



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**HASHİMOTO TİROİDİTLİ HASTALARDA SERUM
FETUİN-A VE OSTEOPROTEGERİN DÜZEYİ İLE
ATEROSKLEROZ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Hakan YÜCEL
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Suzan TABUR**

HAZİRAN- 2018

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**HASHİMOTO TİROİDİTLİ HASTALARDA SERUM
FETUİN-A VE OSTEOPROTEGERİN DÜZEYİ İLE
ATEROSKLEROZ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Hakan YÜCEL
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Suzan TABUR**

HAZİRAN- 2018

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tezin adı: Hashimoto Tiroiditi Hastalarında Serum Fetüin-A ve Osteoprotegerin Düzeyi ile Ateroskleroz Arasındaki İlişki

Dr. Hakan YÜCEL
04.06.2018

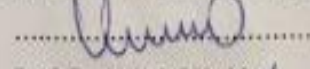
Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı



Prof. Dr. Yusuf Zeki ÇELEN

Tıp Fakültesi Dekanı

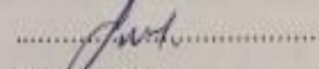
Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.



Prof. Dr. Vahap OKAN ✓

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak yeterli bulunmuştur.



Tez Danışmanı

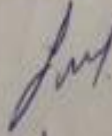
Doç. Dr. Suzan TABUR
Endokrinoloji ve Metabolizma BD.

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Mustafa ARAZ

- içinde

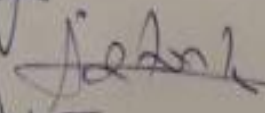
2. Doç. Dr. Suzan TABUR



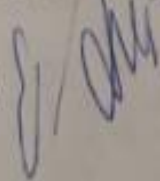
3. Doç. Dr. Mehmet Ali EREN



4. Doç. Dr. Zeynel Abidin ÖZTÜRK



5. Prof. Dr. Ersin AKARSU



I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgilerini, fikirlerini ve emeğini esirgemeyen değerli hocam İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mustafa ARAZ'a, ayrıca deneyimlerinden ve bilgilerinden yararlandığım tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görevli hocalarıma teşekkürü borç bilirim.

Gerek uzmanlık eğitimim, gerekse tez çalışmalarımın her aşamasında geniş bilgi birikimi, deneyimi, hoşgörüsü, sabrı ile desteğini benden esirgemeyen ve tüm yoğunluğuna rağmen çalışmam sırasında mutlaka bana zaman ayıran tez danışmanım sayın Doç. Dr. Suzan TABUR hocama en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Sıcak bir ortamı paylaştığım uzman ve asistan arkadaşlarıma, birlikte çalıştığım tüm sağlık personeli arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim ve tez çalışmam sırasında beni her zaman destekleyen bugünlere gelmeme vesile olan sevgili aileme, daima yanımda olan sevgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen eşim Emine Melis YÜCEL ve hayatımda en büyük mutluluk kaynağım biricik oğlum Mehmet'e sevgilerimi sunarım.

Dr. Hakan YÜCEL
Gaziantep-HAZİRAN 2018

II. İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZET.....	IV
ABSTRACT.....	VII
SİMGE VE KISALTMALAR.....	IX
TABLO LİSTESİ.....	X
ŞEKİL LİSTESİ.....	X
RESİM LİSTESİ.....	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tiroid Bezi	2
2.1.1. Tarihçe.....	2
2.1.2. Tiroid Bezi Anatomi ve Histolojisi	2
2.1.3. Tiroid Bezi Fizyolojisi.....	3
2.1.4. Tiroid Sekresyonun Regülasyonu.....	4
2.1.5 Tiroid Hormonlarının Etkileri.....	5
2.2. Tiroiditler.....	6
2.2.1. Akut Tiroidit.....	7
2.2.2. Subakut Tiroidit.....	7
2.2.3. Sessiz Tiroidit.....	7
2.2.4. Riedel Tiroidit.....	7
2.2.5. Graves Hastalığı.....	8
2.2.6. Hashimoto Tiroiditi.....	8
2.2.6.1. Semptom ve Bulgular.....	9
2.2.6.2. Laboratuvar.....	9
2.2.6.3. Tedavi.....	10
2.3. Ateroskleroz.....	10
2.3.1. Ateroskleroz Tanımı.....	10
2.3.2. Ateroskleroz Risk Faktörleri.....	11
2.4. Fetuin-a.....	12
2.5. Osteoprotegerin.....	12
2.6. VEGF.....	14

2.7. FGF-23.....	14
2.8. IL-6.....	15
2.9. Karotis İntima Media Kalınlığı.....	16
2.10. Brakial Arter Akım Dilatasyonu.....	18
3.MATERYAL ve METOD.....	20
3.1. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri.....	20
3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	20
3.3. Değerlendirme Sırasında Kullanılan Parametreler.....	20
3.4. Metod.....	20
3.4.1. Klinik ve Fizik Muayene.....	20
3.4.2. Kan Örneklerinin Alınması ve Hazırlanması.....	21
3.4.3. Biyokimyasal Parametrelerin Tayini.....	21
3.4.4. Tiroid Fonksiyon Testlerinin Tayini.....	21
3.4.5. Fetüin-a, Osteoprotegerin ve Diğer Markerların Tayini.....	21
3.4.6. Karotis İnterna Media Kalınlığı Ölçümü.....	22
3.4.7. Brakial Arter Akım Dilatasyonu Ölçümü.....	22
3.4.8. İstatistiksel Analiz.....	23
4. BULGULAR.....	23
4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Genel Özellikleri.....	25
4.2. Hasta ve Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması.....	25
5. TARTIŞMA.....	29
6. SONUÇ.....	34
7. KAYNAKLAR.....	35

III. ÖZET

HASHİMOTO TİROİDİTLİ HASTALARDA SERUM FETUİN-A VE OSTEOPROTEGERİN DÜZEYİ İLE ATEROSKLEROZ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Hakan YÜCEL

Uzmanlık tezi, İç Hastalıkları A.D

Tez danışmanı: Doç. Dr. Suzan TABUR

HAZİRAN 2018, 45 Sayfa

Giriş ve amaç: Hashimoto tiroiditi otoimmün tiroid hastalığıdır. Ateroskleroz, dünyada en sık görülen ölüm nedenidir ve ciddi morbiditeye neden olur. Aterosklerozda arterlerin subintima tabakasında lipidler, karbonhidratlar, fibröz doku, kalsiyum gibi maddelerin lokal birikimlerinin oluşturduğu patolojik bir durum söz konusudur. Hipotiroidi hastalarında LDL kolesterol absorpsiyonun artması, endotel disfonksiyonu, hiperkoagulabilite, diastolik hipertansiyon gibi klasik risk faktörlerinin ateroskleroz riskini arttırabileceği üzerinde durulmasına rağmen artmış riskin mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Son yıllarda, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar için yeni risk faktörleri tanımlanmaktadır. Bunlar; fetuin-A, osteoprotegerin (OPG), vasküler endotelial growht faktör (VEGF), fibroblast growht faktör-23 (FGF-23) ve interlökin-6 (IL-6) dır. Fetuin-A kardiyovasküler hastalık risk faktörü olarak kabul edilmeye aday bir glikoproteindir ve seviyesi kardiyovasküler hastalıklara zemin hazırlayan aterosklerozun noninvaziv belirteci olan karotis intima media kalınlığı (KİMK) ile de pozitif korelasyon göstermektedir. OPG, receptor activator nuclear factorkB (RANK), receptor activator nuclear factorkB ligandı (RANKL) ilişkisini bloke ederek osteoklast farklılaşmasını ve kemik rezorpsiyonunu önler. Çalışmalarda osteoklastik kemik rezorpsiyonunu önleyen osteoprotegerinin kemik kaybını azaltırken, arteriyel kalsifikasyonu da engellediği gösterilmiştir. VEGF anjiojenezde yani yeni kan damarları gelişiminde önem taşır, hipoksi-iskemiye sekonder ateroskleroz gelişiminin önüne geçer. FGF-23, aterosklerozis, arterial kalsifikasyon, damar sertliği ve sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkilendirilmiştir. FGF-23 direnci sonucu; damar endotel

hücrelerinin yüksek fosfata maruz kaldıklarında apoptozise uğrayıp, kemik dokusu benzeri hücrelere dönüşerek, damar duvarında anormal miktarda kalsifikasyona sebebiyet verir. IL-6'nın kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğunu destekleyen çalışmalar vardır. IL-6'nın yüksek düzeyleri, aterosklerotik plak gelişimi ve rüptürü üzerine olan etkilerinden bağımsız olarak, tromboza artmış yatkınlığa işaret etmektedir.

Biz bu çalışmamızda hashimoto tiroiditi tanılı hastalarda serum fetuin-A, OPG, VEGF, FGF-23, IL-6 düzey tesbiti ile KİMK, brakial arter dilatasyon ölçümü yaparak sağlıklı popülasyona göre ateroskleroz ile ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Kliniği'nde hashimoto tiroiditi tanısı almış 40 hasta ile yaş ve cinsiyet uyumlu 40 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Hashimoto tiroiditi tanısı bir endokrin uzmanı tarafından konuldu. Hashimoto tiroiditi hastalarının tanısı için hastaların anti-tiroglobulin (Anti-Tg) ve anti-tiroidperoksidaz (Anti-TPO) düzeylerine bakıldı. Çalışma için hasta ve/veya hasta yakınlarından ve kontrol grubunu oluşturan sağlıklılardan ve/veya yakınlarından bilgilendirilmiş onam formu alındı. Hastalardan ve sağlıklı kontrol grubundan 8 mL kan jelli serum tüplerine alındı. Alınan kan 4000 rpm de 10 dakika santrifüj edildikten sonra serum ayrılıp -80 °C' de saklandı. Serum örneklerinde fetuin-A, OPG, VEGF, FGF-23 ve IL-6 düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçüldü. Hasta ve kontrol grubunda ultrason eşliğinde karotis intima media kalınlığı (KİMK) ve brakial arter dilatasyonu (FMD) değerlendirilerek mevcut sonuçlarla korele olup olmadığı tesbit edildi.

Bulgular: Bu çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri benzerdi. Kontrol grubunun medyan yaşı 30.42 ± 9.6 hasta grubunun medyan yaşı ise 31.85 ± 7.13 saptandı. Her iki grupta da 10 erkek 30 kadın çalışmaya dahil edildi. Hasta ve kontrol gruplarında FMD-sonra ölçümleri FMD-önce ölçümlerine göre anlamlı derecede yüksek olup bu fark kontrol grubunda daha belirgindi ($p=0,001, p=0,001$). KİMK, hashimoto hastalarında kontrol grubuna göre daha fazla saptandı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,033$). Fetuin-A ($p=0,37$), OPG ($p=0,33$), FGF-23 ($p=0,35$), IL-6 ($p=0,69$) düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. VEGF istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,024$).

Sonuç: Hashimoto hastalarında; fetuin-A, osteoprotegerin, FGF-23 ve interleokin-6 düzeylerini sağlıklı popülasyona göre farklı bulamadık. Hasta grubunda FMD değışikliğın kontrol grubuna göre daha az olması ve KİMK hasta grupta daha fazla olması, hashimoto hastalarında ateroskleroza desteklemektedir. Dolayısıyla ölçümü yapılmış olan bu parametreleri ateroskleroz ile ilişkilendirmek mümkün olsa da elimizdeki veriler halen yeterli değildir ve daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Hashimoto tiroiditi, Ateroskleroz, Fetuin-a, Osteoprotegerin



III. ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM FETUIN-A AND OSTEOPROTEGERINE LEVELS AND ATHEROSCLEROSIS IN PATIENT WITH HASHIMOTO THYROIDITIS

Hakan YÜCEL, M.D.

Specialization thesis, Department of Internal Medicine

Thesis Advisor: Assoc. Prof. Dr. Suzan TABUR

JUNE 2018, 45 pages

Background and aim: Hashimoto thyroiditis is an autoimmune thyroid disease. Atherosclerosis is the most common cause of death in the world and causes severe morbidity. Atherosclerosis is a pathological condition characterized by local accumulation of substances such as lipids, carbohydrates, fibrous tissue and calcium in the subintima layer of arteries. It is thought that classical risk factors such as increased LDL cholesterol absorption, endothelial dysfunction, hypercoagulability, diastolic hypertension may increase the risk of atherosclerosis in hypothyroid patients on the other hand, the mechanism of the increase in risk has not been fully understood yet. In recent years new risk factors for atherosclerotic cardiovascular diseases have been identified. These new risk factors are; fetuin-a, Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Fibroblast Growth Factor-23 (FGF-23) and interleukin-6 (IL-6). Fetuin-A is a candidate glycoprotein to be considered a cardiovascular disease risk factor and its level positively correlated with carotid intima media thickness (CIMT) which is noninvasive marker of atherosclerosis. Osteoprotegerin inhibits osteoclast differentiation and bone resorption by blocking the RANK RANKL relationship. Studies have shown that osteoprotegerin, which prevents osteoclastic bone resorption, reduces bone loss while preventing arterial calcification. VEGF is important in the angiogenesis process and it prevents the development of atherosclerosis secondary to hypoxia-ischemia. FGF-23 has been associated with atherosclerosis, arterial calcification, vascular stiffness, and left ventricular hypertrophy. In the case of FGF resistance, the vascular endothelial cells undergo apoptosis when exposed to high phosphates and turn into bone-like cells. This causes an abnormal amount of calcification in the vascular wall. There are studies supporting that IL-6 is associated with cardiovascular events. High levels of IL-6

indicate increased susceptibility to thrombosis, independent of its effects on atherosclerotic plaque development and rupture.

In present study, we aimed to determine the relation of Hashimoto Thyroiditis with atherosclerosis by measuring serum fetuin-A, osteoprotegerin, VEGF, FGF-23, IL-6 levels, CIMT and brachial artery dilatation in patients with or without hashimoto thyroiditis

Materials and Methods: Forty patients who were diagnosed with hashimoto thyroiditis at Gaziantep University Medical Faculty Internal Medicine Clinic and age- and sex-matched 40 healthy volunteers were included in the study. Hashimoto's thyroiditis diagnoses were made by an endocrinologist. Anti-thyroglobulin (Anti-Tg) and anti-thyroid peroxidase (Anti-TPO) levels were evaluated for the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis. Informed consent form was obtained from all participants and/or their relatives. 8 mL of blood was drawn from the patients and the healthy control group and placed into the gel serum tubes. The blood was centrifuged at 4000 rpm for 10 minutes, then the serum was separated and stored at -80 °C. In serum samples fetuin-A, osteoprotegerine, VEGF, FGF-23 and IL-6 levels were measured by ELISA. In the patient and control group, carotid intima media thickness (CIMT) and brachial artery dilatation (FMD) were evaluated with ultrasound guidance and it was determined whether there was a correlation with the present results.

Findings: The demographic characteristics of the patients and control group were similar. The median age of the control group was 30.42 ± 9.6 and patient group was 31.85 ± 7.13 . In both groups 10 males and 30 females were present. FMD-after measurements were significantly higher in patients and control groups than FMD-before measurements and it was more pronounced in the control group ($p=0,001$, $p=0,001$). CIMT was statistically significantly higher in Hashimoto patient than control group ($p=0,033$). There was no statistically significant difference between the patient and control groups in terms of the levels of fetuin- α ($p = 0,37$), osteoprotegerine ($p = 0,33$), FGF-23 ($p = 0,35$) and IL-6 ($p=0,69$). VEGF was statistically significant difference ($p=0,024$).

Results: Fetuin-a, osteoprotegerine, FGF-23 and interleukin-6 levels in Hashimoto patients were not different from healthy populations. FMD response values in the patient group were lower than in the control group, CİMK was higher in hashimoto than control group ,this supports atherosclerosis in hashimoto patients. Therefore, although it is not possible to correlate these measured parameters with atherosclerosis, the available data are still not sufficient and there is a need for larger studies.

Keywords: Hashimoto's thyroiditis, Atherosclerosis, Fetuin-a, Osteoprotegerine.

