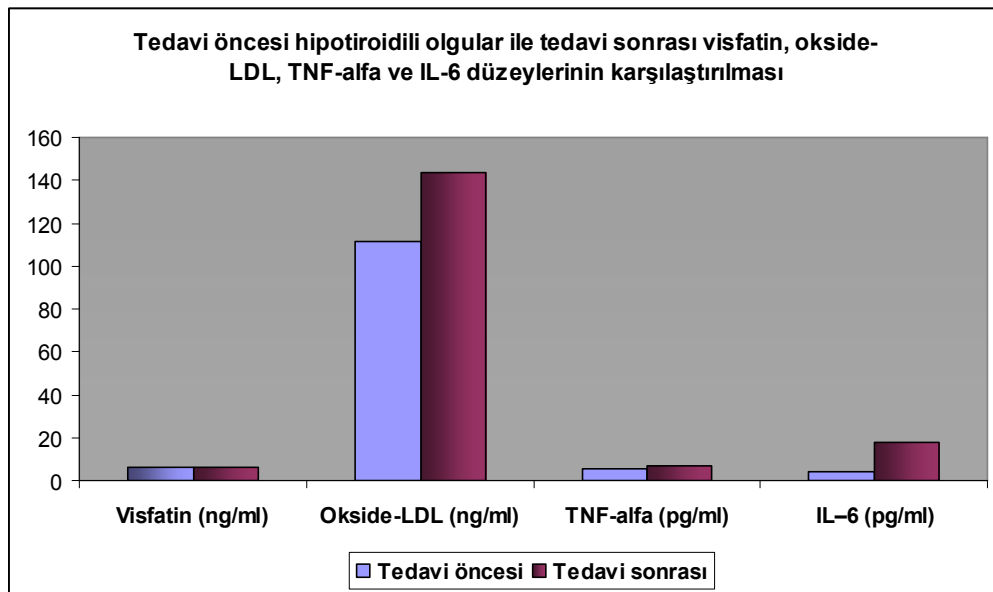


Şekil 3. Hipotiroidili olgular ve kontrollerin ApoB ve Homosistein düzeylerinin karşılaştırılması

Hipotiroidili olgu grubunun tedavi sonrası ortalama Visfatin değeri 6.08 ± 1.85 mg/dl bulundu. Bu tedavi öncesi aynı grupta saptanan ortalama visfatin değeri (6.29 ± 1.63 mg/dl) ile kıyaslandığında aralarında istatistiksel anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0,600$). L-tiroksin replasmanı ile ötiroidinin sağlanmasından sonra bakılan ortalama okside-LDL değeri 143.53 ± 251.95 , ortalama TNF- α değeri 7.10 ± 7.98 ve ortalama IL-6 değeri 17.86 ± 6.97 mg/dl bulundu. Bu değerler tedavi öncesinde bulunan ortalama okside-LDL değeri (111.25 ± 156.16), ortalama TNF- α değeri (5.24 ± 3.08) ve ortalama IL-6 değeri (4.32 ± 2.65) ile karşılaştırıldığında ötiroidinin sağlanmasıyla bu değerlerde istatistiksel anlamlı fark olmadığı görüldü (sırasıyla $p=0,077$, $p=0,225$, $p=0,199$) (Tablo 7).

Tablo 7. Tedavi öncesi hipotiroidili olgular ile tedavi sonrası adipositokinler ve okside-LDL düzeylerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi (n=35)	Tedavi sonrası (n=35)	P
Visfatin	6.29 ± 1.63	6.08 ± 1.85	P = 0.600
Okside-LDL	111.25 ± 156.16	143.53 ± 251.95	P = 0.077
TNF-α	5.24 ± 3.08	7.10 ± 7.98	P = 0.225
IL-6	4.32 ± 2.65	17.86 ± 6.97	P = 0.199



Şekil 4. Tedavi öncesi hipotiroidili olgular ile tedavi sonrası visfatin, okside-LDL, TNF- α ve IL-6 düzeylerinin karşılaştırılması

Hipotiroidili olgularda lenfosit alt gruplarının tedavi sonrası ve sağlıklı ötiroid hasta grubunda ayrı ayrı karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı sonuçlar elde edilememiştir (Tablo 8, Tablo 9).

Tablo 8. Tedavi öncesi hipotiroidili olgular ile kontrol grubu arasındaki lenfosit alt grup düzeylerinin karşılaştırılması

	Hipotiroidili olgular (n:35)	Kontrol grubu (n:18)	P
CD4⁺ (%)	43.07 ± 5.90	45.89 ± 8.72	P = 0.169
CD8⁺ (%)	26.67 ± 7.69	25.01 ± 5.17	P = 0.415
CD19⁺ (%)	10.47 ± 3.51	10.53 ± 3.09	P = 0.950
CD56⁺ (%)	13.20 ± 6.28	13.72 ± 6.29	P = 0.779
CD4⁺/CD8⁺	1.76 ± 0.72	1.90 ± 0.67	P = 0.499

Tablo 9. Hipotiroidili olgularda tedavi öncesi ve tedavi sonrası lenfosit alt grup düzeylerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi (n=35)	Tedavi sonrası (n=35)	P
CD4⁺ (%)	43.07 ± 5.90	43.60 ± 6.09	P = 0.456
CD8⁺ (%)	26.67 ± 7.69	26.70 ± 8.03	P = 0.940
CD19⁺ (%)	10.47 ± 3.51	9.97 ± 2.96	P = 0.155
CD56⁺ (%)	13.12 ± 6.28	13.11 ± 6.52	P = 0.883
CD4⁺/CD8⁺	1.76 ± 0.72	1.74 ± 0.62	P = 0.812

L-tiroksin replasmanı sonrasında ötiroidi saptanan olguların laboratuvar değerlerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. L-tiroksin replasmanı sonrasında ötiroidi sağlanan olguların laboratuvar değerlerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması

	Tedavi sonrası (n=35)	Kontrol grubu (n=18)	P
sT3	3.56 ± 0.49	3.38 ± 0.50	P = 0.243
sT4	1.32 ± 0.29	1.01 ± 0.12	P < 0.001
TSH	0.78 ± 0.59	1.72 ± 0.83	P < 0.001
Visfatin	6.08 ± 1.85	6.36 ± 1.51	P = 0.586
Ox-LDL	143.53 ± 251.95	83.83 ± 68.38	P = 0.330
TNF- α	7.10 ± 7.98	4.43 ± 1.78	P = 0.169
IL-6	17.86 ± 60.97	3.92 ± 1.12	P = 0.339
CD4 ⁺	43.60 ± 6.09	45.89 ± 8.72	P = 0.271
CD8 ⁺	26.70 ± 8.03	25.01 ± 5.17	P = 0.422
CD56 ⁺	13.11 ± 6.52	13.72 ± 6.29	P = 0.745
CD19 ⁺	9.97 ± 2.96	10.53 ± 3.09	P = 0.522
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.74 ± 0.62	1.90 ± 0.67	P = 0.421
İnsülin	4.70 ± 2.82	3.20 ± 1.31	P = 0.037
Glukoz	90.45 ± 10.81	82.05 ± 9.63	P = 0.008
HOMA-IR	1.08 ± 0.76	0.62 ± 0.32	P = 0.019
ApoA1	157.73 ± 21.75	171.27 ± 26.15	P = 0.05
ApoB/ApoA1	0.56 ± 0.14	0,50 ± 0,11	P = 0.144
LDL-K	118 ± 33,36	121,94 ± 26.75	P = 0.666
T. kolesterol	190.71 ± 35.17	195,38 ± 31,83	P = 0.638
TG	120,6 ± 44,7	96,38 ± 39,47	P = 0.058
HDL-K	48 ± 10,98	53,72 ± 11,53	P = 0.083
Homosistein	8,54 ± 2,79	8,27 ± 3,44	P = 0.759
hsCRP	3,98 ± 5	2,74 ± 2,88	P = 0.339
Fibrinojen	3166 ± 44,38	302,33 ± 42,26	P = 0.286
β 2-mikroglobulin	1683,22 ± 347,78	1486,83 ± 282,23	P = 0.044

Tedavi öncesi hasta grubunda ateroskleroz geleneksel risk faktörlerinin anlamlı korelasyon sonuçları

Obezite

Vücut Ağırlığı – Yaş: $r=0.438$, $p=0.009$, önemli düzeyde ilişki
 Vücut Ağırlığı – Bel çevresi: $r=0.907$, $p=0.000$, çok önemli düzeyde ilişki
 Vücut Ağırlığı – Kalça çevresi: $r=0.851$, $p=0.000$, çok önemli düzeyde ilişki
 Vücut Ağırlığı – Fibrinojen: $r=0.556$, $p=0.001$, önemli düzeyde ilişki
 Vücut Ağırlığı – HsCRP: $r=0.442$, $p=0.003$, önemli düzeyde ilişki
 Vücut Ağırlığı – Bel/kalça: $r=0.526$, $p=0.001$, önemli düzeyde ilişki
 Vücut Ağırlığı – SKB: $r=0.486$, $p=0.003$, önemli düzeyde ilişki
 Vücut Ağırlığı – DKB: $r=0.457$, $p=0.006$, önemli düzeyde ilişki
 Vücut Ağırlığı – Trigliserit: $r=0.341$, $p=0.045$, anlamlı düzeyde pozitif ilişki
 Vücut Ağırlığı – sT4: $r=-0.363$, $p=0.032$, anlamlı düzeyde negatif ilişki
 Bel/Kalça oranı – Yaş: $r=0.373$, $p=0.027$, anlamlı düzeyde ilişki
 Bel/kalça oranı-İnsülin: $r = 0.340$, $p = 0.046$, anlamlı düzeyde ilişki
 Bel/kalça oranı-HOMA-IR: $r = 0.340$, $p = 0.045$, anlamlı düzeyde ilişki
 Bel/Kalça oranı Sol KİMK: $r = 0.344$, $p = 0.043$, anlamlı düzeyde ilişki
 Bel/Kalça oranı - TG: $r= 0.408$, $p= 0.015$, anlamlı düzeyde ilişki
 Bel/Kalça oranı – SKB: $r=0.395$, $p=0.019$, anlamlı düzeyde ilişki

Diabetes Mellitus (DM):

Diyabetik olmayan olguların glukoz değerleriyle tüm parametreler arasında anlamlı korelasyon bulunmadı.