V. SİMGE VE KISALTMALAR

AMI:	Akut myokard enfarktüs
Anti-Tg :	Anti-tiroglobulin
Anti-TPO:	Anti-tiroidperoksidaz
BMH:	Bazal metabolizma hızı artışı
FGF-23:	Fibroblast Growth Faktör-23
FMD:	Akım Aracılı Dilatasyon
FSH:	Foliküler Uyarıcı Hormon
HCG:	Koryonik Gonadotropin
HDL:	Yüksek dansiteli lipoprotein
IL-6:	İnterlökin-6
KAH:	Koroner arter hastalığı
KBH:	Kronik Böbrek Hastalığı
KİMK:	Karotis İntima Media Kalınlığı
LDL:	Düşük dansiteli lipoprotein
LH:	Lüteinleştirici Hormon
MPV:	Ortalama trombosit hacmi
OPG:	Osteoprotegerin
RAIU:	Radyoaktif iyot uptake
RANK	Receptor activator nuclear factorκB
RANKL:	Receptor activator nuclear factorκB ligandı
T3	Triiyoditironin

T4	L-Tiroksin
TBAb	Tiroid Blokan Antikorlar
TG	Trigliserid
TGF-β	Transforming growth factor- beta
TNF-α	Tümör nekrozis faktör
TRH	Tirotropin releasing Hormon
TSAb	Tiroid Stimulan Antikorlar
TSH	Tiroid Uyarıcı Hormon
USG	Ultrasonografi
VEGF	Vasküler Endotelial Growht Faktör
VKİ	Vücut kitle indeksi

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Aterosklerozun belirlenmiş risk faktörleri.....	11
Tablo 2: FMD ölçümünü etkileyen faktörler.....	19
Tablo 3: Tiroid hormon tetkikleri ve normal referans aralıkları.....	21
Tablo 4: Genel tanımlayıcı istatistikler.....	24
Tablo 5: Hasta ve kontrol grubu cinsiyet karşılaştırması.....	24
Tablo 6: İki grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırılması.....	25
Tablo 7: Bağımlı ölçümlerde karşılaştırmalar.....	26

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Hasta ve Kontrol gruplarının Anti-TPO, Anti-Tg karşılaştırması.....	26
Şekil 2: Kontrol grubunda FMD önce ve sonrası	27
Şekil 3: Hasta grubunda FMD önce ve sonrası.....	27
Şekil 4 : Hasta ve kontrol grupları arasında KİMK karşılaştırılması.....	28
Şekil 5 : Hasta ve kontrol grupları arasında VEGF karşılaştırılması.....	28

VIII. RESİM LİSTESİ

Resim 1: Tiroid bezi anatomisi.....	3
Resim 2: Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid eksenini	5
Resim 3: Ateroskleroz gelişimi.....	11
Resim 4: RANK/RAKL ve OPG'nin Kemik Hücreleri Üzerine Etkisi.....	13
Resim 5: Normal KİMK ve artmış KİMK.....	17



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hashimoto tiroiditi tiroid bezinde yaygın lenfositler infiltrasyonunun olduğu bir otoimmün tiroid hastalığıdır (1). Populasyonda %2'lik oran ile yaygın olarak görülen bir hastalık olan Hashimoto tiroiditinin sıklığı giderek artmaktadır. Olguların yaklaşık %95 i kadın olup, kadınlarda erkeklere kıyasla 8-10 kat daha sık görülmektedir (2).

Ateroskleroz,dünyada en sık görülen ölüm nedenidir ve ciddi morbiditeye neden olur (3). Aterosklerozda arterlerin subintima tabakasında lipidler, karbonhidratlar, fibröz doku, kalsiyum gibi maddelerin lokal birikimlerinin oluşturduğu patolojik bir durum söz konusudur (4,5). Aterosklerozun hastalık süreci primer olarak arter duvarının intima tabakasına sınırlıdır. Bu tabaka lipidler ve inflamatuvar hücreler tarafından infiltre olur ve değişik derecelerde fibrozis gelişir. Arteriyel tamir sürecinin hemen hemen tamamen intima tabakası içinde gelişmesinin nedeni bilinmemektedir (6).

Hashimoto hastalarında LDL kolesterol absorpsiyonun artması,endotel disfonksiyonu hiperkoagulabilite, diastolik hipertansiyon gibi klasik risk faktörlerinin ateroskleroz riskini arttırabileceği üzerinde durulmasına rağmen artmış riskin mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır Son yıllarda, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar için yeni risk faktörleri tanımlanmaktadır. Bunlar;fetuin-a, osteoprotegerin, VEGF, FGF-23 ve İL-6 dır.Fetuin-A kardiyovasküler hastalık risk faktörü olarak kabul edilmeye aday bir glikoproteindir ve seviyesi kardiyovasküler hastalıklara zemin hazırlayan aterosklerozun noninvaziv belirteci KİMK ile de pozitif korelasyon göstermektedir (7). Osteoprotegerin, RANK RANKL ilişkisini bloke ederek osteoklast farklılaşmasını ve kemik rezorpsiyonunu önler. Çalışmalarda osteoklastik kemik rezorpsiyonunu önleyen osteoprotegerinin kemik kaybını azaltırken, arteriyel kalsifikasyonu da engellediği gösterilmiştir (8). VEGF büyüme faktörlerinden biri olup vazodilatasyon, vasküler permeabilite ve endotel hücre proliferasyonunda görev alır.Bu etkiler, vasküler endotelial growth faktörün anjiojenezde yani yeni kan damarları gelişiminde önem taşır, hipoksi-iskemiye sekonder ateroskleroz gelişiminin önüne geçer (9). FGF-23, aterosklerozis, arterial kalsifikasyon, damar sertliği ve sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkilendirilmiştir. FGF direnci sonucu damar endotel hücrelerinin yüksek fosfata maruz kaldıklarında apoptozise uğrayıp, kemik dokusu benzeri hücrelere

dönüşerek, damar duvarında anormal miktarda kalsifikasyona sebebiyet verdikleri saptanmıştır (10). IL-6'nın kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğunu destekleyen çalışmalar vardır. Yapılan bir çalışmada IL-6' nın kararsız anjina pektorisli hastalarda artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. IL-6' nın yüksek düzeyleri, aterosklerotik plak gelişimi ve rüptürü üzerine olan etkilerinden bağımsız olarak, tromboza artmış yatkınlığa işaret etmektedir (11).

Biz bu çalışmamızda hashimoto tiroiditli hastalarda serum fetüin-A, osteoprotegerin, VEGF, FGF-23, İL-6 düzey tesbiti ile KİMK, FMD ölçümü yaparak sağlıklı popülasyona göre ateroskleroz ile ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezi

2.1.1. Tarihçe

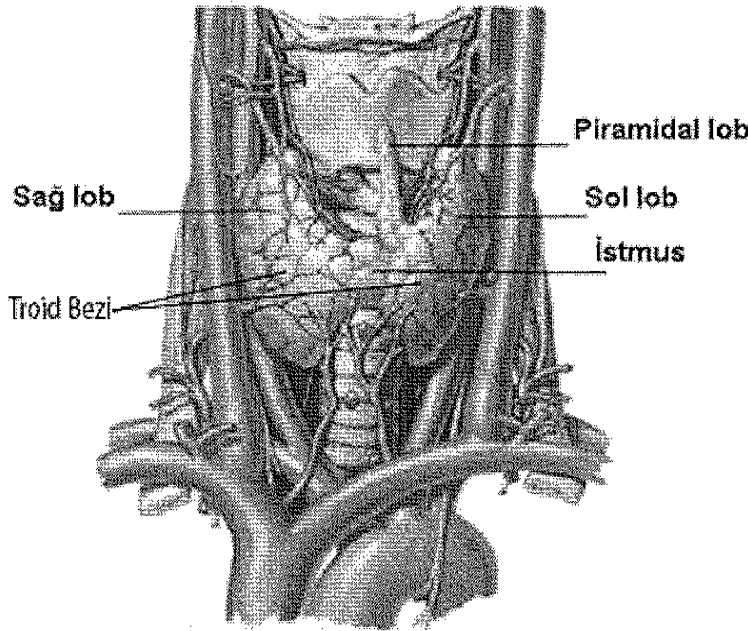
Tiroid bezinin büyümesi yani guatr, M.Ö 2700 yılından itibaren bilinmekte olup, tiroid bezinin fark edilmesi Rönesans döneminde olmuştur.1619 yılında Hieronymus Fabricius Aquapendente guatrın tiroid bezinin büyümesi sonucu oluştuğunu söylemiştir. Tiroid ismini ise ilk olarak Thomas Wharton kullanmıştır (12).

2.1.2. Tiroid Bezi Anatomi ve Histolojisi

Tiroid bezi, boynun ön tarafında, trakeanın hemen önünde yer alan vücuttaki en büyük endokrin organ olup erişkin bireylerde yaklaşık 15-25 gramdır ve fibröz bağ dokusu ile sarılmıştır. Fibröz doku bantları ile parankim, düzensiz lobüllere ayrılmıştır. Her lobül 20-40 folikülden oluşmaktadır. Geniş granüler asidofilik sitoplazmaya sahip olan folikül hücreleri, Hürthle hücreleri, Askanazy's hücreleri, onkositler yada oksifilik hücreler olarak adlandırılır (13). Foliküllerin içinde, içeriğinin %75'inden fazlasını tiroglobülinin oluşturduğu proteinöz kolloid vardır ve bunun etrafını tek katlı epitelyum kaplar. Tiroglobülin, hormonu sentezleyen ve depolayan epitelyum tarafından üretilir (14).

Tiroid bezi kelebek şeklinde bir görünüme sahip olup sağ lob, sol lob, isthmus ve piramidal lob olmak üzere 4 bölümden oluşur. Lobların boyutları uzunluk x genişlik

x derinlik olarak 45x18x15 mm, isthmus ise 20x5x5 mm civarındadır. Piramidal lob insanların yaklaşık %50'sinde görülür (13).



Resim 1. Tiroid bezi anatomisi.

2.1.3. Tiroid Bezi Fizyolojisi

Tiroid bezi, triiyodotironin(t3), tiroksin(t4) ve kalsitonin olmak üzere üç hormon salgılar. Bu hormonların sentezi ve sekresyonu belirli aşamalardan geçerek gerçekleşir. İyot tutulması tiroid hormon sentezinde kritik olan birinci aşamadır. Tiroid hücreleri iyodu plazmadan aktif transport yoluyla alır. İyot tutulumu tiroid folliküler hücrelerinin bazolateral membranında eksprese olan Na^+/I symporter aracılığıyla olur. Tiroid içine giren iyot, tiroid peroksidaz enzimi aracılığıyla öncelikle oksidasyona uğrar ve folikül hücrelerinde sentezlenen glikoprotein yapısında bir molekül olan tiroglobülinin üzerinde tirozil rezidülerine bağlanır. Bu şekilde oluşan monoiyodotirozin (MİT) ve diiyodotirozin (DİT) hormonal yönden aktif değildir. İyodotirozin molekülleri oksidatif olarak "coupling"e uğrarlar ve hormonal yönden aktif olan iyodotirozinler oluşur. Bunların başlıcaları T3 ve T4'tür (13).

T4, iki diiyodotirozin (DIT) molekülünün birleşmesi ile oluşmaktadır. Tiroglobulindeki iyodinin yaklaşık % 30-40'ı T4 üzerindedir. Serumda ise proteinlere bağlı iyodinin %90'ı T4'e aittir. T4 hormonunun tamamı tiroidde yapılır. Serum normal değeri ortalama 7,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ olup, yarı ömrü yedi gündür. T4'ün çok az bir kısmı % 0,03

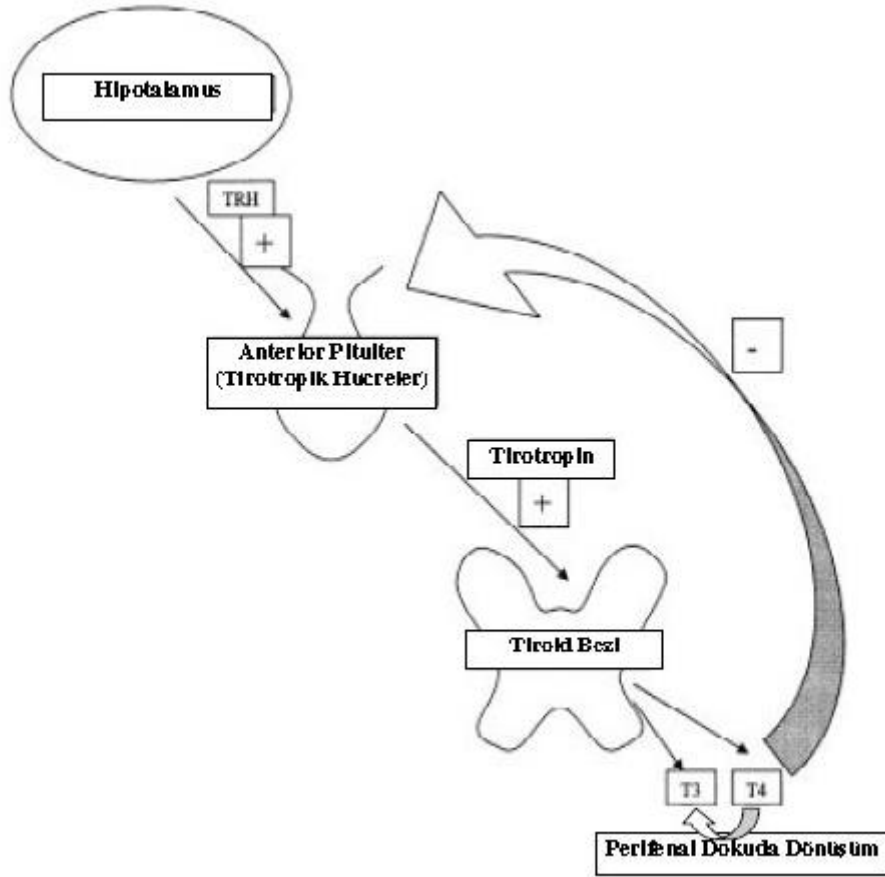
gibi serumda serbest halde bulunur (15).

T3, monoiyodotirozin ve diiyodotirozin molekülünün birleşmesiyle oluşur. Serum total T3 düzeyi 110-180 ng/dl olup, total T3'ün yaklaşık % 0,3'ü serbest halde bulunur. Dolaşımdaki T3'ün % 20'si tiroid bezinden salınırken; %80'i periferik dokularda T4'den 5' iyodinaz enzimi aracılığıyla oluşur. T3'ün yarı ömrü bir gündür. T3'ün tiroid hormon reseptörlerine olan afinitesi T4 ten 4-10 kat daha fazladır ve tiroid hormonlarının aktivitesinin büyük kısmı T3'ün hücrel etkileri sonucu oluşur (16,17).

2.1.4. Tiroid Sekresyonunun Regülasyonu

Tiroid hormonu sentezi, salınımı ve bütün aşamalarında hipotalamustan (supraoptik ve supraventriküler çekirdekten) sentezlenen tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) ve hipofizden salınan tiroid uyarıcı hormonun (TSH) etkisi ile olur. Tiroid hücreleri G protein bağımlı reseptör ailesine ait TSH reseptörlerini (TSHR) eksprese ederler. TRH ve TSH dolaşımdaki T3 ve T4'ün feedback etkisiyle pulsatil olarak salınır. TSHR'lerine ayrıca Tiroid Stimulan Antikorlar (TSAb), Tiroid Blokan Antikorlar (TBAb) ve nötral antikorlar bağlanır. Ayrıca lüteinleştirici hormon (LH), folliküler uyarıcı hormon (FSH) ve koryonik gonadotropin (hCG) yapı benzerliği sebebiyle TSHR'yi aktive edebilir. hCG uyarısı erken gebelik döneminde fizyolojik hipertiroidi oluşumunu açıklar. Osteoklastlarda, fibroblastlarda, retroorbital adipositlerde de TSHR bulunur. Daha önce bahsedildiği üzere belli aktive edici veya inhibe edici mutasyonlar, somatik veya germline, membran kısmı veya intrasellüler kısımlarda oluşursa diffüz veya nodüler hiperfonksiyon veya konjenital hipofonksiyona neden olabilir (18).

Tiroid hormonları ile adenohipofiz kaynaklı TSH ve hipotalamus kaynaklı TRH arasında negatif feedback ilişkisi mevcuttur (Şekil:1). Ancak bu mekanizma sT3 ile TRH ve TSH arasında işler. sT3, prepro-TRH geninin transkripsiyonunu ve böylece TRH'nun hipotalamusdaki sentez ve sekresyonunu önler. Diğer taraftan T3, TSH yapımı üzerine de inhibitör etkilidir. Öyleyse hipofizde TSH'yı baskılayan T3'ün yarısı, hipofizdeki T4'ün T3'e dönüşümünden, diğer yarısı ise dolaşımdan gelir (19).



Resim 2: Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid eksen

2.1.5. Tiroid Hormonlarının Etkileri

Tiroid hormonları oksijen tüketimi ve ısı üretimini artırır. sT4 ise TSH salgılamasını inhibe etmesinden ötürü, adenohipofizin oksijen tüketimini azaltır. Hipotiroidizmde, zihinsel etkinlik yavaştır. Yüksek dozlarda zihinsel etkinlikte artış, irritabilite ve huzursuzluğa yol açar. Ayrıca tiroid hormonları, özellikle serebral korteks ve bazal ganglionlar olmak üzere beyin gelişimine ve kohlea üzerine önemli etkiye sahiptir. Yetersizliği zeka geriliği, motor katılık ve sağır-dilsizliğe neden olur (20).

Tiroid hormonları, kalpte ve olasılıkla bazı başka dokularda β -adrenerjik reseptörlerin sayı ve afinitesini artırdığı için tiroid hormonlarının kalpteki etkileri β adrenerjik uyarıma benzer. Bu sebeple propranolol ve diğer β -blokörler tirotoksikozun ve tiroid fırtınası denen ağır hipertiroidizm tedavisinde kullanılır. Tiroid hormonları, kalbin katekolaminlerin kronotropik ve inotropik etkilerine duyarlılığını artırır (20).

Bazal metabolizma hızı artışı (BMH) sonucu oksijen tüketimi ve karbondioksit üretimi artar. Bunların sonucunda solunum frekansı ve derinliği artar. Gastrointestinal motiliteyi artırır ve sonuçta hipertiroidi ishale neden olur. Hipotiroidide ise motilite azalır ve konstipasyon olur (20).

Tiroid hormonları karbonhidrat metabolizmasını her aşamada stimüle eder. Sindirim kanalından karbonhidrat emilim hızını artırır. Glikoliz ve glikojenolizi artırır. Glikozun hücreler tarafından kullanımını artırır. İnsülin düzeyinin artışına yol açar. Tiroid hormonları yağ dokusunu mobilize ederek kanda serbest yağ asitlerinin artışına neden olur. Aynı zamanda serbest yağ asitlerinin hücreler tarafından kullanılmasını sağlar. Karaciğerde düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptör sayısını artırarak kanda kolesterol seviyesinin azalmasına sebep olur (21).

Hipotiroidi durumunda büyüme önemli ölçüde geri kalır. Hipertiroidide ise aşırı iskelet büyümesi ve boy uzaması olur. Büyüme sırasında epifizler erken yaşta kapandığı için erişkin dönemde boy kısa kalabilir. Tiroid hormonları postnatal dönemin ilk birkaç yılında beynin büyüme ve gelişmesinde önemli rol oynar. Tiroid hormonlarının büyümeyi artıran etkisi protein sentezini artırmasına bağlıdır. Tersine olarak tiroid hormonlarının aşırı miktarı, protein sentezinden daha hızlı protein yıkımına yol açmaktadır (21).

2.2. Tiroiditler

Tiroiditler, tiroid bezinin inflamasyonu ile seyreden ve folikül hücrelerinin hasarına sebep olan bir grup hastalık olarak tanımlanmaktadır. Folikül yıkımı karakteristik özellikleridir. Tiroiditler 6 gruba ayrılır (22).

- a) Akut tiroidit
- b) Subakut tiroidit (de Quervain tiroiditi)
- c) Sessiz (postpartum) tiroidit
- d) Riedel tiroiditi
- e) Graves
- f) Kronik tiroidit (hashimoto)

2.2.1. Akut Tiroidit

Akut süpüratif tiroidit olarak da bilinen bu hastalık; tiroid bezinde streptokok, stafilokok ve pnömokoklara bağlı apse oluşmasıdır. Ateş, lokalize şişlik, ağrı yutma ve konuşma güçlüğü mevcuttur. Tiroid otoantikorları negatif beklenir. Klinik olarak ötiroidi beklenir ancak apse formasyonu oluşturduğunda hayati tehlike oluşturabilecek kadar ciddi bir enfeksiyondur. Drenaj ve antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır (23).

2.2.2. Subakut Tiroidit

De Quervain hastalığı olarak da bilinir. 20-50 yaş arası genelde kadınlarda görülür ve üst solunum enfeksiyonundan iki hafta sonra boğazda çeneye ve kulağa vuran dokunmakla gelişen ağrı mevcuttur. Virüsler hastalığın etiolojisinde rol alır. Tiroid otoantikorları negatif beklenir. Histopatolojik olarak tiroid parankiminde mononükleer dev hücreler vardır. Bezde follikül harabiyetine bağlı tirotoksikoz tablosu mevcuttur. Hastalık tirotoksikoz evresinden sonra hipotiroidik evre ile üç ayda komplikasyon olmadan iyileşir. Hastalığın dönemine göre antitiroid ilaçlar, ağrı kesiciler, beta bloker ve hormon replasman tedavileri verilir (24).

2.2.3. Sessiz Tiroidit

Tiroid antikorlarının yüksekliği ile seyreden otoimmün bir hastalıktır. Ağrısız veya lenfositik tiroidit de denir Tiroid dokusunun harabiyeti söz konusudur. Sedimentasyon yüksekliği görülmez. Üst solunum yolu enfeksiyonu hikayesi yoktur. Hastada tirotoksikoz semptomları olsa da iki ayda komplikasyon bırakmadan iyileşir. Folliküler harabiyetin olduğu evrede anti-tiroid ilaçlar, beta blokerler, iyileşme evresinde ise hormon replasman tedavisi uygulanır. Hastaların bir kısmında tekrarlayabilir. Tekrarlayan ataklar durumunda kalıcı hipotiroidi gelişebilir (24,25). Postpartum tiroidit sessiz tiroiditin bir formu olarak kabul edilir. Doğumdan sonraki bir yılda görülür. Postpartum tiroiditte kalıcı hipotiroidi riski (%23-33) daha yüksektir (25).

2.2.4. Riedel Tiroiditi

Riedel struma, fibröz tiroidit ve invaziv tiroidit olarakta bilinir. Kadınlarda ve ileri yaşlarda daha sıktır. Taş kıvamında sert tiroid kitlesi sebebiyle anaplastik tiroid karsinomu ile karışır (26).

2.2.5. Graves Hastalığı

Graves Hastalığı çeşitli genetik ve çevresel faktörler sonucu oluşan, tiroid follikül hücrelerindeki TSH reseptörlerine karşı tiroidi uyaran antikor ve immunglobülinlerin olduğu bir otoimmün hastalıktır. Diffüz toksik guatr olarak bilinir. Tiroid follikül hücrelerindeki reseptörlere karşı gelişen stimulan antikorların reseptöre bağlanmasıyla başlayan uyarı aşırı hormon yapımı ile sonuçlanır. Kadınlarda erkeklere göre 6 kat daha fazla görülür. Graves Hastalığı her yaşta görülebilirse de daha sık genç erişkinlerde ortaya çıkar .Tek başına yada birlikte olabilen guatr, tirotoksikoz ve egzoftalmus Graves hastalığının klasik triadıdır. Genelde diffüz, büyük ve düzgün bir guatr vardır. Tedavisi anti tiroid ilaçlar, beta bloker, radyoaktif iyot ve cerrahiden oluşur (27,28).

2.2.6. Hashimoto Tiroiditi

1912 yılında Hakuru Hashimoto tarafından ilk defa tiroid bezinin yıkımı olarak tanımlanan hashimoto hastalığı, kronik lenfositik tiroidit olarak da bilinir. Toplumda görülen hipotiroidinin en sık nedeni olup, bu oran %2'den fazladır Hastalık en sık orta yaşlarda olmak üzere her yaş grubunda görülebilir. Hastalığın kadınlarda görülme sıklığı erkeklerden 5-8 kat daha fazladır (29,30).

Tiroid bezinin spesifik T lenfositler tarafından infiltre edilmesi, anti-TPO ve Anti-Tg antikorların oluşması spesifiktir. Bu tablo follikül yapısının kronik inflamatuvar sürecin yıkılması sonucu gelişen fibrozis ile sonuçlanır (31).

Hashimoto hastalığı dört klinik evrede sınıflandırılabilir. Erken dönemde hastalar ötiroidtir ve otoantikorları pozitifdir. İkinci dönemde hastalık subklinik hipotiroidi ve otoantikorlar mevcuttur. Hastalık ilerledikçe tiroid sertleşir ve diffüz guatr izlenir, bu dönemde tirotoksikoz, ötiroidi veya hipotiroidi gözlenebilir. Dördüncü dönemde ise hipotiroidi ile birlikte atrofik tiroidit ortaya çıkar. Bu evrede tiroid folliküllerinin yerini fibrotik dokular alır (31).

2.2.6.1. Semptom ve Bulgular

Hashimoto hastalığında hastalar hipotiroidi semptomları ve tiroid bezinin büyümesi ile karşımıza gelir (32). Hastalarda anti-TPO ve anti-Tg pozitifdir. Sıklıkla subklinik hipotiroidi denilen TSH yüksekliği ve normal sınırlarda serum T4 düzeyi ile kliniği başvururlar. Tiroid bezi genelde diffüz büyük ve ağrısızdır. Eğer bez ağırlı ise diğer tiroiditler ve lenfoma açısından ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmalıdır. Hashimoto tiroiditi kanda diğer otoantikorların da bulunduğu, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozis, primer bilier siroz, kronik hepatit, pernisiyöz anemi, sjögren hastalığı ve diabetes mellitus gibi bir grup otoimmün hastalıkla birlikte görülebilir (33).

Klinik olarak hastalar hipotiroidi ve ötiroid durumla birlikte nadiren de olsa hashitoksikoz adı verilen tiroid bezindeki folliküler yıkımın arttığı ve takiben hipotiroidinin geliştiği tirotoksikoz tablosuna da girebilirler (34). Hipotiroidizmin bulguları hastalığın evresine göre değişir. İlk dönemde halsizlik, konstipasyon, bradikardi, soğuk intoleransı, kaslarda sertlik hissi ve kas krampları, depresyon, saç dökülmeleri, düzensiz menstrüasyon, infertilite, libido azalması, apati, hafıza zayıflığı, ve kilo alımı gibi nonspesifik semptomlar görülebilir. Cilt ve saçlarda kuruluk, saçlarda incelme ve dökülme ortaya çıkabilir. İtme ve vokal kordlarda ödem nedeniyle ses değişikliği, boğuk ses gelişebilir. Dilde büyüme ve bunun sonucunda obstrüktif uyku apnesi gelişebilir. Miksödem tablosu fonksiyonel tiroid rezervi iyice azalmış, uzun süre tedavisiz kalmış hastalarda ortaya çıkar. Hasta solgun, hipokinetik ve depresedir. Artralji, myopati, karpal tünel sendromu gibi tuzak nöropatiler, ensefalopati ataksi ve hiporefleksi oluşabilir (32). Büyümüş dil, kalın ses tonu, mimiksiz bir yüz ifadesi ve periorbital ödem izlenebilir. Deri soğuk ve kalınlaşmıştır. Batında asit, plevral ve perikardiyal alanda ödem gelişebilir (33).

2.2.6.2. Laboratuvar

Hashimoto tiroiditi düşünülen hastalarda öncelikle yapılması gereken tetkikler, tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikorlarıdır. Bu hastaların %50-75'i tanı anında ötiroiddir. %22-50' sinde subklinik hipotiroidi, %5 hastada ise aşikar hipotiroidi görülebilir. Daha az oranda ise hipertiroidizm saptanabilir. Hastalığın ilerleyen dönemlerde azalan hormon yapımını kompanse etmek için TSH yükselir, radyoaktif iyot uptake (RAIU) ve serum T4 düşer. Normal serum T3 ve T4 seviyesi ile beraber

TSH'nin armış olması subklinik hipotiroidi olarak değerlendirilir. Sonraki evrelerde serum T3 ve T4 düşük, TSH'nin yüksek olduğu aşık hipotiroidi gelişebilir (34).

Hashimoto tiroiditli hastalarda anti-TPO antikorı %80-99, anti-Tg antikorı ise %35-60 olguda pozitif olarak bildirilmektedir. Anti-Tg pozitif hastaların hemen hemen tamamında anti-TPO pozitif iken anti-TPO pozitif vakaların yalnızca %65'inde anti-Tg pozitif bulunmuştur. Tiroid otoantikorları normal popülasyonda %8-9 oranında pozitif bulunabilir (35). Yüksek titrede pozitiflik tespit edilen hastalarda hipotiroidizm insidansı daha yüksektir. Antikor seviyeleri dalgalanma göstermekle birlikte her zaman yüksek kalır ancak bez tamamen atrofiye uğrarsa antikor seviyesinde ciddi düşüş olur (34).

2.2.6.3. Tedavi

Kalıcı hastalığı olanlarda tiroid hormon replasman tedavisi hayat boyu devam eder. Tedavide levotiroksin kullanılmalıdır. Ortalama doz 1,6 µg/kg olmakla beraber, kişiden kişiye uygun dozlar değişmektedir. Tedaviye başlama dozu, hastanın yaşı, hastalığın süresi, hastalığın ciddiyetine ve birlikte bulunan diğer hastalıklara göre değişir. Kardiyovasküler riski yüksek olan kişilerde 12,5 µg/gün düşük dozda başlayıp, 4-6 haftalık dönemler ile doz ayarlaması yapılarak hedeflenen TSH düzeyine ulaşılmalıdır.

Levotiroksin replasman tedavisinde TSH hedefi:

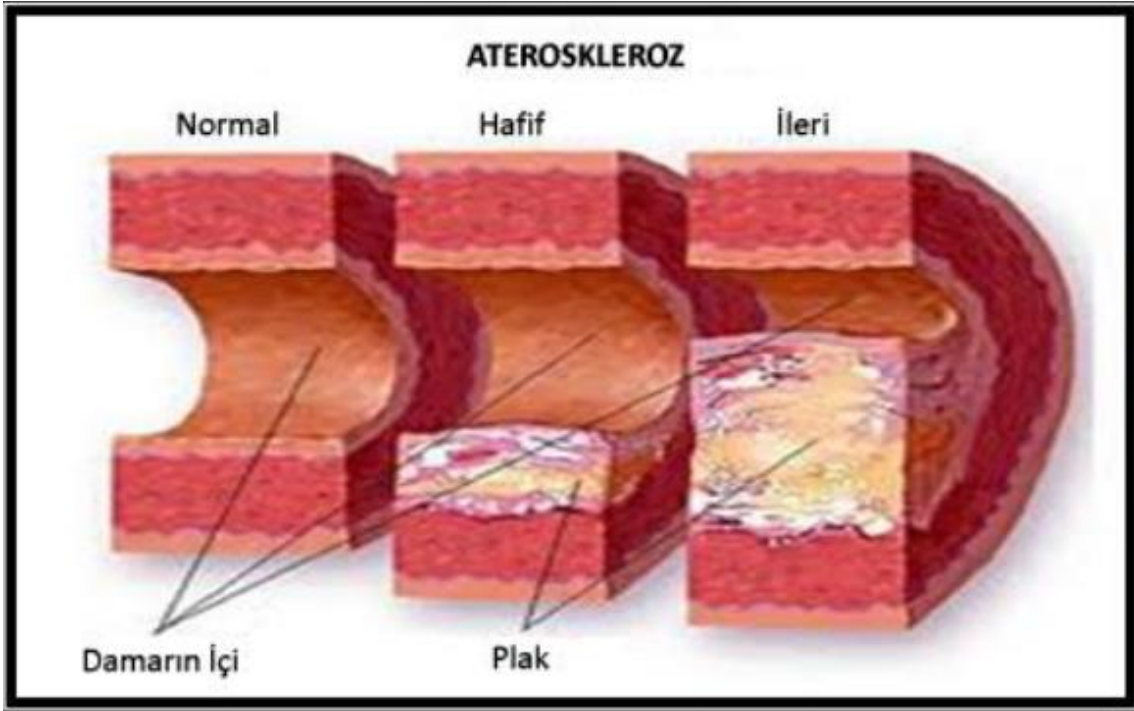
- Risk taşımayan gençlerde 0,5-2,5 mIU/L
- Kardiyovasküler riski yüksek olan kişilerde, 65 yaş üzerinde, ileri osteoporozu olanlarda, atrial fibrilasyon varlığında ise 1-4 mIU/L'dir.
- İleri yaşta TSH'nun arttığı, TSH üst sınırının 70-79 yaş için 6 mIU/L, > 80 yaş için 7,5 mIU/L olduğu hatırlanmalı ve replasman dozu ayarlanırken bu eşik değerler göz önüne alınmalıdır. Levotiroksin doz ayarlaması 6-8 haftalık periodlar ile 12,5-25 µg/kg'lık artışlar ile yapılmalıdır (36).