Sigara:

Sigara – CD56: $r=-0.351$, $p=0.039$, anlamlı düzeyde negatif ilişki

Hipertansiyon:

SKB:

SKB-Yaş: $r=0.386$, $p=0.022$, anlamlı düzeyde ilişki
 SKB – Sağ KİMK: $r=0.365$, $p=0.031$, anlamlı düzeyde ilişki
 SKB – Vücut ağırlığı: $r=0.486$, $p=0.003$, önemli düzeyde ilişki

SKB – Bel/Kalça oranı: $r=0.395$, $p=0.019$, anlamlı düzeyde ilişki

SKB – DKB: $r=0.798$, $p=0.000$, çok önemli düzeyde ilişki

SKB – LDL: $r=0.472$, $p=0.004$, önemli düzeyde ilişki

SKB – ApoB: $r=0.416$, $p=0.013$, anlamlı düzeyde ilişki

SKB – sT3: $r=0.349$, $p=0.04$, anlamlı düzeyde ilişki

DKB:

DKB – Vücut ağırlığı: , $r=0.457$, $p=0.006$ önemli düzeyde ilişki

DKB – Bel Çevresi: $r=0.484$, $p=0.003$, önemli düzeyde ilişki

DKB – Kalça çevresi: $r=0.402$, $p=0.017$, anlamlı düzeyde ilişki

DKB – CD19: $r=0.394$, $p=0.019$, anlamlı düzeyde ilişki

DKB – Fibrinojen: $r=0.343$, $p=0.043$, anlamlı düzeyde ilişki

DKB – LDL: $r=0.400$, $p=0.017$, anlamlı düzeyde ilişki

DKB – ApoB: $r=0.407$, $p=0.015$, anlamlı düzeyde ilişki

Hiperlipidemi:

LDL:

LDL – Yaş: $r=0.397$, $p=0.018$, anlamlı düzeyde ilişki

LDL – SKB: $r=0.472$, $p=0.004$, önemli düzeyde ilişki

LDL – DKB: $r=0.400$, $p=0.017$, anlamlı düzeyde ilişki

LDL – TG: $r=0.617$, $p=0.000$, çok önemli düzeyde ilişki

LDL – T.Kol: $r=0.820$, $p=0.000$, çok önemli düzeyde ilişki

LDL – ApoB: $r=0.941$, $p=0.000$, çok önemli düzeyde ilişki

LDL – proteinüri: , $r=0.410$, $p=0.014$ anlamlı düzeyde ilişki

Total Kolesterol:

T.Kol – Yaş: $r=0.368$, $p=0.029$, anlamlı düzeyde ilişki

T.Kol – TG: $r=0.504$, $p=0.002$, önemli düzeyde ilişki

T.Kol – ApoB: $r=0.868$, $p=0.000$, önemli düzeyde ilişki

T.Kol – Anti-Tg: $r=0.365$, $p=0.031$, anlamlı düzeyde ilişki

T.Kol – Proteinüri: $r=0.408$, $p=0.015$, anlamlı düzeyde ilişki

Visfatin:

Geleneksel kardiyovasküler risk faktörleriyle anlamlı ilişki göstermemiştir.

Tedavi öncesi hasta grubuna ait geleneksel olmayan ateroskleroz risk faktörlerinin anlamlı korelasyon sonuçları

CRP:

CRP – Vücut ağırlığı: $r=0.492$, $p=0.003$, önemli düzeyde ilişki

CRP – Bel çevresi: $r=0.416$, $p=0.011$, anlamlı düzeyde ilişki

CRP – Kalça çevresi: $r=0.435$, $p=0.009$, önemli düzeyde ilişki

CRP – TNF- α : $r=0.417$, $p=0.013$, anlamlı düzeyde ilişki

CRP – Fibrinojen: $r=0.563$, $p=0.000$, çok önemli düzeyde ilişki

Fibrinojen:

Fibrinojen – Visfatin: $r=0.344$, $p=0.043$, anlamlı düzeyde ilişki

Fibrinojen – Vücut ağırlığı: $r=0.556$, $p=0.001$, önemli düzeyde ilişki

Fibrinojen – Bel çevresi: $r=0.486$, $p=0.003$, önemli düzeyde ilişki

Fibrinojen – Kalça çevresi: $r=0.557$, $p=0.001$, önemli düzeyde ilişki

Fibrinojen – DKB: $r=0.343$, $p=0.043$, anlamlı ($p<0.05$) düzeyde ilişki

Homosistein:

Homosistein – TSH: $r=0.395$, $p=0.019$, anlamlı düzeyde ilişki

Homosistein – Anti Tg: $r=0.390$, $p=0.021$, anlamlı düzeyde ilişki

Homosistein – proteinüri: $r=0.432$, $p=0.01$, anlamlı düzeyde ilişki

Homosistein – CD19: $r=-0.338$, $p=0.047$, anlamlı düzeyde negatif ilişki

Lipoprotein (a):

Lipo (a) – Yaş: $r=0.412$, $p=0.014$, anlamlı düzeyde ilişki

Lipo (a) – Sağ KİMK: $r=0.457$, $p=0.006$, önemli düzeyde ilişki

Lipo (a) – Sol KİMK: $r=0.471$, $p=0.004$, önemli düzeyde ilişki

Lipo (a) – sT3: $r=-0.387$, $p=0.022$, anlamlı düzeyde negatif ilişki

Lipo (a) – Ort KİMK: $r=0.496$, $p=0.002$, önemli düzeyde ilişki

Apolipoprotein A1:

ApoA1 - Visfatin: $r= 0.377$, $p= 0.026$, anlamlı düzeyde ilişki

ApoA1 – Boy: $r=0.426$, $p=0.011$, anlamlı düzeyde ilişki

ApoA1 – Sol KİMK: $r=-0.372$, $p=0.028$, anlamlı düzeyde negatif ilişki

ApoA1 – IL-6: $r=0.340$, $p=0.046$, anlamlı düzeyde ilişki

ApoA1 - CD19: $r=-0.429$, $p=0.01$, anlamlı düzeyde negatif ilişki

ApoA1 – HDL: $r=0.799$, $p=0.000$, çok önemli düzeyde ilişki

Apolipoprotein B:

ApoB – Yaş: $r=0.415$, $p=0.013$, anlamlı düzeyde ilişki

ApoB – SKB: $r=0.416$, $p=0.013$, anlamlı düzeyde ilişki

ApoB – DKB: $r=0.407$, $p=0.015$, anlamlı düzeyde ilişki

ApoB – TG: $r=0.720$, $p=0.000$, çok önemli düzeyde ilişki

ApoB – T.Kol: $r=0.768$, $p=0.000$, çok önemli düzeyde ilişki

ApoB – LDL: $r=0.941$, $p=0.000$, çok önemli düzeyde ilişki

IL – 6:

IL–6 - TSH: $r: 0.541$, $p: 0.001$, önemli düzeyde ilişki

IL–6 - ApoA1: $r: 0.340$, $p: 0.046$, anlamlı düzeyde ilişki

IL – 6 – Yaş: $r=-0.359$, $p=0.034$, anlamlı düzeyde negatif ilişki

Okside-LDL :

Ox-LDL-Anti-Tg : $r=0.373$, $p=0.027$, anlamlı düzeyde ilişki

HOMA-IR :

HOMA-IR-Bel/Kalça oranı : $r=0.372$, $p=0.045$, anlamlı düzeyde ilişki

HOMA-IR-TG : $r=0.575$, $p=0.000$, çok önemli düzeyde ilişki

Visfatinin Geleneksel Olmayan Risk Faktörleriyle İlişkisi :

Visfatin - ApoA1 : $r= 0.377$, $p= 0.026$, anlamlı düzeyde ilişki

Visfatin - Fibrinojen : $r: 0.344$, $p= 0.043$, anlamlı düzeyde ilişki

Tedavi öncesi hasta grubuna ait Karotis arter intima-media kalınlığı (KİMK) ile diğer parametreler arasındaki anlamlı korelasyon sonuçları

KİMK:

- Sağ KİMK-Yaş: $r : 0.631$, $p : 0.000$, çok önemli düzeyde ilişki
 Sağ KİMK – Boy : $r = -0.405$, $p = 0.016$, anlamlı düzeyde negatif ilişki
 Sağ KİMK-SKB: $r : 0.365$, $p : 0.031$, anlamlı düzeyde ilişki
 Sağ KİMK-Lipo(a): $r : 0.457$, $p : 0.006$, önemli düzeyde ilişki
 Sağ KİMK-ST3: $r : -0.384$, $p : 0.023$, anlamlı düzeyde negatif ilişki
 Sağ KİMK-Bel çevresi : $p : 0.046$, $r : 0.339$ anlamlı düzeyde ilişki
 Sağ KİMK-Kalça çevresi : $r : 0.336$, $p : 0.049$, anlamlı düzeyde ilişki
 Sol KİMK – Boy : $r = -0.361$, $p = 0.033$, anlamlı düzeyde negatif ilişki
 Sol KİMK – Yaş : $r = 0.533$, $p = 0.001$, önemli düzeyde ilişki
 Sol KİMK-Bel çevresi : $r : 0.411$, $p : 0.014$, anlamlı düzeyde ilişki
 Sol KİMK-Bel/Kalça çevresi: $r : 0.344$, $p : 0.043$, anlamlı düzeyde ilişki
 Sol KİMK-HDL: $r : -0.381$, $p : 0.024$, anlamlı düzeyde negatif ilişki
 Sol KİMK-Lipo(a): $r : 0.471$, $p : 0.004$, önemli düzeyde ilişki
 Sol KİMK-ApoA1 : $r : -0.372$, $p : 0.028$, anlamlı düzeyde negatif ilişki
 Sol KİMK -Yaş: $r : 0.533$, $p : 0.001$, önemli düzeyde ilişki
 Ort. KİMK – Yaş : $r = 0.564$, $p = 0.000$, çok önemli düzeyde ilişki
 Ort. KİMK – Boy : $r = -0.395$, $p = 0.019$, anlamlı düzeyde negatif ilişki
 Ort. KİMK-sT3 : $r : -0.363$, $p : 0.032$, anlamlı düzeyde negatif ilişki
 Ort. KİMK-Bel çevresi : $r : 0.361$, $p : 0.033$, anlamlı düzeyde ilişki
 Ort. KİMK-Lipo(a) : $r : 0.496$, $p : 0.022$, anlamlı düzeyde ilişki

Tedavi öncesi hasta grubuna ait tiroid otoantikörleri ile kardiyovasküler risk belirteçleri arasındaki anlamlı korelasyon sonuçları

Anti-Tg :

- Anti-Tg – Ox-LDL : $r = 0.373$, $p = 0.027$, anlamlı düzeyde ilişki
 Anti-Tg – T. kol : $r = 0.365$, $p = 0.031$, anlamlı düzeyde ilişki
 Anti-Tg – HDL : $r = 0.347$, $p = 0.041$, anlamlı düzeyde ilişki
 Anti-Tg – Homosistein : $r = 0.390$, $p = 0.021$, anlamlı düzeyde ilişki

Anti-Tg – Proteinüri : $r=0.577$, $p=0.000$, çok önemli düzeyde ilişki

Anti-TPO :

Anti-tpo ile ilgili anlamlı korelasyon saptanmadı.

Visfatin:

Visfatin ile tiroid otoantikor düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Tablo 11. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası serum sitokin düzeyleri

	HASTA GRUBU	TEDAVİ ÖNCESİ				TEDAVİ SONRASI			
		TNF- α (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	oxLDL (ng/ml)	Visfatin (ng/ml)	TNF- α (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	oxLDL (ng/ml)	Visfatin (ng/ml)
1	A.K	4,22	4,99	46,9	5,84	5,5	4,39	70,44	5,80
2	F.Y	5,13	3,31	48,13	4,91	4,37	3,79	26,58	7,92
3	G.A	10,07	13,31	114,21	7,23	2,33	3,06	85,28	11,25
4	H.T	3,17	3,72	59,29	5,24	2,53	3,22	48,23	7,12
5	H.D	8,34	3,28	69,31	8,18	7,48	3,59	79,24	5,74
6	K.K	2,68	15,83	18,42	7	3,82	2,93	7,92	7,34
7	L.D	3,74	4,34	206,04	9,65	5,08	4,15	500,37	7,57
8	M.E	4,24	3,14	70,6	5,88	7,89	3,62	81,46	4,68
9	M.D	3,09	3,64	30,92	5,05	18,1	3,96	48,87	4,94
10	N.Ü	2,42	3,06	39,06	4,95	4,16	3,40	51,15	5,14
11	N.D	18,2	4,50	67,51	6,14	3,97	3,83	37,07	4,41
12	N.A	4,32	3,75	89,47	5,38	6,54	3,56	53,91	5,42
13	S.B	6,55	3,38	20,79	8,28	7,16	3,29	38,6	6,27
14	S.B	5,29	3,76	448,74	4,99	3,93	3,25	646,1	4,84
15	S.K	4,44	3,94	61,8	4,82	5,49	4,71	53,77	4,35
16	S.K	5,08	3,33	159,49	6,34	7,68	37,50	212,82	6,37
17	S.S	4,03	3,19	89,9	4,08	5,44	3,98	87,46	4,43
18	Ş.Ç	2,82	3,31	58,88	10,38	3,97	3,30	36,16	2,96
19	S.K	6,38	3,4	100,45	7,82	5,42	3,42	60,85	7,32
20	T.Ç	3,61	3,77	164,48	3,07	3,33	3,58	132,88	4,52
21	Z.Ç	7,63	4,58	121,22	6,96	5,05	4,02	111,5	5,54
22	Z.S	6,55	3,86	27,35	5,34	2,88	3,54	31,13	7,71
23	M.O	3,06	3,54	144,31	6,85	12,94	110,00	127,53	6,63
24	M.S	4,35	3,46	59,82	4,75	7,03	3,52	38,82	4,00
25	C.K	2,15	3,1	63,91	5,94	5,93	3,46	91,89	5,10
26	E.Y	2,12	6,25	51,65	6,06	3,86	3,32	123,37	5,45
27	F.T	4,16	4,09	196,43	6,72	49,77	351,38	221,48	6,66
28	E.K	6,79	3,67	43,78	6,12	7	13,32	72,42	4,95
29	İ.T	6,63	3,42	8,52	8,45	4,27	3,59	32,65	6,47
30	F.T	6,49	3,43	30,84	5,54	3,57	3,48	32,31	12,28
31	M.Ş	10,3	3,44	147,04	6,82	7,5	3,33	211,82	5,37
32	E.A	5,09	3,52	878,89	6,41	7,17	3,42	1386,6	6,15
33	Z.A	4,72	3,29	46,56	5,48	4,93	3,44	51,37	4,48
34	Z.D	1,54	3,9	12,22	9,35	5,25	4,64	21,3	6,57
35	N.Ö	4,31	3	97,05	4,15	7,22	4,20	110,25	7,13

Tablo 12. Sağlıklı kontrol grubunda adipositokinler ve okside-LDL düzeyleri

	SAĞLIKLI KONTROL GRUBU	TNF- α (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	Ox-LDL (ng/ml)	Visfatin (ng/ml)
1	M.Y	3,62	2,89	274,35	4,82
2	N.E	4,36	3,27	143,39	6,62
3	P.Y	2,63	3,06	100,8	5,41
4	N.O	1,93	3,21	13,22	5,67
5	H.Y	7,46	5,86	34,82	3,13
6	A.Ö	7,13	6,97	144,28	5,44
7	N.S	3,21	3,6	22,98	5,45
8	B.Y	5,68	3,93	19,62	6,58
9	S.A	3,08	3,42	160,06	6,63
10	M.A	3,46	3,36	43,33	9,76
11	G.D	2,08	4,14	129,71	5,14
12	C.Y	3,57	3,36	56,49	8,43
13	H.I	7,36	5,54	14,07	7,76
14	A.T	5,83	4,4	49,66	6,37
15	S.K	5,28	3,8	123,55	6,89
16	H.Ç	5,87	3,86	50,38	8,09
17	H.Y	3,11	2,76	82,56	6,45
18	G.A	4,08	3,28	45,72	5,85

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda 35 Hashimoto tiroiditi hipotiroidi olgusunda hipotiroidik dönemde ve tiroid hormon replasmanı sonrasında tiroid fonksiyonları, oto antikorları, lipid düzeyleri, plazma Visfatin düzeyinin ölçümü, lenfosit alt gruplarının dağılımı ve KİMK ile ateroskleroz bulgularını ortaya koyarak ateroskleroz risk faktörleriyle karşılaştırılması yapılmıştır.

Hashimoto tiroiditi olgularında replasman tedavisi öncesi hipotiroidi döneminde iken, sistolik ve diastolik kan basınçları, açlık glukoz, insülin değerleri ve HOMA-IR indeksi, trigliserid, Apo-B, ApoB/A, homosistein, β -2 mikroglobulin düzeyleri, hipotiroidik olgularla benzer yaş, cinsiyet ve BKİ'ne sahip kontrol olgularına kıyasla daha yüksek bulunmuştur. HOMA-IR indeksi hastaların % 11.4'ünde insülin direnci lehine ≥ 2.7 bulunmuştur. Kontrol olgularının tümünde HOMA-IR normal sınırlardaydı.