2.3. Ateroskleroz

2.3.1. Ateroskleroz Tanımı

Lipidler, fibroblastlar, makrofajlar, düz kas hücreleri ve hücre dışı maddeleri değişik oranlarda içeren intimal plaklara bağlı olarak meydana gelen, ilerleyici arteriyel

darlık ve tıkanmalara, arterlerin esneklik ve antitrombotik özelliklerinin bozulmasına yol açan hastalığa ateroskleroz denilir. Ateroskleroz, nedenleri tespit edilip tedavi edilebildiği takdirde durdurulabilen ya da geriletilebilen multifaktöryel, morbid ve mortal, sadece koroner damarları değil tüm arteriyel yapıları tutabilen bir hastalıktır(37).



Resim 3: Ateroskleroz gelişimi

2.3.2. Ateroskleroz Risk Faktörleri

Kardiyovasküler hastalık ve ateroskleroz gelişimi için bilinen risk faktörleri “National Cholesterol Education Program” (NCEP) tarafından yayınlanmıştır (38).

Tablo 1: Aterosklerozun belirlenmiş risk faktörleri

Klasik risk faktörleri	Diğer risk faktörleri
- Yaş: Erkek > 45 Kadın > 55 - Hipertansiyon (kan basıncı >140/90 yada antihipertansif tedavi alan hasta) - Sigara içimi - Ailede erken yaşta koroner kalp hastalığı: 1. dereceden erkek akraba <55 yaş 1. dereceden kadın akraba <65 yaş - Dislipidemi - Diabetes mellitus	- Serum Lipoprotein(a) > 33 mg/dl - Serum homosistein > 10 nmol/l - Küçük yoğun LDL partikülleri - Hiperinsülinemi ve insülin direnci - Abdominal obezite - Yüksek serum CRP konsantrasyonu - Yüksek lökosit ve/veya hematokrit - ACE için DD genotipi - Antioksidan vitaminlerin eksikliği - Klamidya enfeksiyonu - Yüksek plazma fibrinojen, Faktör VII, VIII, plazminojen aktivatör inhibitör tip 1 konsantrasyonları

2.4. Fetuin-A

Fetuin-A (Alpha-2-Heremans Schmid Glycoprotein, AHSG), başlıca karaciğerden sekrete edilen, 59 kD ağırlığında ve serum konsantrasyonu 450-600 ug/mL olan protein yapısında moleküldür. Fetuin-A karaciğer dışında, böbrek ve koroid pleksusta da sentezlenir. Fetal hayatta nonkollajenöz kemik matriksinin majör komponentidir. Fetuin-A bir negatif akut faz reaktanı olarak kabul edilmekte, seviyesinin proinflamatuvar sitokinler olan IL-1, IL-6 ve tümör nekrozis faktör (TNF- α) ve c-reaktif protein (CRP) serum düzeyleri ile ters yönlü ilişkili olduğu gösterilmiştir (40).

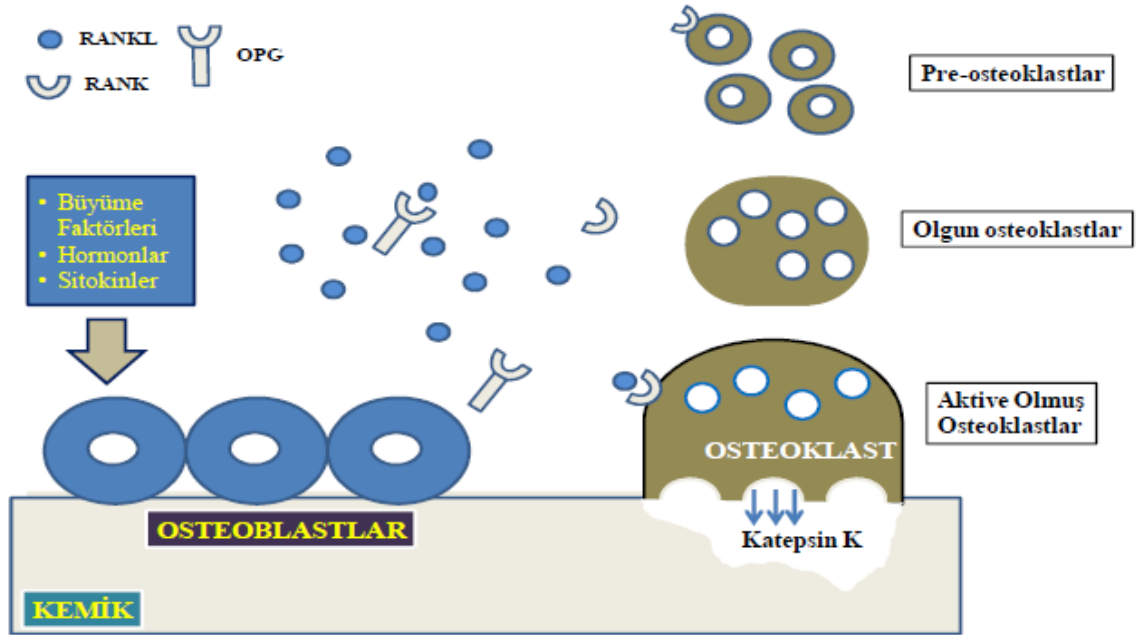
Fetuin-A kalsiyum ve fosfat presipitasyonunun majör inhibitörüdür. Hidroksiapatit kristallerini stabilize ederek dolaşımdan temizlenmesini sağlar (41). Fetuinin diğer bir önemli görevi ise insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesini ve insülin reseptör otofosforilasyonunu *invivo* ve *invitro* inhibe ederek insülinin etki etmesini engellemesidir (42). Fetuin-A düzeyi ile trigliserid (TG) ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) arasında pozitif korelasyon varken yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ile arasında negatif bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Neden olarak da fetuin-A ile tirozin kinaz reseptörünün inhibisyonu sonucu lipolizin artması, adipoz dokudan serbest yağ asiti salınımının ve VLDL'yi içeren apolipoprotein B'nin üretiminin artması gösterilmiştir (43).

Yapılan çalışmaların hepsi fetuin-A'nın kardiyovasküler hastalıklardaki rolünün kompleks olduğunu ve kalsifikasyon, inflamasyon ve insülin rezistansını da içine alan değişik bağımsız patogenetik mekanizmalara bağlı olduğunu desteklemektedir. Fetuin-A ve kardiyovasküler risk arasında U-şekilli bir ilişki mevcuttur. Yüksek fetuin-A düzeyleri de (metabolik sendrom, diabetes mellitus ve aterosjenik lipid profili ile ilişkili olarak) veya düşük serum fetuin-A düzeyleri de (vasküler kalsifikasyon ve inflamasyonla bağlantılı olarak) ortaya çıkabilecek kardiyovasküler olayları öngörebilmemizi sağlayabilir (43, 44).

2.5. Osteoprotegerin

Osteoprotegerin bir glikoprotein olup ilk olarak Simonet ve ark. tarafından 1997 yılında tanımlanmıştır. Osteoklast inhibe edici faktör olarakta bilinen OPG, tümör nekroz faktör süperailisi (TNFSA) için reseptör görevi oluşturarak, osteoklast

aktivasyonuna yol açan TNFSA 11 i nötralize eder ve kemiğin yıkımını önler (45). OPG başlıca kemikte ve damarlarda sentezlenmekle birlikte plasenta, akciğer, kalp ve böbrekte de sentezlenir (46).



Resim 4: RANK/RANKL ve OPG'nin Kemik Hücreleri Üzerine Etkisi

OPG, receptor activator nuclear factor- κ B ligandı (RANKL) ile birlikte kendileri için uygun reseptör olan receptor activator nuclear factor- κ B (RANK) için yarışmaktadır. Osteoprotegerin hem damar duvarında hem de dolaşımda çözünür olarak bulunabilir ve osteoklast öncülleri üzerinde bulunan RANK molekülüne bağlanarak RANKL-RANK etkileşimini inhibe ederek osteoklastogenezi engelleyebilmektedir.(47)

Yapılan çalışmalar OPG knock out farelerde osteoporozun gelişmesine ek olarak aorta ve renal arterlerinin medya tabakasında kalsifikasyon geliştiği gözlemlenmiştir (48). Osteoprotegerin, kalsifiye arteriyel duvarda artmış RANK ve RANKL ekspresyonu ile karakterize kemik yeniden modellenmesine benzer bir süreci inhibe ederek vasküler kalsifikasyonu da önlemektedir. Bu bulgular osteoprotegerinin vasküler dokuda mineralizasyonu önlerken kemik dokuda da mineralizasyonu artırdığı düşüncesini desteklemektedir (49).

2.6. VEGF

VEGF ilk olarak 1983 yılında Senger ve arkadaşları tarafından tümör asit sıvısından üretilerek güçlü vasküler permeabilite faktörü olarak tanımlandı. VEGF megakaryositlerden kaynaklanır ve trombositlerin α granüllerinde depo edilir, reseptörleri tirozin kinaz yapısındadır. Trombosit kaynaklı büyüme faktörleri süper ailesinin üyesi olan VEGF ailesi, endotel hücreleri için özgüdür ve vücutta hem fizyolojik olaylarda hem de tümör büyümesi ve yayılmasını da içeren patolojik birçok hastalıkta görev alır. VEGF, vasküler endotel hücreleri için potent bir mitojendir, ancak diğer hücre tipleri için mitojenik aktivitesi yoktur. VEGF özellikle hipoksi varlığında seçici olarak endotel hücrelerinde mitojenik etki ile damar gelişimini uyararak yeni damar oluşumunda yaşamsal rol oynar (50).

Yapılan araştırmalara göre VEGF; endotel hücreleri, lökosit, megakaryosit, ovaryum follikülleri, korpus luteum, akciğer alveolar hücreleri, renal glomerül visseral epitelyum hücreleri, kardiyak myositler, böbrek proksimal tübül hücreleri, adrenal korteksin tüm hücreleri, leydig hücreleri, aktive makrofajlar, arteriyoller çevreleyen fibroblastlar, bronşiyal ve koroid pleksus epitelyum hücreleri, hepatositler ve malign tümör hücrelerinde (karaciğer, mesane, böbrek, over, mide, kolon, beyin ve meme kanserleri) sentezlenmektedir (51).

Anjiyogenik sitokinler içinde bulunan VEGF hipoksik-iskemik durumda hipoksik hücrelerden yayılır ve endotelial hücrelerdeki reseptörlere bağlanarak NO sentezini artırıp vazodilatasyonu indükler, anjiyogenezi aktive eder (52). VEGF'nin çeşitli pozisyonlarındaki fonksiyonel polimorfizmlerinin aterosklerotik hastalık, kronik kalp yetmezliği ve koroner kollateral gelişimine katkıda bulunabileceğini destekleyen hipotezler bulunmaktadır (53). Bu durumda VEGF'nin fonksiyonel polimorfizmleri koroner arter hastalığındaki iskeminin tetiklediği anjiyogenezi için genetik bir regülatör ya da moleküler biyokimya için bir belirteç olabilir.

2.7. FGF-23

FGF-23 osteoblast ve osteositlerden salınan, yaklaşık 30 kDa ağırlığında olan, klasik etkileri için kofaktör olarak klotho proteinini gerektiren bir moleküldür. Klotho, 1014 aminoasitten oluşan ve hücre yüzeyinde eksprese edilen bir protein olup FGF-23 ve reseptörü arasındaki bağlantıyı güçlendirmek için gerekmektedir. Başlıca distal ve

proksimal renal tübüllerden, beyin, koroid pleksus ve paratiroid bezlerinde eksprese olmaktadır (54).

FGF-23, fosfatın proksimal tübülde geri emilimini, sodyum-fosfat ko-transporter aracılığıyla azaltarak fosfatürük etki göstermektedir (54). 1,25 (OH)₂ D₃, dolaşımda FGF-23 oranını artırmaktadır, artan FGF-23 ise 1 α - hidroksilaz aktivitesini azaltmakta ve 24- hidroksilaz aktivitesini artırmaktadır. (55). Bu yolla kalsiyum ve fosfatın gastrointestinal emilimi azalmaktadır (56).

Hiperfosfatem, kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda sık rastlanan bir problemdir. FGF-23 fosfat retansiyonuna karşın oluşan kompensatuar bir mekanizma olarak görünmektedir (57). Yapılan çalışmalar serum fosfat düzeylerindeki ve kalsiyum x fosfat çarpımı (Ca x P) sonuçlarındaki yüksekliğin son dönem böbrek hastalarında artmış mortalite oranı ile ilişkilendirmektedir. Bu çalışmalarda özellikle serum fosfat düzeyleri 6.5 mg/dl'nin üzerindeki hastaların, fosfat düzeyleri daha düşük hastalara göre yüksek mortalite riskine sahip oldukları gözlenmiştir. Mortalite riskindeki artış, bu hastalarda serum fosfat düzeylerinin en önemli ölüm sebeplerinden biri olan aterosklerotik komplikasyonlara katkısının olabileceğini akla getirmektedir. Aynı zamanda yüksek kan fosfat düzeyleri ve Ca x P çarpımı sonuçlarının vasküler kalsifikasyonda belirgin artışa neden olduğu bilinmektedir. Bu artışın KBH'da hızlanmış aterosklerozun mekanizmalarından biri olduğu düşünülmektedir (58).

FGF-23 direnci sonucu damar endotel hücrelerinin yüksek fosfata maruz kaldıklarında apoptoza uğrayıp, kemik dokusu benzeri hücrelere dönüşerek, damar duvarında anormal miktarda kalsifikasyona sebebiyet verdikleri saptanmıştır (59). FGF-23 olmayan farelerde hiperkalsitriolemi ve vasküler kalsifikasyon gelişmektedir.

2.8. IL-6

Sitokinler doğal ve kazanılmış immünitede rol oynayan bir protein ailesidir. Temel olarak lökositler tarafından sentezlenmeleri ve lökositler üzerinde etki etmeleri sebebiyle "İnterlökin=IL" olarak isimlendirilmiştir. İnflamasyon veya antijen ile uyarı sonrasında gelişen yanıt sürecinde sentezlenir ve daha çok lokal olarak etki gösterirler (60). Sitokinler immün sistemde üstlendikleri görevlere göre iki grupta değerlendirilebilir. İnflamatuar cevabın başlangıcında olaya katılacak olan hücreler için gereken uyarıyı sağlayan sitokinlere "proinflamatuar sitokinler" denilmektedir. Bu

gruba dahil olan sitokinler IL-1 α / β , TNF- α , IFN- γ (interferon-gama), IL-12, IL-18, IL-15, IL-8 ve IL-23 olarak sıralanabilir. İnflamasyon sonucunda meydana gelen doku hasarının sonlandırılmasında hücrel ve hümoral etki gösteren sitokinler ise ‘‘antiinflamatuvar sitokinler’’ olarak değerlendirilmektedir. IL-1RA (IL-1 reseptör alfa), IL-4, IL-6, IL-10, IL-11, IL-13 ve transforming growth factor- beta (TGF- β) bu grupta yer alır (61).