Hastalarda tiroid hormon replasmanı sonrasında, Apo-B, ApoB/A, ve homosistein düzeyleri tedavi öncesine göre istatistiksel olarak azaldı. Hastalarda trigliserid, Apo-B, ApoB/A, ve homosistein düzeyleri tedavi öncesinde kontrol olgularından istatistiksel olarak yüksek iken, tedavi sonrası kontrol olgularıyla benzer düzeylere indi. Bu bulgular hipotiroidi tedavisinde tiroid hormon replasmanının hastaların lipid profillerindeki olumlu etkisini ortaya koymaktadır. Hastalarda aterosklerozun bir bulgusu olan ortalama KİMK kontrol olgularından daha yüksek bulundu. Hastalarda tedavi öncesi ölçülen KİMK yaş, bel çevresi, ve lipoprotein (a) düzeyleriyle pozitif korelasyon, boy uzunluğu ve sT3 düzeyleriyle negatif korelasyon gösterdi.

Hastalarda visfatin düzeyi benzer BKİ'ne sahip kontrol olgularından istatistiksel olarak farklı değildi. Visfatin düzeyleri hastalarda tiroid hormon replasmanı sonrasında, tedavi öncesi düzeylerinden anlamlı bir farklılık göstermedi. Hastalarda visfatin düzeylerinin hem tedavi öncesi-sonrası, hem de kontrol olgularından farklı olmaması visfatin sekresyonunun hipotiroidi durumundan etkilenmediğini, özellikle adipoz dokudan sekrete olması nedeniyle, benzer BKİ'ne sahip gruplarda benzer düzeylerde olabileceğini göstermektedir.

Hipotiroidi kanda tiroid hormon düzeylerinin azalmasıdır. Hipotiroidizmin en sık nedeni Hashimoto tiroiditidir (1). Yapılan birçok çalışmada klinik veya subklinik

hipotiroidizm ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olarak saptanmıştır (2,3). Bu durum serum total kolesterol seviyesi ile LDL kolesterol seviyesinin artması ve HDL kolesterol seviyesinin azalması ile bağlantılıdır. Yapılan bir grup çalışmada ise subklinik hipotiroidinin lipid profilinden bağımsız olarak tiroid hormonunun endotelial etkileri nedeniyle ateroskleroza yol açtığı gösterilmiştir (150). Japonya’da gerçekleştirilen prospektif bir çalışmada subklinik hipotiroidizimli erkek hastalarda artmış iskemik kalp hastalığı riskinde artış saptanmasına rağmen kadınlarda böyle bir ilişki tespit edilmemiştir. Rotterdam çalışmasında yaşlı kadınlarda, subklinik hipotiroidi ateroskleroz, myokard infarktüsü ve aort aterosklerozu için bağımsız bir risk faktörü olduğunu kanıtlanmıştır (64). Colorado Tiroid Hastalıkları Prevelans Çalışmasında subklinik hipotiroidizimli hastaların %45’inde serum total kolesterol ve LDL yükselmiş ve bu yüksekliklerin serum TSH artışıyla doğru orantılı olduğu saptanmıştır (139). Busselton Sağlık Çalışması subklinik hipotiroidizm hastalarında ötiroid hastalar ile karşılaştırıldığında, koroner ater hastalığı prevelansı 1.8 kat yüksek bulunmuştur. Rodondi Metaanalizi ise ötiroid hastalar ile kıyaslandığında subklinik hipotiroidizimli olguların 1.65 kat yüksek kardiyovasküler hastalık prevelansına sahip olduğu gözlenmiştir (140).

Ateroskleroz gelişiminde bağımsız risk faktörü olarak rol aldıkları bilinen homosistein, hsCRP ve fibrinojen seviyelerinin subklinik hipotiroidizimli hastalarda arttığı bildirilmektedir (151). Subklinik hipotiroidili hastalarda endotel fonksiyonlarının bozulduğunu, KİMK’nın arttığını, sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonlarının bozulduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bu çalışmalarda LT4 tedavisi ile endotel ve sol ventrikül fonksiyonlarının düzeldiği, KİMK’da azalma olduğu gösterilmiştir (141).

Hipotiroidide tiroid hormon yetersizliğine bağlı olarak kardiyovasküler sistem üzerinde birçok etkisi bulunmaktadır. Periferik vasküler direnç % 50-60 artmıştır. Sistemik vasküler direncin artışına bağlı olarak diastolik basınç yükselir. Hipotiroidisi olan hastalarda sıklıkla bradikardi ve plevral effüzyon görülür. Hastalarda artmış hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi prevelansı da söz konusudur. Laboratuarda artmış LDL, VLDL, HDL, apolipoprotein B-71 ve lipoprotein(a) saptanır. Bu hastalara tiroid hormon replasmanı yapıldığında, plazma kolesterolü düşer (142). Çalışmamızda hasta grubunda, tiroid hormon replasmanı

sonrasında ApoB, homosistein ve ApoB/ApoA1 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğunu gördük. Total Kolesterol, trigliserid, LDL-Kolesterol düzeylerinde tiroid hormon replasmanı sonrası tedavi öncesi düzeylerine göre anlamlı olmasa da azalmalar saptandı. Bu veriler Zoe ve arkadaşlarının yaptığı subklinik hipotiroidi hastaların lipid profili ve tedavi etkinliği araştırması ile uyumlu olarak bulundu (143). HDL-kolesterol düzeylerinde ise tedavi öncesi ve sonrası anlamlı fark bulunamadı. Bu sonuç da Kvetny J. ve arkadaşlarını yaptığı çalışma ile korelasyon göstermiştir (63).

Hipotiroidizmde diğer bir (KVH) risk faktörü obezite prevalansı da artmıştır. Hipotiroidizmde kilo artışı, termogenez ve metabolik hızda azalma obezite prevalansında artışa neden olur. Obezitede artan adipoz doku sadece bir pasif enerji deposu olmayıp pekçok biyolojik olarak aktif madde salgılar. Bu maddeler adipositokinler olarak adlandırılır; leptin, adiponektin, rezistin, visfatin, TNF- α , IL-6 adipoz dokudan salgılanan adipositokinlerdir. Adipositokinlerin iştah, glukoz dengesi, insülin duyarlılığı, vasküler fonksiyonda ayarlayıcı rolleri vardır, insülin direnci, DM, dislipidemi, inflamasyon, ve ateroskleroz patogenezinde yer aldıklarına dair çeşitli kanıtlar vardır (8). Dolayısıyla hipotiroidizmde adipositokin düzeylerinde değişiklikler olması beklenebilir.

Visfatin 2004 yılında Fukuhara ve arkadaşları tarafından tanımlanan yeni bir adipositokin olup daha önce lenfositlerde eksprese edilen pre-B cell coloni enhancing faktor (PBEF) olarak adlandırılmıştır (68). İnsan ve farelerin visseral yağ dokusunda fazlaca bulunmuş olup serum seviyelerinin kilo ile orantılı olarak arttığı tespit edilmiştir. Birçok çalışmada plazma visfatin düzeyleri; BKİ, DM ve metabolik sendromda bağlantılı olduğu bulunmuştur (70,74,75).

Sheng Wen liu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, plazma visfatin düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kronik koroner arter hastalığı ve akut koroner sendromda önemli derecede yüksek olarak bulunmuştur. Analiz sonuçlarında, plazma visfatin düzeyleri kronik koroner arter hastalığının iyi bilinen risk faktörleri ile önemli oranda ilişki göstermiştir (76).

Zhong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada özellikle karotis aterosklerozu ile birlikte olan metabolik sendromda visfatin düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada visfatinin karotis intima media kalınlığı ile korele olduğu ve

visfatin düzeylerini metabolik sendromlu hastalarda LDL-kolesterol düzeyleri ile korele olduğu bulunmuştur (70).

Özkaya M ve arkadaşlarının 56 hashimoto hipotiroidili, 56 Graves'li ve 56 sağlıklı ötiroid kontrol grubu üzerinde yaptığı çalışmada, hipertiroidi hastalarında plazma visfatin düzeyi, hipotiroidi hastaları ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Hipotiroidizmlili hastalarda plazma visfatin düzeylerinde tedaviyi takiben önemli derece düşme gözlenmiştir. Hipertiroidili hastalarda ise antitiroid tedavi sonrası plazma visfatin düzeylerinde anlamlı derecede yükselme izlenmiştir. Visfatin düzeyleri ile FT3 ve FT4 düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanırken, TSH düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (71).

A. Caixas ve arkadaşları, hipertiroidi ve hipotiroidi durumlarında, tiroid fonksiyonlarının normalizasyonunu takiben visfatin konsantrasyonlarının insülin rezistansı, antropometrik ve inflamatuvar parametrelerden bağımsız olarak artışı ile ilgili olarak yaptıkları bir çalışmada; hipertiroidi hastalarında visfatin düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır. Tiroid fonksiyonları normale getirildiğinde visfatin düzeyleri yükselmiştir. Hipotiroidi hastalarında tedavi sonrası visfatin düzeylerinde yükseklik saptanmıştır. Sonuç olarak bu çalışma; hipotiroidi ve hipertiroidili hastalarda tiroid fonksiyonu normalizasyonu öncesi ve sonrasında visfatin düzeylerinin; insülin rezistansı, antropometrik ve inflamatuvar parametrelerden bağımsız olarak arttığını göstermiştir (80).