IL-6’nın moleküler ağırlığı 22000- 30000 kDa arasında değişir, 184 aminoasitten oluşur (62). IL-6 geni 7. kromozom üzerindedir ve en önemli kaynağı mononükleer fagositik hücrelerdir. IL-6 aynı zamanda fibroblastlar, endotel hücreleri, B ve T lenfositler, hepatositler, keratinositler, glial hücreler ve kemik iliği stroma hücreleri tarafından da sentezlenir (63). IL-6, aterosklerotik plaklarda inflamasyon durumunda serumda saptanır ve konak savunmasında pekçok fonksiyona aracılık eder, IL-6 aktive olmuş makrofajların ve lenfositlerin etkilerini düzenleyerek aterogenez, lipid bozukluğu, HT ve insülin direnci gelişimini hızlandırır (64). Serum IL-6 düzeyi akut myokard enfarktüsü (AMI), kararsız anjina pektoris, perkütan koroner girişimlerde ve stenoza artar. IL-6 trombosit agregasyonu ile beraber doku faktörü, makrofaj LDL reseptörü, CRP ve fibrinojenin ekspresyonunu uyarır. IL-6 aynı zamanda IL-1 ve TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımını düzenler (65).

IL-6’nın kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğunu düşündüren birçok çalışma vardır. Yapılan bir çalışmada IL-6’nın kararsız anjina pektorisli hastalarda artmış mortalitenin güçlü bir prediktoru olduğu gösterilmiştir (66). Diğer bir prospektif çalışmada 40 ve 84 yaş arasındaki sağlıklı olgularda, yüksek IL-6 seviyelerinin kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur. IL-6’nın yüksek düzeyleri, aterosklerotik plak gelişimi ve tromboza artmış yatkınlığa işaret etmektedir. IL-6 gelecekteki kardiyovasküler olaylar için bağımsız bir belirleyici olarak kabul edilmektedir (67).

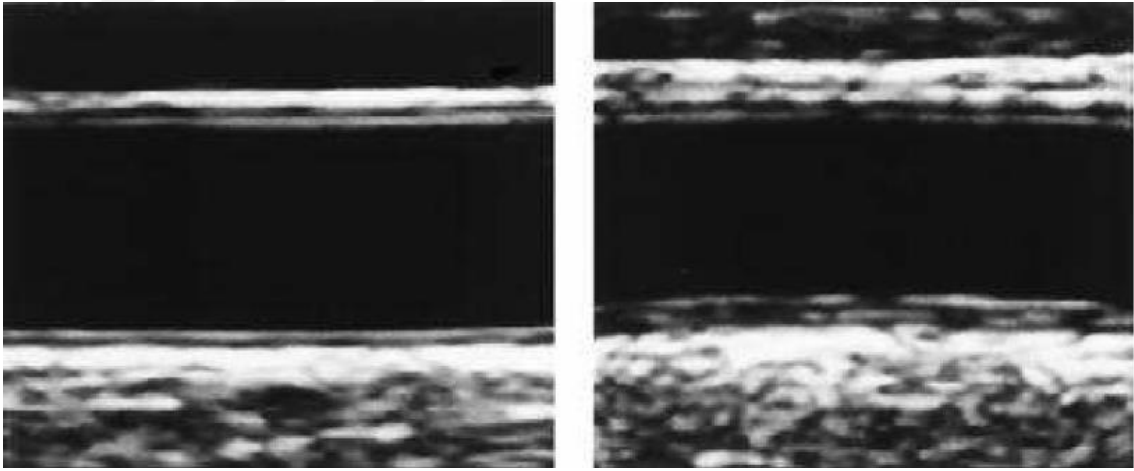
2.9. Karotis İntima Media Kalınlığı

Arterler, en i  te intima ortada media ve en dışta adventisya olmak üzere üç tabakadan oluşurlar. İntima tabakası, tek sıra endotel hücre tabakasından oluşur ve aterosklerotik lezyonun oluştuğu bölgedir. Media tabakası düz kas hücrelerini, elastik ve kollejen liflerini içerirken, adventisya tabakası en değişken tabaka olup y  ğun

kollejen ve elastik lifler içermektedir. İntima media kalınlığı (İMK) ;endotel hücrelerini, konnektif dokuyu, düz kas hücrelerini ve lipid yoğunluğunu gösterir (68).

İMK ilk kez 1986 yılında Pignoli tarafından B-mod ultrason ile ölçülmüştür (69). 1990'lı yıllarda ölçümlerin daha rahat yapılabilmesi nedeniyle İMK ölçümünde karotis arteri kullanılmaya başlanılmıştır. O tarihten beri KİMK ateroskleroza belirlemede yeni bir parametre olarak kullanılmaya başlanmıştır (70). Ultrason ile KİMK'nın ölçümünde intima ile mediayı birbirinden ayıramaz. İMK'nın artışı intima ve media tabakasının kalınlaşması sonucunda olmaktadır. İntimal kalınlaşmadan primer olarak endotel fonksiyon bozukluğu sonucu gelişen ateroskleroz, medianın kalınlaşmasından ise daha çok hipertansiyona sekonder oluşan düz kas hipertrofisi sorumlu tutulmaktadır (71).

İMK ölçümü diyastol sırasında, lümen çapının en dar, İMK'nın ise en geniş olduğu zaman yapılır (72). Sağlıklı bireylerde normal İMK 0.25-1.0 mm olarak kabul edilse de İMK yaşla ilişkilidir ve yıl başına 0.01-0.02 mm artış gösterir. Bu nedenle yetişkinlerde normal olarak kabul edilen sınır gençlerde normal kabul edilemez. Bazı çalışmalarda ise anormal demek için o popülasyonun ortalama değerlerinin üzerinde olması gerektiği savunulmaktadır (73).



Resim 5: Solda normal KİMK; sağda ise KİMK'ı artmış

KİMK derecesi kardiyovasküler risk faktörleri ve semptomatik koroner arter hastalığı (KAH)'nın yaygınlığı ile ilişkili bulunmuştur. Bir çok çalışmada KİMK ile KAH sıklığı arasındaki ilişki tespit edilmiştir. Rotterdam çalışmasında 55 yaş üzerindeki 8000 vaka ortalama 2.7 yıl takip edilmiş ve KİMK'da 0.163 mm'lik bir artışın AMİ görülme riskinde 1.43 oranında bir artışa neden olduğu tespit edilmiştir

(74). Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) çalışmasında da KİMK ile Mİ ilişkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada bilinen inme ve KAH olmayan 45-64 yaş arasındaki 15792 kişi 6 ila 9 yıl arasında takip edilmiştir. KİMK ana karotis arter , internal karotis arter ve bifürkasyonun uzak duvarından alınmıştır. Çalışma sonunda KİMK ile KAH arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir. Bu ilişki, risk faktörlerine göre ayarlanma yapıldığında bir miktar azalsa da tamamen ortadan kalkmamıştır (75).

2.10. Brakial Arter Akım Dilatasyonu

Endotel disfonksiyonu, çeşitli proinflatuar olayların etkisi ile damar vazodilatasyonu ve antitrombotik özelliklerde azalma olması şeklinde tanımlanır. Hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, diyabet ve obezite gibi pek çok durumla ilişkilendirilen endotel disfonksiyonu, aterosklerotik süreçteki temel mekanizmalardan biridir (76). Klasik ve yeni belirlenen risk faktörleri, endotelde vazodilatatör cevabın azalmasına yol açarak kronik hasarlanmaya neden olur. Sonuç olarak endotelde oluşan vazokonstriksiyon, inflamatuvar hücrelerin birikimi, düz kas hücrelerinin migrasyonu, sitokin üretiminin artışı gibi faktörler aterosklerotik plak oluşumuna neden olurlar (77).

İlk olarak 1986 da Ludmer ve arkadaşlarının asetilkolin testi kullanarak yaptıkları çalışma, aterosklerozda endotel fonksiyonlarının bozulduğunu ortaya koyan ilk çalışmadır. Koroner arterlere Ach (Ach endotelden NO salınımına neden olur) vererek yaptıkları çalışmada normal koronerlerde Ach ile vazodilatasyon olurken, stenotik koronerlerde ise vazokonstriksiyon olduğunu göstermişlerdir (78). Daha sonra yapılan çalışmalar, koroner hastalıklar için risk faktörlerine sahip olan ancak anjiyografik olarak kardiyovasküler hastalık bulgusu olmayan bireylerde, hem ana damarlarda, hem de mikrovasküler düzeyde endotel disfonksiyonu olduğunu göstermiştir (79). Bu sonuçlar aterosklerozun prelinik döneminde de endotel disfonksiyonu olduğunu gösterir.

Endotel ilişkili vazomotor yanıtın değerlendirilmesinde basit ve ucuz bir teknik olan FMD (flow mediated dilatation) kullanılır. Ön kolda, brakial arter üzerinde akım aracılı dilatasyonun ultrasonografik olarak ölçülmesi esasına dayanır (80). Özellikle non-invaziv olması, kolaylıkla yapılabilmesi, tekrarlanabilmesi ve güvenilirliği nedeniyle, temel bilimlerde ve klinik araştırmalarda en sık kullanılan testtir.

Günümüzde altın standart olarak kabul edilmektedir. Üst ekstremité kan akımı kan basıncı manşonu yardımı ile engellenmekte, takiben manşon basıncı düşürülerek kan akımı tekrar sağlanmaktadır. Bu durum kan akımında ani bir artışa neden olmaktadır (Reaktif hiperemi). Reaktif hiperemi, damar duvarında stresi artırarak vazoaaktif mediatörlerin salınımına ve akım ilişkili vazodilatasyona neden olmaktadır. Brakiyal arter çaplarının stres artışı öncesinde ve sonrasında doppler ultrasonografi ile ölçülmesi ile test sonuçları elde edilmektedir. Bu yöntemle ölçülen brakiyal arterdeki vazodilatasyon derecesinin eşzamanlı yapılan kardiyak kateterizasyondaki koroner arter cevabı ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (77). Yapılan çalışmalarda FMD ile gösterilen endotel disfonksiyonunun kardiyak hastalıklar için iyi bir prediktör olduğu gösterilmiştir (81).

Tablo 2 :FMD ölçümünü etkileyen faktörler

Diyet (kafein, fazla yağlı yiyecekler, C vitamini gibi antioksidanlar)
Sigara
Fiziksel aktivite
Postür (yatar pozisyonda FMD ölçümü daha uygun)
Vazoaaktif ilaçlar

Bu yöntemle, endotele bağımlı yanıtta ileri yaş, aterosklerotik lezyonları olan hastalarda, östrojen yokluğuna bağılı olarak postmenopozal kadınlarda, hiperkolesterolemili hastalarda, hipertansiyon, aktif sigara içimi, obezite, diyabet, sedanter yaşam ve hiperhomosisteinemi gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığında azalmış olarak görülür. Hafif infeksiyonlar ve artan C-reaktif protein düzeyleri de endotel yanıtını azaltır. Bu sayılan kardiyovasküler risk faktörlerinin tersine çevrilmesi veya kontrol altına alınması ise NO salınımında artışa neden olarak endotel bağımlı vazodilatasyonu arttırır (82).

3. MATERYAL ve METOD

Çalışmaya 1 Temmuz 2017- 1 Eylül 2017 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi, Şahinbey Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye polikliniklerinde takip edilen hashimoto tiroiditi tanılı hastalar ile hiçbir ek hastalığı olmayan sağlıklı gönüllüler alındı.

Çalışmamız Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 24.07.2017 tarihli 2017/271 nolu kararına göre çalışılmaya uygun görülmüştür.

3.1. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri

Çalışmaya katılmayı kabul ederek, bilgilendirilmiş onam formunu imzalayan, hashimoto tiroiditi tanısı alan hastalar ile ek hastalığı olmayan sağlıklı gönüllüler çalışmaya dahil edildi.

3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

VKI>30 olup diabetes mellitus, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer yetmezliği, ciddi hiperlipidemi (LDL>190, ailesel hiperlipidemi), koroner arter hastalığı gibi ateroskleroz için risk oluşturan hastalığı bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.3. Değerlendirme Sırasında Kullanılan Parametreler:

Çalışmada; gruplar arasındaki yaş, cinsiyet, VKİ, sistolik-diyastolik tansiyon, bel çevresi, nötrofil lenfosit oranı, sedimantasyon, CRP, kreatinin, total kolesterol, Aspartat Transaminaz (AST), Alanin Transaminaz (ALT), anti-TPO, anti-Tg, serbest T4, T3 ve TSH düzeyi, hba1c, fetuin-A, İL-6, OPG, FGF-23, VEGF düzeyi ile KİMK ve FMD arasındaki ilişki araştırılmıştır.

3.4. Metod

3.4.1. Klinik ve Fizik Muayene

Çalışmaya katılma kriterlerini karşılayan hastaların ve kontrol grubunun ayrıntılı tıbbi öyküleri alındı ve sistemik fizik muayeneleri yapıldı. Kan basıncı ölçümleri hasta muayene öncesi oturur pozisyonda en az 5 dakika dinlendikten sonra sağ brakial arterden standart Erka marka kol sfigmomanometresi kullanılarak yapıldı. Vücut ağırlığı, hastaların üzerinde hafif giyecekler varken, ayakkabısız olarak, kalibrasyonu

yapılmış hastane tartısında ölçüldü. Boy ölçümleri hasta ayakta durmaktayken ve ayakkabısız olarak yapıldı. VKİ'si, hastanın kilosunun kendi boyunun karesine bölünerek (kg/m²) hesaplandı.

Hashimoto tiroiditi ile ateroskleroz arasındaki ilişkinin ortaya konması amaçlandığından; hasta ve sağlıklı kontrol grubunda; VKİ, tansiyon, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid ve aterosklerotik süreçte rol alan fetüin-a, OPG, İL-6, VEGF, FGF-23 ile KİMK, FMD ölçümleri yapıldı.

3.4.2. Kan Örneklerinin Alınması ve Hazırlanması

Tam kan sayımı için EDTA (Etilen Diamin Tetra Asetik asit)' lı tüpe 4 cc kan alındı. Tüpler 5 defa alt-üst edildi ve kanlar Cell-Dyne 3700 cihazında çalışıldı.

3.4.3. Biyokimyasal Parametrelerin Tayini

Biyokimyasal değişkenler için 10 cc' lik enjektörler ile alınan ve hemen biyokimya tüplerine konan kan örnekleri oda ısısında koagüle oluncaya kadar 20 dk. bekletildi, 4000 devirde 10 dk santrifüje edilerek ayrılan serumda biyokimya (Beckman Coulter AU5800, Almanya) parametreleri ölçüldü.

3.4.4. Tiroid Fonksiyon Testlerinin Tayini

Tiroid fonksiyon testleri 10 cc'lik enjektörler ile alınan ve biyokimya tüplerine konan kan örnekleri oda ısısında koagüle oluncaya kadar 20 dk. bekletildi, 4000 devirde 5 dk santrifüje edilerek ayrılan serumda tiroid parametreleri (Beckman Coulter DxI 800, Almanya) çalışıldı.