Bu bilgiler ışığı altında hipotiroidik hasta grubumuzda sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında visfatin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık. Tiroid hormon replasmanı ile visfatin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Bu değerlerin tedavi başlangıcından 6-8 hafta sonra ölçülmesinden dolayı uzun dönemde visfatin değerlerinin bu tedaviden etkilenip etkilenmediğini henüz bilmiyoruz. Bununla birlikte, sonuçlarımız visfatin düzeylerinin hipotiroidi durumundan etkilenmediğini, özellikle adipoz dokudan sekrete olması nedeniyle, benzer BKİ'ne sahip sağlıklı kontrollerle benzer düzeylerde olabileceğini göstermektedir.

İnterlökin-6 (IL-6), humoral ve hücrel bağışıklık sisteminde önemli rol oynayan, akut faz cevabını düzenleyen temel mediatördür. Yüksek IL-6 düzeyleri koroner arter hastalığı ve ateroskleroz ile ilişkilidir. Visseral yağ dokusundan

salgılanan IL-6 obezite ile artış gösterir. İnsülin direncini artırdığı düşünülmektedir (95). Fare ve insanlarda IL-6'nın periferik verilmesinin, hiperlipidemi, hiperglisemi ve insülin direncine neden olduğu gösterilmiştir (95). Plazma IL-6 düzeyinin artması, gelecekte tip 2 DM ve miyokard infarktüsünün gelişeceğini habercisi olabileceği gösterilmiştir. Papanas N ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada serum IL-6 düzeylerinin, total tiroksin replasman dozu ve kilogram başına düşen tiroksin dozuyla önemli derecede pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Hashimoto hastalığı olanlarda IL-6 ve TNF- α arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Yine bu hastalarda serum IL-6 düzeyleri ile tiroksin replasman dozu arasında ilişki olup T3 veya T3/T4 oranı arasında negatif korelasyon olduğu görülmüştür (97). Sieminska ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Hashimoto hastalığı olan postmenopozal kadınlarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında serum IL-6 düzeyleri önemli derecede yüksek bulunmuş, IL-6 ile BKİ, bel/kalça oranı ve diğer bir adipositokin olan leptin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (98). Bizim çalışmamızda hasta grubunda IL-6 düzeylerinde tiroid hormon replasmanı öncesi ile sonrası ve sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık. Ancak Sieminska ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki (98) bulgulara benzer şekilde Hashimoto tiroiditli hastalarımızda serum IL-6 ile TSH düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğunu saptadık.

İnflamatuar cevabın temel düzenleyicilerinden biri olan TNF- α , ateroskleroz gelişimi, reperfüzyon hasarı, kardiyak hipertrofi gelişimi ve kalp yetmezliğinde olumsuz etkileri mevcuttur. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) çalışması 5 yıllık takiplerinde tekrarlayan koroner olaylar artışından TNF- α seviyesi bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (101). TNF- α düzeyleri HDL-kolesterol düzeyi ile negatif ilişkiliyken, glukoz tolerans bozukluğu, hiperleptinemi, obezite, insülin direnci ve hipertrigliseridemi ile pozitif ilişkilidir (103). TNF- α 'ın obezite ve insülin rezistansı ile artışa geçtiği görülerek obezite ve diyabette insülin direncinin gelişmesine katkıda bulunduğu düşünülmüştür.

TNF- α reseptörleri tiroid foliküler hücrelerinde gösterilmiştir. TNF- α otoimmün tiroid haraplanmasına sitotoksik mekanizmalarla neden olmaktadır. Graves'li hastalarda yüksek serum TNF- α seviyeleri saptanmıştır (105). Bizim

hipotiroidili hastalarda yaptığımız çalışmaya TNF- α 'yı dahil etme gerekçemiz TNF- α 'nın önemli bir adipositokin olup aterosklerozla olan ilişkisi nedeniyle. Diez ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (105) hipotiroidi hastalarında serum TNF- α ve solubl TNF- α reseptör konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre anlamlı derecede arttığı gösterilmiş ve tiroksin tedavisi ile tiroid fonksiyonunun normalizasyonu neticesinde TNF- α ve reseptör düzeylerinde anlamlı değişiklik olmamıştır. Çalışmamızda ise TNF- α düzeyi hasta grubunda tedavi öncesi sağlıklı ötiroid kontrol grubuna kıyasla daha yüksek değerlerde olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hastalarımızda tiroid hormon replasmanı sonrasında da TNF- α düzeylerinde anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. Ancak hasta grubumuzda tedavi öncesi TNF- α düzeylerinin serbest T4 düzeyleri ve KVH risk faktörü olan hs-CRP düzeyleriyle pozitif korelasyon gösterdiğini bulduk. Bu sonuç, hipotiroidik hastalarda TNF- α 'nın artmış KİMK yani ateroskleroz gelişiminde rolü olabileceğini göstermektedir.

Koroner arter hastalığına bağlı ani ölümlerden sonra yapılan çalışmalarda, ateroskleroz gelişiminin sadece koroner arterlerle sınırlı olmadığı görülmüştür. Bu nedenle, ultrasonografik olarak KİMK ölçümü, aterosklerotik plakların varlığı, kalsifikasyon derecesi ve arteryel lümen çapları, asemptomatik aterosklerotik hastalığın saptanmasında kullanılmaya başlanmıştır(150,151). Karotis arter intima-media kalınlığının (KİMK) aterosklerozun bütün risk faktörleriyle belirgin bir ilişkisinin olduğu gösterilmiştir (47). Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) çalışmasında KİMK, sigara, HDL, kan basıncı, lökosit değerleri, fibrinojen, HDL, trigliserid, DM ve hipertansiyon ile ilişkili bulunmuştur (104). Biz ise çalışmamızda Hashimoto tiroiditine bağlı hipotiroidisi olan olgularda KİMK'nı sağlıklı kontrol olgularından istatistiksel olarak daha yüksek bulduk. Hastalarda tedavi öncesi ölçülen KİMK yaş, bel çevresi, ve lipoprotein (a) düzeyleriyle pozitif korelasyon, boy uzunluğu ve sT3 düzeyleriyle negatif korelasyon gösterdi. Bel çevresi kolayca ölçülen metabolik risk göstergesi olup KVH gelişiminde, insülin direnci, ve tip 2 DM gelişiminde önemli yere sahip viseral obezitenin bir göstergesidir (144). Biz çalışmamızda her ne kadar viseral yağdan sekrete olan visfatinle KİMK arasında ilişki olduğunu gösteremediysek de bel çevresi ile KİMK arasındaki pozitif ilişki

hastalarımızda viseral yağ dokusunun ateroskleroz gelişimindeki etkin rolünü yansıtıyor olabilir. Bu bulgunun yanısıra, hipotiroidik hastalarımızın sağlıklı olgulara göre daha fazla insülin direncine sahip olması ve HOMA-IR değerinin bel/kalça oranıyla pozitif korelasyon göstermesi hipotiroidiklerde viseral yağın insülin direnci gelişimindeki rolünü gösterdiğini düşündürmektedir

Dahl ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, karotis arterlerinde plak olan 7 asemptomatik hasta ve 14 semptomatik lezyonu olan aterosklerotik hastada visfatinin semptomatik aterosklerotik plaklar içinde daha fazla eksprese olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, visfatinin ateroskleroz ve plak destabilizasyonunda direkt rolü olabileceği ifade edilmiştir (145).

Zhong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada özellikle karotis ateroskerozu ile birlikte olan metabolik sendromda visfatin düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada bizim bulgumuzun aksine, visfatinin KİMK ile korele olduğu ve visfatin düzeylerinin metabolik sendromlu hastalarda LDL-kolesterol düzeyleri ile korele olduğu bulunmuştur (70).

Visfatinin insülin direnciyle olan ilişkisinin mekanizması da net değildir. Yapılan çalışmalarda visfatinin HOMA-IR ile korelasyonu bulunamamıştır (146,147). Bizim çalışmamızda da serum visfatin seviyeleri ile HOMA-IR indeksi arasında korelasyon mevcut değildi. Bu konudaki sonuçlar bize insülinomimetik etkileri bulunduğu bilinen visfatinin bu etkilerini, insülinden bağımsız olarak gösteriyor olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda ayrıca hipotiroidili hastalarda tedavi öncesi bakılan insülin, glukoz, HOMA-IR sonuçları sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik göstermekteydi. Hasta grubumuzda yapılan korelasyon değerlendirilmesinde ; Bel/kalça oranı-İnsülin, Bel/kalça oranı-HOMA-IR, TG-İnsülin, TG-HOMA-IR indeksi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca sağlıklı kontrol gurubu içinde yapılan korelasyon analizinde insülin ve HOMA-IR düzeyleri ile bel ve kalça çevresi ölçümleri arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır. Hipotiroidizmde termogenez ve metabolik hızda azalma nedeniyle obezite meydana gelmektedir. Obezitenin insülinin periferik etkisini bozarak hiperinsülinemi ve insülin direnci yaptığı bilinmektedir Bizim çalışmamızda da hipotiroidik hastalarda obezite artışına sekonder

insülin direnci ve hiperlipidemi geliştiğini mevcut korelasyon analizleri ile göstermekteyiz.

Okside-LDL aterosklerotik plak oluşumunda yer alan ve ateroskleroz patogenezinde önemli role sahip bir belirteçtir. Yapılan bir çok çalışmada ox-LDL düzeyleri, koroner arter hastalığı olan kişilerde yüksek bulunmuştur (111). Hulthe ve arkadaşlarının sağlıklı genel populasyonda yaptıkları çalışmada ox-LDL düzeyleri karotis ve femoral arter intima media kalınlığı, TNF-alfa ve CRP düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur (112). Holvoet ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada aterosklerotik kalp hastalığı bulunan hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre okside-LDL düzeyi yüksek saptanmıştır (106). Fakat Sjorgen ve arkadaşlarının metabolik sendroma sahip kişilerde yaptığı çalışmada okside-LDL düzeyinde sağlıklı kontrol grubuna göre artış görülmemiştir. Bizim çalışmamızda hasta grubundaki tedavi öncesi okside-LDL düzeyleri sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Aterosklerotik lezyonların tüm dönemlerinde T lenfositlerine rastlanır. Aktive T hücreleri aterogenez patogenezinde rol alan çeşitli sitokinlerin salınımına neden olmaktadır. CD4 (+) T hücreleri interferon gama, lenfotoksin, CD40 ligand ve TNF-alfa gibi proenflamatuar sitokinlerin salınımına yol açarak, plak destabilizasyonuna yol açmakta ve trombojeniteyi arttırmaktadır. Sitolitik T hücreleri (CD8⁺) sitolizise ve hedef hücrelerin (düz kas hücreleri, endotel hücreleri ve makrofajlar) apoptozisine yol açmaktadır. Bu hücrelerin ölümü plak progresyonuna ve komplikasyonlarına katkıda bulunmaktadır (122). Ateroskleroza olan insan ve hayvan çalışmalarında ox-LDL'ye karşı dolaşımda otoantikörlerin tespit edilmesi ve aterosklerotik lezyonlarda immunglobulinlerin bulunması B lenfositlerin de ateroskleroz patogenezinde rol aldığını düşündürmektedir (123). T-lenfosit alt kümeleri otoimmün olaylarla ilişkili olduğu için bu olaylarda T-lenfosit alt gruplarında değişiklikler ortaya çıkabilir. Literatürde otoimmün hastalıklarda periferik kanda bulunan T-lenfosit kümelerinin sayıları hakkında çelişkili yayınlar mevcuttur. Covas MI ve arkadaşlarının 44 otoimmün tiroid hastalığı olan hasta üzerinde yaptığı çalışmada tiroidin fonksiyonel düzeyinin CD3, CD4 ve CD8 düzeyleri üzerine güçlü bir etki meydana getirdiği ve bu önemli korelasyonun FT4 'ün negatif korelasyonu ve TSH'ın pozitif korelasyonu şeklinde olduğu gösterildi. Aynı çalışmanın sonuçlarında hipotiroidili

hashimoto tiroiditli hastalarda CD4/CD8 oranı azaldığı, benzer şekilde otoimmün hipertiroidili hastalarda oranda artış gözlenmiştir (148). Yaşlı erkeklerde sistemik immunité durumu ile karotis ateroskleroðu arasındaki ilişkiyi araştırmak için Tanigawa T ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; 60-75 yaşları arası görünürde sağlıklı 557 japon erkeğinde farklılaşmış lokosit sayıları ve lenfosit alt grupları hesaplanmıştır. Hafıza T hucresleri(CD4 + CD45RO + T hucresleri) ve geç faz aktive edilmiş B hucreslerini (CD19 + CD80 + B hucresleri) içeren lenfosit altgruplarında artış ile ana karotis arter ortalama intima media kalınlığı arasında pozitif ve önemli bir korelasyon saptanmıştır (149). Bizim alışmamızda ise tedavi öncesi ile tedavi sonrası bakılan lenfosit alt grupları arasında istatikselsel olarak anlamlı bir farklılık saptamadık.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, Hashimoto tiroiditine bağı hipotiroidi tanısı alan olgularda tiroid otoimmunitesiyle visfatin ve ateroskleroz arasındaki bağlantıyı araştırmak üzere yola çıktığımız bu çalışmada visfatin sağılıklı kontrollerden farklı bulunmamış, KVH risk faktörlerinden sistolik ve diastolik kan basıncı, HOMA-IR indeksi, trigliserid, Apo B ve ApoB/Apo A oranı, homosistein, beta2 mikroglobin, KİMK kontrollerden daha yüksek bulunmuş, hastalarda tiroid otoantikorlarından anti-TG antikoruna ile ox-LDL, kolesterol, homosistein ve proteinüri arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Bu bulgulara dayanarak Hashimoto tiroiditine bağı hipotiroidide ağırlıkla geleneksel olmayan KVH risk faktörlerinin arttığını, buna ateroskleroz bulgusu olan KİMK'daki artışın eşlik ettiğini, otoimmunitenin ateroskleroz arasında anti-TG antikorunun köprü görevi yapabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Özata M. Tiroit Hastalıklarına Güncel Yaklaşım.İstanbul:Epsilon Yayıncılık;2005.s.222-237.
2. Tzotzas T, Krassas GE, Konstantinidis T et al.Changes in lipoprotein(a) levels in overt and subclinical hypothyroidism before and during treatment.Thyroid.2000; 10(9):803-8.
3. Efstathiadou Z, Bitsis S, Milionis HJ et al.Lipid profile in subclinical hypothyroidism:is L-thyroxine substitution beneficial?Eur J Endocrinol.2001; 145(6):705-10.
4. Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA. Circulating levels of oxidized low-density lipoprotein in overt and mild hypothyroidism.Thyroid.2002;12(11):1003-1007.
5. Luk T, Malam Z, Marshall JC et al.Pre-B cell colony-enhancing factor (PBEF)/visfatin: a novel mediator of innate immunity.J Leukoc Biol.2006;83:10-13
6. Pei D, Hsieh CH, Hsiao FC.Circulating pro-inflammatory cytokines and adiponectin in young men with type 2 diabetes.Acta Diabetol. 2010;[Epub ahead of print]
7. Seo JA, Jang ES, Kim BG et al.Plasma visfatin levels are positively associated with circulating interleukin-6 in apparently healthy Korean women. Diabetes Res Clin Pract.2008;79(1):108-11.
8. Chen MP, Chung FM, Chang DM et al. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony enhancing factor in patients with type 2 diyabetes mellitus.J Clin Endocrinol Metab.2006;91:295-299.
9. Dayan CM, Daniels GH.Chronic autoimmune thyroiditis.N Engl J Med.1996;335:99-107.
10. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE et al. Thyroiditis.N Engl J Med.2003;348:2646-2655.

11. Gardner DG, Shoback D. Greenspan's Temel ve Klinik Endokrinoloji.8.baskı
Ankara:Güneş Tıp Kitapevleri;2009.s.209-280.
12. Roberts CG, Ladenson PW.Hypothyroidism.Lancet.2004;363:793-803.
13. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M et al.Current status and performance
goals for serum thyrotropin (TSH) assays.Clin Chem.1996;42:140-145.
14. Hollowell JG, Stehling NW, Flanders D et al.Serum TSH, T4, and thyroid
antibodies in the United States population (1988 to 1994):National Health and
Nutrition Examination Survey (NHANES III).J Clin Endocrinol
Metab.2002;87:489-499
15. LaFranchi S.Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis, and management.
Thyroid.1999;9:735-740.
16. Hashimoto H: Zur Kenntniss der lymphomatosen Veranderung der Schilddrüse
(struma lymphomatosa).Arch Klin Chir.1912;97: 219.
17. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. N Engl J Med 1996;
335: 99-107.
18. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM. Epidemiology and estimated
population burden of selected autoimmune diseases in the United States. Clin
Immunol Immunopathol.1997;84(3):223-43.
19. Kotani T, Aratake Y, Ohtaki S. Apoptosis in Hashimoto's thyroiditis. Rinsho
Byori. 1997;45(11):1038-47
20. Baker JR Jr. Autoimmune endocrine disease. JAMA.1997;278(22):1931-7
21. Weetman, AP. The Autoimmune Diseases. In: Rose NR, Mackay IR.ed.San
Diego:Academic;1998;p.405-430.
22. Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for
screening.Endocrinol Metab Clin North Am.1997;26:189-218.
23. Tunbridge WM, Vanderpump MP. Population screening for autoimmune thyroid
disease.Endocrinol Metab Clin North Am.2000;29:239-253.

24. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*.1977;7(6):481–493.
25. Costa A, Torchio B, Zoppetti G, et al. What is meant today by Hashimoto's thyroiditis? *J. Endocrinol Invest*.1989;12:355-356.
26. Amino N, Tada H. Autoimmune Thyroid Disease/Thyroiditis. In: DeGroot LJ. *Endocrinology*. WB:Saunders;1995;p.726-741.
27. Davies TF, Amino N. A new classification for human autoimmune thyroid disease. *Thyroid*.1993;3:331-333.
28. Volpe R. *Autoimmune thyroiditis*. Lippincott; 1991;p. 921.
29. Bretz JD, Baker JR. Apoptosis and autoimmune thyroid disease: following a trail to thyroid destruction? *Clin Endocrinol*.2001;55:1- 11.
30. Rasmussen AK. Cytokine actions on the thyroid gland. *Dan Med Bull*.2000;47: 94-114.
31. Özata M, Yönel A. *Endokrinoloji: Metabolizma ve Diabet*.İstanbul:İstanbul Medikal Yayıncılık;2006.s.140-215.
32. Limachi F, Basso S. Apoptosis: life through planned cellular death regulating mechanisms, control systems, and relations with thyroid disease. *Thyroid*.2002;12:27-34.
33. Chistiakov DA. Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis. *J Autoimmune Dis*.2005;2:1.
34. Doniach D. Hashimoto's thyroiditis and primary myxedema viewed as separate entities. *Eur J Clin Invest*.1981;11:245-9.
35. Brown J, Solomon DH, Beall GN. Autoimmune thyroid disease: Graves and Hashimoto's. *Ann Intern Med*.1978;88:379-82.
36. Ostrov DA, Shi W, Schwartz JC et al. Structure of murine CTLA-4 and its role in modulating T cell responsiveness. *Science*.2000;290:816- 9.
37. Ueda H, Howson JM, Esposito L. Association of the T- cell regulatory gene CTLA- 4 with susceptibility to autoimmune disease. *Nature*.2003;423:506- 511.

38. Boukis MA, Koutras DA, Souvatzoglou A et al. Thyroid hormone and immunologic studies in endemic goiter. *J Clin Endocrinol Metab.*1983;57:859–862.
39. Volpe R. A perspective on human autoimmun thyroid disease; is there an abnormality of the target cell which predisposes to the disorder? *Autoimmunity.*1992;13:3-9.
40. Harach HR, Eslacante DA, Onativia A et al. Thyroid carcinoma and thyroiditis in an endemic goitre region before and after iodine phospholaxis. *Acta Endocrinol.*1985;108:55–60.
41. Allen EM, Appel MC, Braverman LE. The effect of iodide ingestion on the development of spontaneous lympholytic thyroiditis in the diabetesprone BB/W rat. *Endocrinology.* 1986;118: 1977–81.
42. Ruwhof C, Draxhage HA. Iodine and thyroid autoimmune disease in animal models. *Thyroid.*2001;11:427–436.
43. Rasooly L, Rose NR, Saboori AM et al. Iodine is essential for human T cell recognition of human thyroglobulin. *Autoimmunity.*1998;27:213–219.
44. Ebner SA, Lueprasitsakul W, Alex S et al. Iodine content of rat thyroglobuline affects its autogenicity in inducing lympholytic thyroiditis in the BB/Wor rat. *Autoimmunity.*1992;13:209–214.
45. Allen EM, Appel MC, Braverman LE. The effect of iodide ingestion on the development of spontaneous lympholytic thyroiditis in the diabetesprone BB/W rat. *Endocrinology.*1986;118:1977–81.
46. Hall R, Stanbury JB. Familial studies of autoimmune thyroiditis. *Clin Exp Immunol.*1967;2:719–725.
47. Brix TH, Kyvik KO, Hegedus L. A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. *J Clin Endocrinol Metab.*2000;85:536–539.

48. Hammond LJ, Lowdell MW, Cerrano PG et al. Analysis of apoptosis in relation to tissue destruction associated with Hashimoto's autoimmune thyroiditis. *J Pathol.*1997;182:138–144.
49. Kayagaki N, Yamaguchi N, Nakayama M et al. Type I interferons (IFNs) regulate tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) expression on human T cells: a novel mechanism for the antitumor effects of type I IFNs. *J Exp Med.*1999;189:1451–1460.
50. Livolsi VA. The pathology of autoimmune thyroid disease: a review. *Throid.* 1994;4:333-339.
51. Volpe R. Autoimmune thyroiditis. In: Braverman LE, Utiger RD. *Werner and Ingbar's the Thyroiditis.* 6th ed. Philadelphia:Lippincott;1991;921-923.
52. Giordano C, Stassi G, De Maria R et al. Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Science.*1997;275(5302): 960-963.
53. Williams N. Thyroid disease: A case of cell suicide? *Science.*1997;275: 926
54. İliçin G. İç Hastalıkları. Ankara:Güneş Kitabevi;2003.s.2217- 2219.
55. Toft AD, Beckett GJ. Thyroid function tests and hypothyroidism. *BJM.*2003;326(7384):295-296.
56. Erbaş T, Dağdelen S. Hashimoto Tiroiditi. *T Klin J Endocrin.*2004;2:45-48.
57. Erdoğan G. Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. Ankara:Nobel Tıp Kitapevleri;2005.s.214-274.
58. Yoshinari M, Okamura K, Tokuyama T et al. Clinical importance of reversibility in primary goitrous hypothyroidism. *Br Med J (Clin Res Ed).*1983;287(6394):720-2.
59. Hardisty CA, Naik DR, Munro DS et al. Pericardial effusion in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).*1980;13:349-354.
60. Keating FR, Parkin TW, Selby JB et al. Treatment of heart disease associated with myxedema. *Prog Cardiovasc Dis.*1961;3:364-381.

61. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G et al. Subclinical hypothyroidism and cardiac function. *Thyroid*.2002;12:505-510.
62. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL et al. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 2993-3001.
63. Kvetny J, Heldgaard PE, Bladbjerg EM et al. Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. *Clin Endocrinol*.2004;61:232-238.
64. Hak AE, Pols HA, Visser TJ et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med*.2000;132:270-278.
65. Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S et al. Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*.2004;89:3365-3370.
66. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM et al: The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol*.1995;43:55-68.
67. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA*.2006;295:1033-1041.
68. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M et al. Visfatin: A protein secreted by visceral fat that mimics the effect of insulin. *Science*.2005;307:426-430.
69. Pilz S, Mangge H, Obermayer-Pietsch B et al. Visfatin/pre-B-cell colony-enhancing factor: a protein with various suggested functions. *J Endocrinol Invest*.2007;30:138-44.
70. Zhong M, Tan HW, Gong HP et al. Increased serum visfatin in patients with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69(6):878-8432.

71. Özkaya M, Sahin M, Cakal E et al. Visfatin plasma concentrations in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism before and after control of thyroid function. *J Endocrinol Invest.*2009;32(5):435-439.
72. Chen MP, Chung FM, Chang DM et al. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.*2006;91:295-299.
73. Takebayashi K, Suetsugu M, Wakabayashi S et al. Association between plasma visfatin and vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes. *Metabolism.*2007;56:451.
74. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.*2001;86(5):1930-1935.
75. Zahorska-Markiewicz B, Olszanecka-Glinianowicz M et al. Serum concentration of visfatin in obese women. *Metabolism.*2007;56(8):1131-1134.
76. Liu SW, Qiao SB, Yuan JS et al. Association of plasma visfatin levels with inflammation, atherosclerosis and acute coronary syndromes (ACS) in humans. *Clin Endocrinol (Oxf).*2009;71(2):202-207.
77. Oki K, Yamane K, Kamei N et al. Circulating visfatin level is correlated with inflammation, but not with insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf).*2007;67(5):796-800.
78. Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A et al. Association of increased Visfatin/PBEF/NAMPT circulating concentrations and gene expression levels in peripheral blood cells with lipid metabolism and fatty liver in human morbid obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.*2010. [Epub ahead of print]
79. Wang P, van Greevenbroek MM, Bouwman FG et al. The circulating PBEF/NAMPT/visfatin level is associated with a beneficial blood lipid profile. *Pflugers Arch.*2007;454(6):971-976.
80. Caixàs A, Tirado R, Vendrell J. Plasma visfatin concentrations increase in both hyper and hypothyroid subjects after normalization of thyroid function and are

- not related to insulin resistance, anthropometric or inflammatory parameters. *Clin Endocrinol (Oxf)*.2009;71(5):733-738.
81. Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D et al. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med*.2008;148(11):832-45.
 82. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA*.2006;295:1033-1041.
 83. Hussein WI, Green R, Jacobsen DW et al. Normalization of hyperhomocysteinemia with L-thyroxine in hypothyroidism. *Ann Intern Med*.1999;131(5):348-51.
 84. Callard R, Gearing A. *The Cytokine Facts Book*. Orlando:Academic Pres;1994.
 85. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. *Cellular and Molecular Immunology*, 2nd ed.Philedalphia:Saunders;1994.
 86. Elgert KD. *Immunology: understanding the Immun System*.New York:WileyLiss,1996.
 87. Seymour GJ, Savage NW,Walsh LJ. *Immunology : An Introduction for the Health Scienses*. McGraw-Hill, 1996.
 88. De Maat MP, Pietersma A, Kofflard M et al. Association of plasma fibrinogen levels with coronary artery disease, smoking and inflammatory markers. *Atherosclerosis*.1996;121:185-191.
 89. Piconi L, Quagliario L, Da Ros R. Intermittent high glucose enhances ICAM-1, VCAM-1, E-selectin and interleukin-6 expression in human umbilical endothelial cellsin culture: the role of poly(ADP-ribose) polymerase. *J Thromb Haemost*.2004;2:1453-1459.
 90. Van Hall G, Steensberg A, Sacchetti M et al. IL-6 stimulates lipolysis and fat oxidation in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:3005-3010.
 91. Yudkin JS, Kumari M, Humphris SE et al. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease : is IL-6 the link? *Atherosclerosis*.2000;148:209-214.