Tablo 3: Tiroid hormon tetkikleri ve normal referans aralıkları

Hormonlar	Referans Aralıkları
Serbest t3 (pg/MI)	1.8- 4.2
Serbest t4 (ng/DI)	0.8- 1.9
TSH (µIU/MI)	0.4- 4

3.4.5. Fetüin-a, Osteoprotegerin ve Diğer Markerların Tayini

10 cc' lik enjektörler ile alınan ve hemen biyokimya tüplerine konan kan örnekleri oda ısısında koagüle oluncaya kadar 30 dk. bekletildi, 4000 devirde 10 dk. santrifüje edildikten sonra serum örnekleri eppendorf tüplere konarak -80 derecede

saklandı. Tüm hasta ve sağlıklı kontrol grubunun, -80 derecede dondurularak saklanan serum örnekleri uygun ısıda ve ortamda çözülerek Biotek ELx800 cihazında çalışıldı.

3.4.6. Karotis İntima Media Ölçümü

Her bir olgunun KİMK ölçümü Radyoloji Anabilim Dalı'nda supin pozisyonda ultrasonografik olarak yapıldı. Ultrasonografik ölçümler Acusan S-2000 (siemens medikal solution, mountain view, CA,US) ultrason sistemine ait 9L4 Multi D prob kullanılarak her iki ana karotis arterin bifurkasyon öncesi 1 cm lik düzeyin posterior duvarından 3 ölçüm yapılarak ortalaması alındı ve KİMK olarak kaydedildi.

3.4.7. FMD Ölçümü

Brakial arter akım aracılı dilatasyon (FMD), brakial arterin ultrasonografik ölçüm tekniğiyle gerçekleştirildi. FMD ölçüm öncesi 10 dk istirahat sonrası hastaların sistolik ve diastolik kan basınçları ölçüldü. Hastalar sırt üstü rahat bir pozisyonda yatırıldı ve brakial arter longitudinal düzlemde antekübital fossanın tam üzerinde palpe edildi. Vivid 7 Dimension ekokardiyografi cihazı ile 7.5 MHz'lik transduser kullanıldı. Transduser sağ brakial arter trasesi üzerine üzerine konularak brakial arterin, tortuozitenin olmadığı ve en iyi görüntünün alındığı bölgede longitudinal olarak görüntülendi. Brakial arter çapı intimadan intimaya 3 kere ölçüldü ve bu ölçümlerin ortalaması bazal çap (BC) olarak kaydedildi. Brakial arterden alınan bu ölçümler EKG monitorizasyonuna göre diastol sonunda alındı. Brakial arter akım uyararı oluşturmak için tansiyon aletinin manşonu sağ antekübital fossanın üst kısmına yerleştirildi. Bazal ölçümler kaydedildikten sonra arter akımının tam olarak kesilmesi için manşon basıncı hastanın sistolik kan basıncının 50 mmHg üzerine çıkartıldı ve antegrad kan akımı kesildikten sonra 5 dk bu pozisyonda manşon tutuldu. Antegrad kan akımı kesilerek iskemi oluşturuldu. Manşon indirildikten sonra, brakial arterin longitudinal planda 60 saniye sonrasına kadar 2 boyutlu görüntüler alındı. 3 farklı ölçümün ortalaması akım sonrası brakial arter lümen çapı (endotel bağımlı vazodilatatör yanıt-EBVY) kaydedildi. Akım aracılı dilatasyon (FMD), bazal damar çapına (BC) göre yüzde artış olarak ifade edildi. Endotel bağımlı dilastasyon $FMD = \frac{(EBVY - BC)}{BC} \times 100$ eşitliği ile hesaplandı.

3.4.8. İstatistiksel Analiz

Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu ShaphiroWilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılan değişkenlerin iki grupta karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılmayan değişkenlerin iki grupta karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Normal dağılan bağımlı ölçümler arasındaki fark Eşleştirilmiş T testi ile test edilmiştir. Normal dağılmayan sayısal değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon katsayısı ile test edilmiştir. Analizlerde SPSS 22.0 version kullanılmıştır. $P < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Genel Özellikleri

Bu çalışmaya dahil edilen 40 hasta ve 40 kontrol grubu olmak üzere toplam 80 kişinin ortalama yaş, sistolik ve diastolik tansiyon, kilo, boy, VKİ, bel çevresi, nötrofil, lenfosit, nötrofil\lenfosit oranı, sedimentasyon, CRP, kreatinin, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, AST, ALT, glukoz, anti-TPO, TSH, sT3, sT4, anti-Tg, hba1c, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, VEGF-a, FGF-23, fetüin-a, osteoprotegerin, IL-6 düzeyleri ile KİMK ve FMD ölçümü sonuçları tablo 4 de görülmektedir.

Tablo 4: Genel tanımlayıcı istatistikler

	N	Min	Max	Ortalama	Std.Sapma
Yaş (yıl)	80	17,00	51,00	31,13	8,46
Sistolik ta (mmhg)	80	100,00	130,00	115,75	9,74
Diastolik ta (mmhg)	80	55,00	90,00	69,62	8,63
Kilo (kg)	80	47,00	90,00	66,61	10,02
Boy (cm)	80	155,00	185,00	166,61	7,42
VKI (kg/m ²)	80	18,07	29,72	23,96	3,10
Bel çevresi (cm)	80	64,00	100,00	81,03	7,28
Nötrofil (10 ³ /μL)	80	2,20	8,50	4,51	1,35
Lenfosit (10³/μL)	80	,60	4,30	2,52	,68
Nötrofil\Lenfosit (10 ³ /μL)	80	,84	12,17	2,06	1,45
MPV (%)	80	8,30	15,90	10,45	1,11
Sedimentasyon (mm\h)	80	2,00	38,00	12,80	9,34
CRP (mg\l)	80	,10	10,00	1,74	1,71

Kreatinin (mg\dl)	80	,40	1,10	,67	,14
Total kolesterol (mg\dl)	80	112,00	262,00	190,70	32,07
HDL (mg\dl)	80	11,00	85,00	51,07	11,40
LDL (mg\dl)	80	65,00	189,00	123,20	26,03
Trigliserid (mg\dl)	80	40,00	240,00	120,17	52,49
AST (u\l)	80	1,00	34,00	21,18	5,51
ALT (u\l)	80	8,00	49,00	19,31	8,82
Glukoz (mg\dl)	80	73,00	108,00	90,38	6,87
Anti-TPO (IU\ml)	80	,10	1027,00	230,24	355,63
Serbest t4 (ng/dL)	80	,60	1,40	,85	,16
TSH (µIU/MI)	80	,40	5,50	2,29	1,37
Serbest t3 (pg/mL)	80	2,50	4,15	3,53	,44
Anti-Tg (IU\ml)	80	,10	2263,00	95,20	319,48
Hba1c (%)	80	4,00	5,80	5,17	,31
FMD-önce (mm)	80	22,00	48,00	35,42	4,93
FMD-sonra (mm)	80	28,00	56,00	40,38	5,53
KİMK (mm)	80	,30	,90	,57	,13
VEGFa (pg/mL)	80	3,15	249,84	51,47	51,26
FGF23 (pg/mL)	80	1,59	66,69	14,87	11,71
Fetüin-A (ng/mL)	80	51,09	98,70	68,38	11,15
OPG (pg/mL)	80	7,44	95,22	38,63	18,73
IL6 (pg/mL)	80	,07	,49	,13	,072

Çalışmaya dahil ettiğimiz kişilerin cinsiyet dağılımları; erkek %25 (20), kadın %75 (60) olarak belirlenmiştir (Tablo:5).

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubu cinsiyet karşılaştırması

Cinsiyet	Kontrol (n)	Hasta (n)
Erkek (%)	25 (10)	25 (10)
Kadın (%)	75 (30)	75 (30)

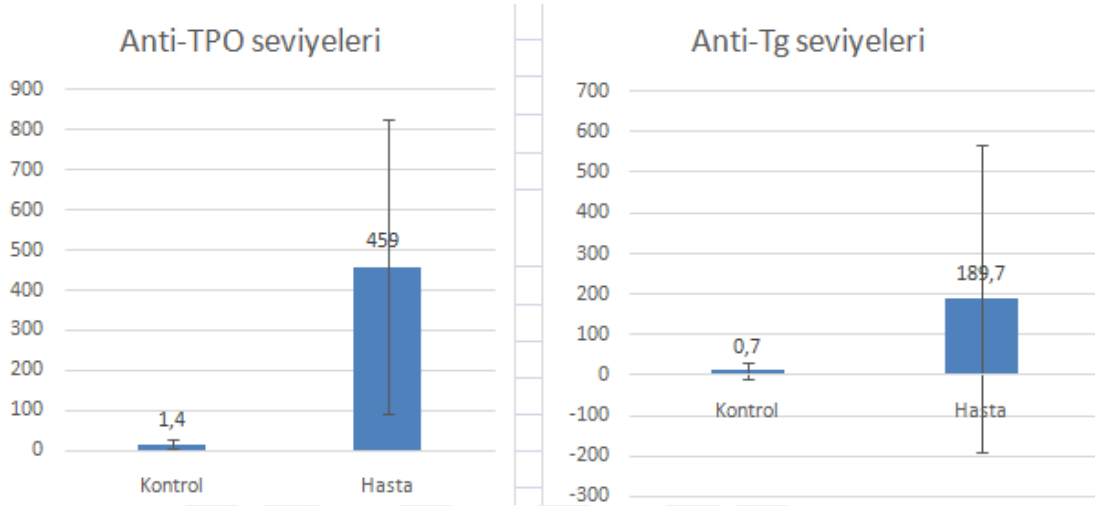
4.2. Hasta ve Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması

Tablo 6: 2 grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırılması

	Kontrol(n=40)	Hasta (n=40)	P
Yaş (yıl)	30	31	0,25
Sistolik tansiyon (mmhg)	116 $\pm$ 10,32	115,5 $\pm$ 9,25	0,83
Diastolik tansiyon (mmhg)	71,37 $\pm$ 9,67	67,87 $\pm$ 7,15	0,08
BMI (kg/m ²)	23,42 $\pm$ 2,72	24,50 $\pm$ 3,40	0,12
Bel çevresi (cm)	81,15 $\pm$ 8,70	80,92 $\pm$ 5,62	0,94
Nötrofil (103/ μ L)	4,44 $\pm$ 1,36	4,57 $\pm$ 1,35	0,62
Lenfosit (103/ μ L)	2,52 $\pm$ 0,59	2,51 $\pm$ 0,76	0,96
Nötrofil\lenfosit (103/ μ L)	1,91 $\pm$ 1,00	2,22 $\pm$ 1,79	0,47
MPV (%)	10,29 $\pm$ 1,08	10,61 $\pm$ 1,14	0,11
Sedimentasyon (mm/h)	10,52 $\pm$ 9,12	15,07 $\pm$ 9,10	0,15
CRP (mg/l)	1,43 $\pm$ 1,41	2,06 $\pm$ 1,94	0,06
Kreatinin (mg/dl)	0,72 $\pm$ 0,16	0,62 $\pm$ 0,10	0,56
Total kolesterol (mg/dl)	184,52 $\pm$ 32,25	196,87 $\pm$ 31,06	0,08
HDL (mg/dl)	48,90 $\pm$ 11,68	53,25 $\pm$ 10,83	0,11
LDL (mg/dl)	120,12 $\pm$ 27,33	126,27 $\pm$ 24,62	0,29
Trigliserid (mg/dl)	121,95 $\pm$ 54,45	118,40 $\pm$ 51,09	0,79
AST (u/l)	20,65 $\pm$ 4,94	21,72 $\pm$ 6,04	0,16
ALT (u/l)	20,30 $\pm$ 10,61	18,32 $\pm$ 6,57	0,80
Glukoz (mg/dl)	89,90 $\pm$ 7,40	90,87 $\pm$ 6,36	0,53
Anti-TPO (IU/ml)	1,41 $\pm$ 1,69	459,06 $\pm$ 385,73	0,001*
Serbest t4 (ng/dL)	0,85 $\pm$ 0,16	0,85 $\pm$ 0,16	0,86
TSH (μ IU/Ml)	1,91 $\pm$ 1,08	2,66 $\pm$ 1,53	0,22
Serbest t3 (pg/mL)	3,61 $\pm$ 0,38	3,45 $\pm$ 0,49	0,17
Anti-Tg (IU/ml)	0,67 $\pm$ 0,85	189,73 $\pm$ 434,08	0,001*
HBA1C (%)	5,13 $\pm$ 0,35	5,21 $\pm$ 0,27	0,305
FMD-önce (mm)	36,35 $\pm$ 5,46	35,50 $\pm$ 4,21	0,094
FMD-sonra (mm)	41,95 $\pm$ 6,00	38,82 $\pm$ 4,57	0,011*
KİMK (mm)	0,53 $\pm$ 0,11	0,61 $\pm$ 0,15	0,033*
VEGFa (pg/mL)	39,38 $\pm$ 41,14	63,56 $\pm$ 62,13	0,024*
FGF23 (pg/mL)	17,71 $\pm$ 14,96	12,04 $\pm$ 6,10	0,356
FETÜİN-A (ng/mL)	67,27 $\pm$ 10,45	69,50 $\pm$ 11,83	0,374
OPG (pg/mL)	40,73 $\pm$ 19,87	36,54 $\pm$ 17,52	0,331
IL6 (pg/mL)	0,13 $\pm$ 0,06	0,13 $\pm$ 0,07	0,693

*p<0.05, $\pm$ standart sapma

Hasta grubunun anti-Tg ve anti-TPO değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,010$).



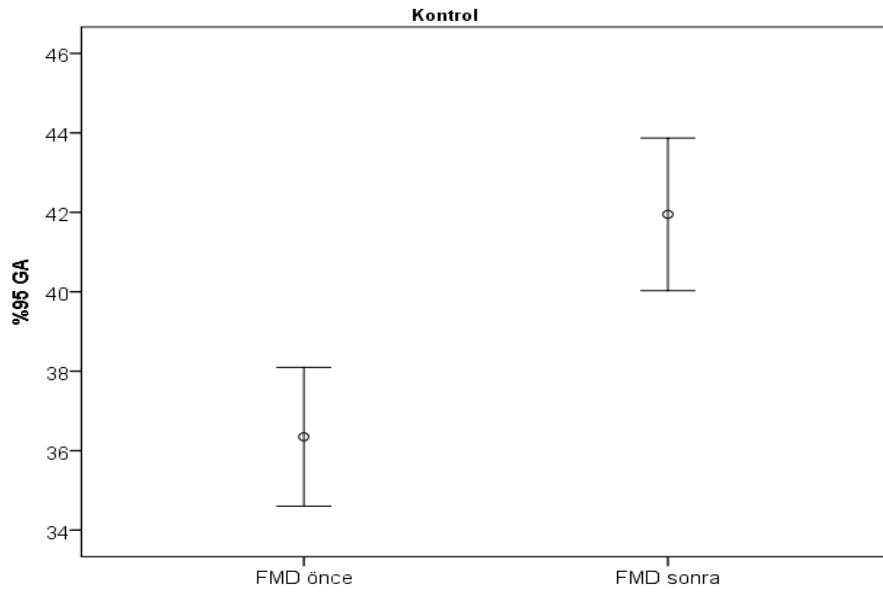
Şekil 1: Hasta ve Kontrol gruplarının Anti-TPO, Anti-Tg karşılaştırması

Hasta ve kontrol gruplarında FMD-sonra ölçümleri FMD-önce ölçümlerine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,001$, $p=0,001$). (Tablo:6). Sağlıklı insanlarda yapılan çalışmalarda, kardiyovasküler riski önleyebilmesi için FMD değerinin %10'un üzerinde olması gerektiği bulunmuştur (83). Bizim çalışmamızda hashimoto olgularının ortalama FMD değeri %9,2 düşük olarak hesaplanmıştır.

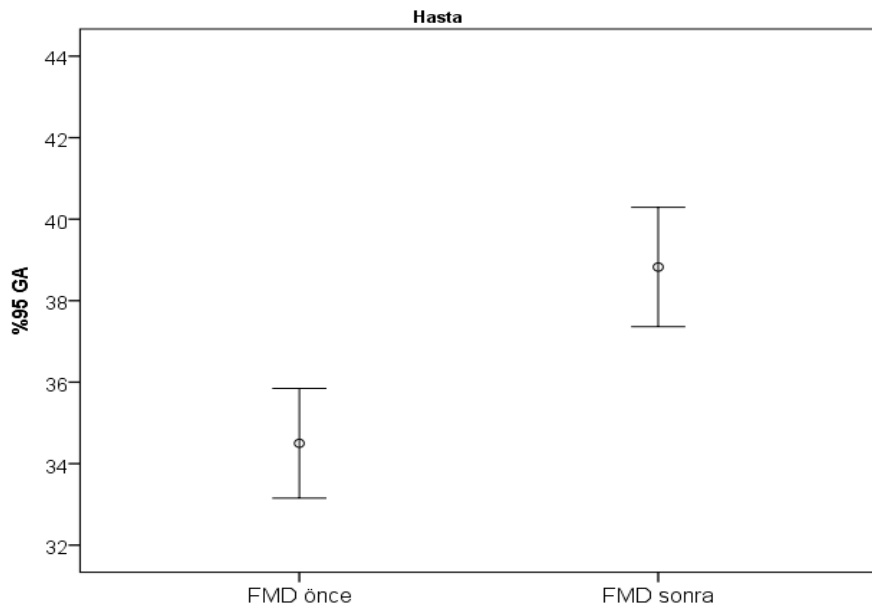
Tablo 7: Bağımlı ölçümlerde karşılaştırmalar

Hasta Grubu	FMD ÖNCE (n=40)	FMD SONRA (n=40)	P
Kontrol	36,35 ± 5,46	41,95 ± 6,00	0,001*
Hasta	35,50 ± 4,21	38,82 ± 4,57	0,001*

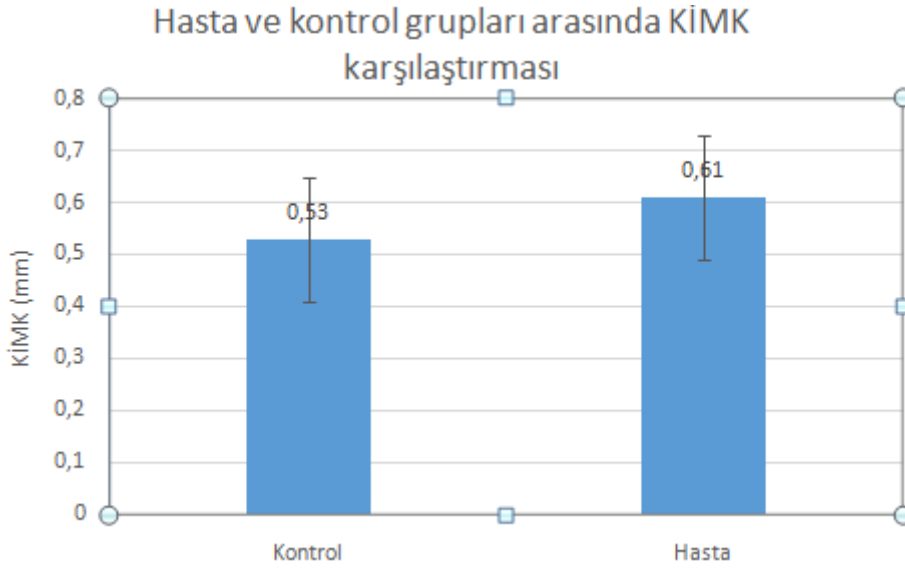
* $p<0.05$, ± standart sapma



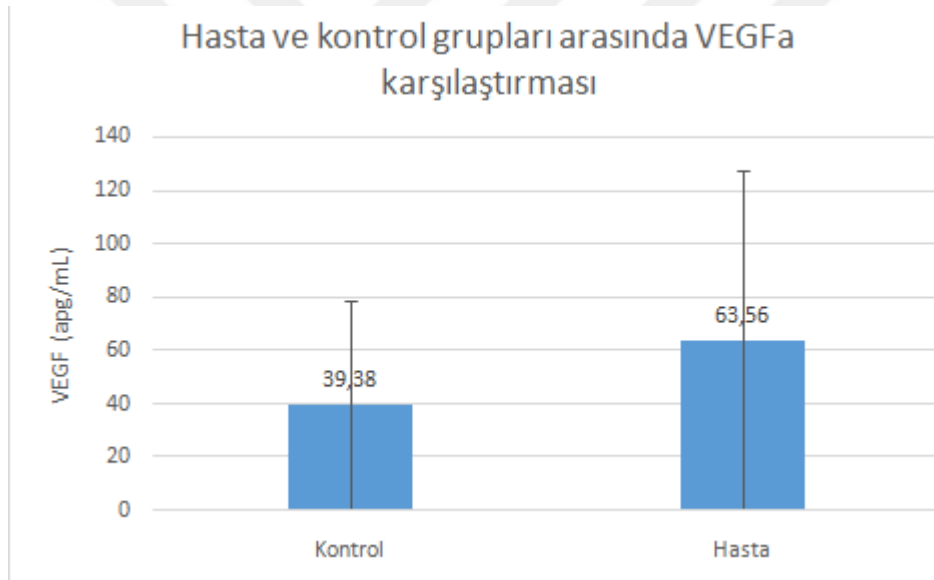
Şekil 2: Kontrol grubunda FMD önce ve sonrası



Şekil 3: Hasta grubunda FMD önce ve sonrası



Şekil 4 : Hasta ve kontrol grupları arasında KİMK karşılaştırması



Şekil 5 : Hasta ve kontrol grupları arasında VEGF karşılaştırılması

Çalışmamızın amacı olan fetüin-A ($p=0,37$), OPG ($p=0,33$), FGF-23 ($p=0,35$), IL-6 ($p=0,69$) düzeylerinde hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamazken KİMK ($p=0,033$), FMD ($p=0,011$) ve VEGF ($p=0,024$) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilmiştir.

5. TARTIŞMA

Ateroskleroz, koroner arterlerin yanısıra büyük ve orta genişlikteki müsküler arterleri de etkileyen multisistemik bir hastalıktır. Başta kardiyovasküler sistem olmak üzere birçok sistemi etkiler. Hipotiroidide azalmış olan bazal metabolizma, ileri yaş ve hiperlipidemi sonucu olarak ateroskleroza yatkınlık artmıştır. Hipotiroidi gibi çok yaygın görülen hastalıklarda dahi ilerleyen dönemlerde ateroskleroz gelişmesi, birçok araştırmacıyı, ateroskleroza organ tutulumu olmadan teşhis edebilmek ve aterosklerotik hastalığın yaygınlığını saptayabilmek için yöntemler geliştirmek zorunda bırakmıştır.

Aterosklerozun erken subklinik döneminde görülen en önemli değişiklikler tüm arteryel yatakta görülen endotelyal disfonksiyon ve intima-media kalınlığında artmadır (84). Endotelyal disfonksiyon ve intima-media kalınlığındaki artma basit ve girişimsel olmayan yöntemlerle belirlenebilirler. Bu sayede aterosklerotik tutulum yaygınlaşmadan gerekli tedavi edici yöntemler uygulanabilir. KİMK'in USG ile ölçümü aterosklerozun ilerlemesini ve gerilemesini takip için çalışmalarda kullanılan non-invaziv bir yöntemdir (85,86). KİMK'in, KAH için yeni bir belirteç olarak kullanılabileceği yönündeki hipotezler giderek artmaktadır. Özellikle 0,8 mm zerindeki KİMK, artmış KAH riskini beraberinde getirmektedir. KİMK'nin endotelyal organ hasarının erken bir belirteci ve sistemik aterosklerotik hastalığın başlangıç bulgusu olduğu gösterilmiştir. KİMK'in artmasındaki en önemli belirteçlerin yaş ve lipid düzeyleri olduğu vurgulanmıştır (87,88).

Yapılan alışmalarda Nagaski ve ark. klinik hipotiroidili olgularda, LT4 tedavisinin KİMK'da düzelme meydana getirdiğini göstermiştir (89). Hipotiroidi hastalarının alındığı bir çalışmada KİMK, LT4 ile tedavi öncesi 1 yıl ile tedavi sonrası 1 yıl karşılaştırılmıştır. Bazal KİMK, hipotiroidi hastalarında artmış, 1 yıl ötiroidi sonrası hastalarda da KİMK'da azalma izlenmiştir. Baldassarre ve ark. KİMK'nı etkileyen faktörleri araştırmıştır. Araştırmalarında cinsiyet, yaş, sistolik kan basıncı, total kolesterol, trigliserid düzeylerinin pozitif belirleyiciler, HDL kolesterol düzeylerinin ise negatif belirleyici olduğu tesbit edilmiştir (90).

Çalışmamızda, tiroid hashimoto tiroiditli grup ve kontrol grubu arasında KİMK lm arasında anlamlı farklılık saptadık. Bu sonuç tüm bu çalışmaları desteklemekle birlikte tiroid hormon seviyesi normal olsa bile mevcut otoantikorların ateroskleroz için risk oluşturabileceğini göstermiştir. Ateroskleroz ile ilgili belirteçler henüz kanda

yükselmeden basit ve ucuz bir teknik olan usg ile KİMK ölçümü ateroskleroz gelişimi erken tanı ve tedavi için bize yol gösterici olacaktır.

Fetuin-A kardiyovasküler hastalık risk faktörü olarak kabul edilmeye aday bir glikoproteindir ve seviyesi kardiyovasküler hastalıklara zemin hazırlayan aterosklerozun noninvaziv belirteci olan KİMK ile de pozitif korelasyon göstermektedir (89). Birçok çalışma, düşük Fetuin-A düzeyinin vasküler kalsifikasyona neden olduğu; artmış kalsifikasyon skoru, arteriyel sertlik, mortalite ve kardiyovasküler olay insidansı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (91).

Literatürde Fetuin-A'nın rolü ile ilgili çeşitli sonuçlar bulunmaktadır. Weikert ve arkadaşları EPIC-Potsdam Study çalışma verilerinden 2198 vakanın dahil edildiği bir çalışmada serum fetuin-A seviyesi ile gelecekteki miyokard infarktüs (Mİ) riski arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bilinen kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak yüksek serum fetuin-A konsantrasyonları ile artmış Mİ riski arasında ilişki saptanmıştır. Bunun sebebini yüksek serum fetuin-A seviyesinin neden olabileceği insülin direnci ile açıklamaya çalışmışlardır. Fetuin-A insülin tirozin kinaz inhibisyonu yoluyla insülin direncini artırarak ateroskleroza yol açabileceğini düşünülmektedir (92). Jung ve ark. HD hastasında, Fetuin-A ve koroner arter kalsifikasyon skoru arasında bir ilişki bulamamıştır (93). Manghat ve ark. 45 prediyaliz hastasında fetuin-A ve arteriyel sertlik arasında anlamlı ilişki gösterememişlerdir (94). Çalışmalar arasındaki tutarsızlığa rağmen, çalışmaların çoğunda düşük Fetuin-A seviyesinin SDBH' da vasküler kalsifikasyon ve artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda her iki grup arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bunun nedeni hastaların ötiroid olması olabilir. Fetuin-A'nın vasküler kalsifikasyon ve kardiyovasküler hastalıklardaki gerçek rolünü göstermek için daha çeşitli hastalık gruplarında daha fazla deneysel ve klinik çalışma gerekmektedir.

Osteoklast inhibe edici faktör olarak bilinen OPG aynı zamanda kalsifiye arteriyel duvarda artmış RANK ve RANKL ekspresyonu ile karakterize kemik yeniden modellenmesine benzer bir süreci inhibe ederek vasküler kalsifikasyonu da engellemektedir. Bu bulgular osteoprotegerinin vasküler dokuda mineralizasyonu önlerken kemik dokuda da mineralizasyonu artırdığı düşüncesini aklımıza getirir (95).

Klinik hipotiroidisi olan kronik tiroiditli vakaların incelendiği bir çalışmada, LT4 tedavisi öncesi serum OPG düzeylerinin kontrollere göre anlamlı derecede yüksek

olduğu, LT4 tedavisi ile ötiroidi sağlandıktan 1 yıl sonra serum OPG düzeylerinin düştüğü ve sağlıklı kontrol grubuna benzer düzeylere geldiği görülmüştür (96). Bir başka çalışmada ise hem klinik hem de subklinik hipotiroidi vakaları, tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilmiş ve her iki grubun başlangıç serum OPG düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu ve LT4 tedavisi ile anlamlı derecede düşüş gösterdiği tesbit edilmiştir (97). Bu her iki çalışmaya da Hashimoto tiroiditi olan hipotiroid vakalar dahil edilmiş olması nedeniyle tiroid otoimmunitesinin etkisinin dışlanamayacağı belirtilmiştir ancak bizim çalışmamız önemli olan faktörün tiroid hormonları olduğunu göstermiştir.

Hipotiroidide görülen yüksek OPG düzeylerini açıklayabilecek faktörlerden biri de hipotiroidide artan TSH'nın OPG üzerindeki potansiyel uyarıcı etkisidir. Hofbauer ve ark. normal insan tiroid dokusunda yüksek düzeyde OPG mRNA ekspresyonu olduğunu ve TSH uyarısı altında doza bağlı olarak doku OPG mRNA ve protein ekspresyonunda artış olduğunu tespit etmişlerdir (98). Bizim çalışmamızda OPG düzeyinde anlamlı farklılık çıkmadı. Bu sonucu hasta ve kontrol grubun ötiroid olmasıyla ilişkilendiriyoruz. Sonuç olarak, OPG düzeyini otoantikör pozitifliğini değil tiroid fonksiyon testlerinin daha fazla etkilediği sonucuna varılabilir.

Trombosit kaynaklı büyüme faktörü ailesinin üyesi olan VEGF ailesi, endotel hücreleri için özgüdür (99). Vücutta hem fizyolojik hem de tümör büyümesi ve yayılmasında içeren patolojik bir çok olayda rol oynar. VEGF koroner arter hastalığındaki iskeminin tetiklediği anjiojenez için bir belirteç olabilir. VEGF ile ilgili çalışmalar metastaz gibi anjiojenez ile giden hastalıklar üzerinde yapılmıştır. Bu çalışmalara örnek verecek olursak Klubo-Gwiedzinska ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma sonucunda serum VEGF konsantrasyonun uzak metastazlı hastalarda sağlıklı kişilere göre daha yüksek seviyede olduğu ancak bölgesel yakın metastazlı hastalarda benzer durum olmadığı görülmüştür. Bu çalışma ile serum VEGF konsantrasyonun uzak metastazlı tiroid kanserlerinde ek marker olarak kullanılabileceği gündeme gelmiştir (100). Xm ve arkadaşları papiller tiroid karsinomada VEGF'nin klinik rolünü değerlendirmek için yaptıkları çalışmada hastaların serum VEGF seviyesi ile lenf nodu metastazı ve ileri tümör aşamalarında ilişki olabileceğini ileri sürmüşlerdir (101).

Çalışmamızda; hasta grupta ultrasonografi ile ateroskleroz tesbit edilmiş olup ateroskleroza sekonder gelişen iskemi sonucu VEGF nin hasta olan grupta arttığını

tesbit ettik ve bu istatistiksel olarak anlamlı çıktı. Bu sonuç tiroid hormon eksikliği olmadan da otoantikör pozitifliğine sekonder ateroskleroz gelişebileceğini ve ilerleyen dönemlerde aterosklerozun tanı ,tedavi ve takibinde bu markerın kullanılabileceği fikrini ortaya çıkarmıştır.

FGF-23 osteoblastlardan sentezlenen fosfatürük etkiye sahip bir hormondur. Kronik böbrek hastalarında GFH düştükçe dolayısıyla fosfor yükseldikçe ve PTH arttıkça FGF-23 düzeyi de artmaktadır (102). Son çalışmalarda kronik böbrek hastalığı ve kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda, yüksek FGF-23 konsantrasyonlarının artmış vasküler kalsifikasyon, sol ventrikül hipertrofisi ve artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkisi olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiş bulunmaktadır (103-104). 195 kbh hastasında yapılan bir çalışmada; FGF-23 koroner arter kalsifikasyonunun en güçlü biyomarkerlarından biri olarak gösterilmiştir (105). Bu çalışmaların aksine son yıllarda 1501 KBH hastasında yapılan bir kohort çalışmasında FGF-23 düzeyi ve koroner arter kalsifikasyonu arasında anlamlı bir ilişki gösterilmemiştir (106). Lee ve arkadaşları da kronik HD hastalarında kalsifikasyon ve FGF-23 düzeyleri arasında ilişki gösterememişlerdir (107). Biz de bu çalışmalara benzer şekilde FGF-23 ve arteriyel sertlik arasında anlamlı ilişki saptayamadık. İlerleyen dönemlerde daha fazla hasta dahil edilip çalışma yapmakta fayda olduğunu düşünüyoruz.