92. Kerr R, Stirling D, Ludlam CA. Interleukin 6 and haemostasis. *Br J Haematol.* 2001;115:3-12.
93. The West of Scotland Coronary Prevention Study. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation.* 1998;97(15):1440-5.
94. Zulet Ma, Puchau B, Navarro C et al. Inflammatory biomarkers: The link between obesity and associated pathologies. *Nutr Hosp.*2007;22:511-527.
95. Fernández-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev.*2003;24(3):278-301.
96. Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.*2004; 89:447-452.
97. Papanas N, Papazoglou D, Papatheodorou K et al. Thyroxine replacement dose in patients with Hashimoto disease: a potential role for interleukin-6. *Cytokine.*2006;35(3-4):166-70.
98. Siemińska L, Wojciechowska C, Kos-Kudła B et al. Serum concentrations of leptin, adiponectin, and interleukin-6 in postmenopausal women with Hashimoto's thyroiditis. *Endokrynol Pol.*2010;61(1):112-6.
99. Barath P, Fishbein M. C, Cao J et al. Detection and localization of tumor necrosis factor in human atheroma. *Am J Cardiol.*1990;65:297–302.
100. Jovinge S, Nilson A, Rengstrom J. TNF- α activated smooth muscle cell migration in cultured and expressed in the balloon injured rat aorta. *Arterioscler-Thromb.* 1997; 17: 490- 497.
101. Ridker P. M, Rifai N, Pfeffer M et al. Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:2149– 2153.
102. Lee RT, Libby P. The unstable atheroma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*1997;17:1859-1867

103. Stears AJ, Byrne CD. Adipocyte Metabolism and The Metabolic Syndrome. *Diabetes, Obesity and Metabolism*.2001;3:129-142.
104. Warne JP. Tumour necrosis factor alpha: A key regulator of adipose tissue mass. *J Endocrinol*.2003;177:351-355.
105. Díez JJ, Hernanz A, Medina S et al. Serum concentrations of tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and soluble TNF-alpha receptor p55 in patients with hypothyroidism and hyperthyroidism before and after normalization of thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002; 57(4): 515-521.
106. Holvoet P, Stephen B, Russell P et al. The Metabolic Syndrome, Circulating Oxidized LDL, and Risk of Myocardial Infarction in Well-Functioning Elderly People in the Health, Aging, and Body Composition Cohort. *Diabetes*. 2004;53:1068-1073.
107. Weinbrenner T, Schroder H, Escurriol V et al. Circulating oxidized LDL is associated with increased waist circumference independent of body mass index in men and women. *Am J Clin Nutr*.2006;83:30-35.
108. Jialal I, Deveraj S. Low density lipoprotein oxidation, antioxidants and atherosclerosis. A clinical biochemistry perspective. *Clin Chem*.1996;42:498-506.
109. Mertens A, Holvoet P. Oxidized LDL and HDL: antagonists in atherothrombosis. *The FASEB Journal*.2001;15:2073-2084
110. Sjogren P, Basu S, Rosell M et al. Measures of oxidized low-density lipoprotein and oxidative stress are not related and not elevated in otherwise healthy men with the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*.2005;25:2580 – 2586.
111. Kita T, Kume N, Minami M et al. Role of oxidized LDL in atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2001; 947: 199-205.
112. Hulthe J, Fagerberg B. Circulating Oxidized LDL Is Associated With Subclinical Atherosclerosis Development and Inflammatory Cytokines (AIR Study). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(7):1162-7.

113. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA*.1995;274:1049-1057.
114. Woo KS, Chook P, Lolin YI et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for endothelial dysfunction in humans. *Circulation*. 1999;6:2542-2544.
115. Malinow MR, Dyell PB, Hess DL. Reduction of plasma homocystein level by breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary heart disease. *N Eng J Med*.1998;38:1009-15.
116. Rifai N, Warnick GR, Dominiczak MH. *Handbook of Lipoprotein Testing*. Washington: AACC Pres;2000.
117. Shah PK, Kaul S, Nilsson J. Exploiting the vascular protective effects of high-density lipoprotein and its apolipoproteins, An idea whose time for testing is coming, Part I. *Circulation*.2001;104:2376-2383
118. Shah PK, Kaul S, Nilsson J et al. Exploiting the vascular protective effects of high-density lipoprotein and its apolipoproteins, An idea whose time for testing is coming, Part II. *Circulation*.2001;104:2498-2503.
119. Wilson AM, Kimura E, Harada RK et al. β 2- Microglobulin as a biomarker in peripheral arterial disease. *Proteomic Profiling and Clinical Studies*. *Circulation*. 2007;116(12):1396-1403.
120. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U et al. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res*.2002;91:281.
121. Binder CJ, Chang MK, Shaw PX et al. Innate and acquired immunity in atherogenesis. *Nat Med*. 2002;8:1218.
122. Geng YJ, Libby P. Progression of atheroma: A struggle between death and procreation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*.2002;22(9):1370-80.
123. Littlewood TD, Bennett MR. Apoptotic cell death in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*.2003.14:469.

124. Arici M, Walls J. End stage renal disease, atherosclerosis and cardiovascular mortality: C-reactive protein the missing link? *Kidney Int.*2001;59:407-414
125. Oh J, Wunsch R, Turzer M et al. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation.*2002;106:100–105
126. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP et al. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation.*2000; 101:E16-22.
127. Kuller L, Borhani N, Furberg C et al. Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol.*1994;139:1164-79.
128. Pignoli P, Tremoli E, Poli A et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation.*1986;74:1399-406.
129. O'Leary DH, Pollak JF. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol.*2002;90:18-21.
130. Polak JF, O'Leary DH, et al., Sonographic evaluation of carotid artery atherosclerosis in the elderly: relationship of disease severity to stroke and transient ischemic attack. *Radiology.*1993;188:363-70.
131. Bernard S, Serusclat A, et al. Incremental predictive value of carotid ultrasonography in the assesment of coronary risk in a cohort of asymptomatic type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care.*2005;28:1158-1162.
132. Mitsuhashi N, Onuma T, et al. Coronary artery disease and carotid artery intima media thickness in japanese type 2 diabetic patients.*Diabetes Care.*2002;25: 1308-1312.
133. Chambless LE, Folsom AR, et al. Risk factors for progression of common carotid atherosclerosis: The Atherosclerosis risk in Communities Study,1987-1998. *Am J Epidemiol.*2002;155:38-47.

134. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*.1995;92:657–671.
135. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides AN, Dhanjil S, Griffin M, Belcaro G, Rumley A, Lowe GD. Carotid Plaque, Intima Media Thickness, Cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women. *Stroke*.1999;30:841- 50.
136. Hennerici M, Meairs S. Ultrasound imaging of early Atherosclerosis. Touboul PJ, Hennerici M ed. *Intima-Media Thickness*. Drugs and Stroke.2002;p.83- 89.
137. Barter PJ, Ballantyne CM, Carmena R et al. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty – person / ten – country panel. *J Intern Med*. 2006;259(3):247-58.
138. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*.1985;28 (7):412-419.
139. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*.2000;28;160(4): 526-34.
140. Rodondi N, Aujesky D, Vittinghoff E et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Am J Med*.2006;119(7):541-551.
141. 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;89(5): 2099-1063.
142. Ergin S. *Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri;2001.s.93-158.
143. Efstathiadou Z, Bitsis S, Milionis HJ et al. Lipid profile in subclinical hypothyroidism: is L-thyroxine substitution beneficial? *Eur J Endocrinol*. 2001;145(6):705-10.
144. Gustafson B. Adipose tissue, inflammation and atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*.2010;17(4): 332-41.

145. Dahl TB, Yndestad A, Skjelland M et al. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization. *Circulation*.2007;115(8):972
146. Berndt J, Kloting N. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans.*Diabetes*.2005;54:2.
147. Dogru T, Sonmez A, Tasci I et al. Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired tolerance. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;76(1):24-9.
148. Covas MI, Esquerda A, García-Rico A et al. Peripheral blood T-lymphocyte subsets in autoimmune thyroid disease. *J Investig Allergol Clin Immunol*.1992;2(3):131-135.
149. Tanigawa T, Kitamura A, Yamagishi K et al. Relationships of differential leukocyte and lymphocyte subpopulations with carotid atherosclerosis in elderly men. *J Clin Immunol*.2003;23(6):469-476.
150. Lindeman RD, Schade DS, LaRue A et al. Subclinical hypothyroidism in a biethnic, urban community. *J Am Geriatr*. 1999; 47: 703-709.
151. GURSOY A, OZDUMAN CIN M, KAMEL N et al. Which thyroid-stimulating hormone level should be sought in hypothyroid patients under L-thyroxine replacement therapy? *Int J Clin Pract*. 2006; 60(6): 655-9.