IL-6' nın yüksek düzeyleri, aterosklerotik plak gelişimi ve rüptürü üzerine olan etkilerine ek olarak tromboza artmış yatkınlığa işaret etmektedir. IL-6 gelecekteki kardiyovasküler olaylar için bağımsız bir belirleyici olarak kabul edilmektedir. IL-6 proinflamatuvar bir sitokin olarak düzenleyici rol oynar (108). Aktive olmuş nötrofil ve monositlerin membranlarından serbestlenmesini uyabilirler. IL-6 konak savunmasında oldukça önemli olayları düzenler (109).

Framingham Kalp Çalışması, kardiyovasküler hastalık gelişiminde kolesterolü, aterosklerozun patogenezi için kullanılabilecek major bir biyolojik gösterge olarak tanımlamıştır (110). Aterosklerotik plak oluşumunun altında yatan mekanizmaların araştırılması, hastalık oluşum sürecinin, kolesterol ve lipidlerin arteriyel duvarda birikmesinden öte, belirgin bir inflamatuvar yanıtın yer aldığı kompleks mekanizmalar içerdiği ortaya çıkmıştır (111,112). Biasucci ve ark. IL-6 düzeyinin koroner arter hastalarında artırdığını ve kısa dönem koroner olaylarda belirleyici bir faktör olduğunu ortaya koymuştur (113). Lindmark ve ark. ise 3489 koroner arter hastası ile yaptıkları

çalışmada IL-6 düzeyinin koroner arter hastalığının belirlenmesinde bağımsız bir belirteç olabileceğini ve yüksek IL-6 düzeyinin koroner arter hastalarında mortalitenin artışı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (114). Piconi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise yüksek IL-6 seviyeleri koroner arter hastalıkları ve ateroskleroz ile ilişkili olduğu ve IL-6'nın endotelial adhezyon moleküllerinin salınmasını artırdığı gibi karaciğerde fibrinojen ve prokoagülan maddelerinin üretimini de artırdığı gösterilmiştir (115).

Literatürde primer hipotiroidide IL-6 düzeylerini değerlendiren yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Bu konuda yapılmış ender çalışmaların birinde, subklinik hipotiroidisi olan vakalarda CRP ve IL-6 düzeylerinin kontrollere göre yüksek olduğu, bu durumun da Hashimoto hastalığının yarattığı kronik inflamasyonun ya da TSH uyarısıyla artan TNF- α düzeylerinin bir sonucu olduğu öne sürülmüştür (116). Buna karşılık hipertiroide IL-6 düzeylerinin yüksek olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (117,118). LT4 verilerek hipertiroid hale getirilen ratlarda TNF- α , IL-1 ve IL-6 düzeylerinin arttığı, LT4 kesilmesiyle ötiroid hale geldiklerinde ise IL-6 düzeyleri düşerken TNF- α ve IL-1 düzeylerinin yüksek kalmaya devam ettiği görülmüştür (119). Ayrıca, otoimmün tiroid hastalıklarında intratiroidal IL-6 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (120). Fare tiroidit modellerinde IL-6 reseptör blokörü verilmesinin tiroiditi önlemediğinin görülmesi IL-6'nın otoimmün tiroidit patogenezinde çok önemli bir rol oynamadığı şeklinde yorumlanmıştır (121).

Biz çalışmamızda, hashimoto tiroiditi varlığından ziyade hipotiroidi varlığında IL-6 düzeyinin etkileneceğini ve IL-6 düzeylerinin serum TSH düzeyi ile pozitif bir korelasyon gösterdiğini düşünmekteyiz.

Hipotiroidinin endotel disfonksiyonuna neden olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Hipotiroidili olgularda LDL kolesterol absorpsiyonun artması, endotel disfonksiyonu, hiperkoagulabilite, diastolik hipertansiyon gibi klasik risk faktörlerinin ateroskleroz riskini arttırabileceği üzerinde durulmasına rağmen artmış riskin mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır (122). Sonuç olarak hipotiroidi tanısı mevcut olan hastalarda ateroskleroz gelişmekte ancak bunun TSH'nin direkt etkisi sonucu mu olduğunu yada ötiroid hastalarda otoimmüniteye sekonder de ateroskleroz gelişip gelişmediği anlayabilmek için daha hassas olduğunu düşündüğümüz FMD ile değerlendirme yaptık.

Lekakis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, hastalar TSH değerlerine göre 4 gruba ayrılmıştır. A grubunda TSH 0,4-2 mIU/l, B grubunda TSH 2,01-4 mIU/l arası, C grubunda TSH 4,01-10 mIU/l arası ve D grubunda TSH>10 mIU/l olarak değerlendirilmiştir. Bu gruplarda TSH değeri yükseldikçe FMD'nin düştüğü TSH artışı ile pozitif korelasyon gösterdiği tesbit edilmiştir. Serum TSH seviyesinin 1mIU/ml artması serum total kolesterol konsantrasyonunu kadınlarda 0.09 mmol/L (3.5 mg/dl), erkeklerde 0,16 mmol/L (6.2 mg/dl) artırmaktadır (123). Bu çalışmada TSH yükseldikçe kolesterol seviyeleri daha yüksek bulunmuş ve FMD'nin düştüğü görülmüştür. Bu nedenle bu çalışmanın bulgularını, sadece TSH'ya bağımlı endotel disfonksiyonu şeklinde açıklamak doğru olmayacaktır.

Bizim çalışma grubumuz genç, bilinen aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olmayan, ateroskleroz riskini artıran diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, kronik böbrek yetmezliği gibi hastalıkları bulunmayan, sigara içmeyen ve ailesinde erken yaşta koroner arter hastalığı olmayanlardan oluşturulmuştur. Sağlıklı insanlarda yapılan çalışmalarda, kardiyovasküler riski önleyebilmesi için FMD değerinin %10'un üzerinde olması gerektiği bulunmuştur (83). Bizim çalışmamızda hashimoto olgularının ortalama FMD değeri %9,2 düşük olarak hesaplanmış olup bu ateroskleroz lehine anlamlıdır. Çalışmamız ötiroid hashimoto tiroiditli hastalarda endotel disfonksiyonu olabileceğini göstermiştir. Bu sonuç hashimoto tiroiditli hastalarda hipotiroidi olmasa bile otoimmünitenin ateroskleroz gelişiminde etkili olabileceğini, FMD ve VEGF değerlerinin erken tanıda prediktif değeri olabileceğini bize göstermektedir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak araştırmamızda hashimoto tanısı olan ötiroid hastalarda serum VEGF ile KİMK ve FMD düzeyini istatistiksel olarak anlamlı saptadık.

Fetüin-A, OPG, FGF-23, IL-6 düzeyi bakımından ise iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı.

Bütün bu veriler aterosklerozun sadece hipotiroidi ile ilişkili olmadığını otoimmünitenin de önemli olduğunu göstermektedir. Ayrıca KİMK, FMD ve VEGF parametrelerinin ateroskleroz erken tanısında prediktif değeri olabileceğini düşündürmektedir.

7. KAYNAKLAR

- 1.Hashimoto H.Zur Kenntniss der lymphomatosen veränderung der schilddrüse (struma lymphomatosa).Arch Klin Chir.1912;97:219-248
- 2.Pearce EN,Farwell AP,Braverman LE.Thyroiditis. N Engl J Med. 2003;348:2455-2646
- 3.Murray CJ, Lopez AD (1997). Global mortality, disability, and the contribution of riskfactors: Global Burden of Disease Study. Lancet,349 (9063) :1436-1442.
4. Kumral E. Aterosklerozun Epidemiyolojisi ve Genel Özellikleri. Kumral E, İnce B. Ateroskleroz ve Serebrovasküler Hastalıklar, 1. Baskı, İstanbul: Tayf Matbacılık 2003; 3-9.
5. Erişim: www.tmc.edu/thi/cad.html Erişim Tarihi: 1/09/2005.
6. Kasper DL, Hauser SL, LongoDL, Jameson JL, editors. Çeviri editoru: Sağlıkler Y. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (15. Edisyon). İstanbul: Nobel Matbaacılık 2004; 2060-75.
7. Muendlein A, Stark N, Rein P, et al. Are AHSG polymorphisms directly associated with coronary atherosclerosis? Clin Chim Acta 2012; 413: 287–90.
8. Price PA, June HH, Buckley JR, Williamson MK. Osteoprotegerin inhibits artery calcification induced by warfarin and by vitamin D. Arterioscler
9. Wang Y, Nakayama M, Pitulescu ME, Schmidt TS. Ephrin-B2 Controls VEGF-induced Angiogenesis and Lymphangiogenesis. Nature 2010; 465: 483-486.
10. Donate-Correa, J., et al., FGF23/Klotho axis: phosphorus, mineral metabolism and beyond.Cytokine Growth Factor Rev, 2012. 23: p. 37-46
11. Kinlay S, Ganz P (1997). Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. Am J Cardiol, 80:111-161
12. Charles B,Dana KA,Timothy RB,David LD,John GH,Raphael EP.(2005)Schwart's Principles of Surgery.8th ed.Mac Graw Hill,NY,p:1395-1429
13. Werner and Ingbar's The Thyroid:a fundamental and clinical text.8th ed/edited by Lewis E.Braverman,Robert D.Utiger 2000;52-80,579-586,1044-1048
14. LaFranchi SH, Hanna CE, Kappy MS et al. The thyroid gland and its disorders. Principles and Practice of Pediatric Endocrinology, Charles C. Thomas, Springfield, IL, 2005; p.343

15. Ede B. Tiroit cerrahisinde tiroit hormonlarının peroperatif degisimleri. Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2006
16. Özata M. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavisi. Tiroid hormonları ve tiroid hastalıklarının fizyopatolojisi. Gata Basımevi 2003; 1-15
17. Leslie J, DeGroot MD. Graves' Disease and the manifestations of thyrotoxicosis. The Thyroid and Its Diseases. 2007 <http://www.thyroidmanager.org>
18. Van Sande J, Parma J, Tonacchera M, et al. Somatic and germline mutations of the TSH receptor gene in thyroid diseases. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:2577-2585.
19. Ede B. Tiroit cerrahisinde tiroit hormonlarının peroperatif degisimleri. Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2006
20. William F Ganong. Ganong Medical Physiology 20. Edition Part IV 2002; 308-321.
21. Physiology Arthur C GUYTON. Textbook of Medical Physiology 7. Edition Part XIII 2001: 1291-1301
22. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. N Engl J Med. 2003;348
23. Thyroiditis. AuntMinnie.com.
[http://www.auntminnie.com/index.asp?sec=ref&sub=ncm&pag=end&itemid=54277#Acute Thyroiditis](http://www.auntminnie.com/index.asp?sec=ref&sub=ncm&pag=end&itemid=54277#Acute%20Thyroiditis)
24. Intenzo CM, et al. Scintigraphic features of autoimmune thyroiditis. Radiographics 2001; 21: 957-964
25. Intenzo CM, et al. Scintigraphic manifestations of thyrotoxicosis. Radiographics 2003; 23: 857-869
26. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. N Engl J Med. 2003;348:2455-2646.
27. Guy J R, Fagien S, Donovan J P, Rubi M L. Methylprednisolone Pulse Teraphy in Severe Dysthroid Optic Neuropathy. Ophthalmology 1989; 96: 1048-1052.
28. O'Donnell AL. Hyperthyroidizm: Systemic Effects and Differential Diagnosis. Falk SE Thyroid Disease. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Raven; 1997; 14: 241-252.
29. Jackson IMD, Hennessey JV, Thyroiditis. In: Becker KL, editors. Principles and practice of endocrinology and metabolism. Third edition. Lippincott Williams & Wilkins. S. 456-458.

30. Tunbridge WM, Vanderpump MP. Population screening for autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 239- 253.
31. Farwell AP, Braverman LE. Inflammatory thyroid disorders. *Otolaryngol Clin North Am* 29: 541-556, 1996.
32. Bravermann LE, Utiger RD(eds): *Werner and Ingbar's The Thyroid*, ed 9. Lippincott, Philadelphia, 200
33. Wartofsky L., Van Nostrand D., Burman D. K., Overt and 'Subclinical' Hypothyroidism in Women. *Obstetrical and Gynecological Surgery* 2006 Vol 61: 535-542
34. Larsen PR, Davies TF. The thyroid gland. *Williams Textbook of Endocrinology* 10th edition, WB Saunder's Company, 2003; 436-469
35. Saravan P. Thyroid autoantibodies. *Endocrinol and Metab Clinic of North Am.* 2001; 30: 315-318
36. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. *Tiroid Hastalıları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu* 2012
37. Gimbrone MA Jr. Vascular endothelium, hemodynamic forces and atherosclerosis. *Am J. Pathol* 1999; 155: 1-5
38. Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001 16; 285: 2508-9
39. Fruchard JC, Nierman MC, Stroes ESG, et al. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation* 15; 109 (23 Supp 1): III15-9
40. Ridker PM. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: Rationale and design of the Jupiter trial. *Circulation* 2003; 108: 2292-97.
41. Heiss A, DuChesne A, Denecke B, et al. Structural basis of calcification inhibition by alpha2-HS glycoprotein/fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles. *J Biol Chem.* 2003; 278: 13333-41.
42. Mathews ST, Rakhade S, Zhou XH, et al. Fetuin-null mice are protected against obesity and insulin resistance associated with aging. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006; 350: 437
43. Ix JH, Shlipak MG, Brandenburg VM, et al. Association between human fetuin-A and the metabolic syndrome: data from the Heart and Soul Study. *Circulation*

2006; 113: 1760-67.

44. Mehrotra R. Emerging role for fetuin-A as contributor to morbidity and mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2007; 72: 137–40.

45. Mads Nybo and Lars M Rasmussen The capability of plasma osteoprotegerin as a predictor of cardiovascular disease: a systematic literature review *European Journal of Endocrinology* 2008 159 603–608

46. Olesen P, Ledet T & Rasmussen LM. Arterial osteoprotegerin: increased amounts in diabetes and modifiable synthesis from vascular smooth muscle cells by insulin and TNF- α . *Diabetologia* 2005 48 561–568.

47. Dhore CR, Cleutjens JP, Lutgens E, Cleutjens KB, Geusens PP, Kitslaar PJ, Tordoir JH, Spronk HM, Vermeer C, Daemen MJ: Differential expression of bone matrix regulatory proteins in human atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21:1998-2003, 2001.

48. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, Scully S, Tan HL, Xu W, Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS. osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev.* 1998 1260-1268.

49. Min H, Morony S, Sarosi I, Dunstan CR, Capparelli C, Scully S, Van G, Kaufman S, Kostenuik PJ, Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS. Osteoprotegerin reverses osteoporosis by inhibiting endosteal osteoclasts and prevents vascular calcification by blocking a process resembling osteoclastogenesis. *J Exp Med.* 2000 21;192:463-74

50. Wartiovaara U. A Peripheral Blood Platelets Express VEGF-C and VEGF Which are Released During Activation. *Thromb Haemost* 1998; 80: 171-175.

51. Zachary I et al. Signalling transduction mechanisms mediating biological actions of the vascular endothelial growth factor family. *Cardiovasc Res* 2001;49:568-581

52. Alidoosti M, Ghaedi M, Soleimani A, Bakhtiyari S, Rezvanfard M, Golkhu S, Mohammadtaghvaei N. Study on the Role of Environmental Parameters and HIF-1A Gene Polymorphism in Coronary Collateral Formation Among Patients with Ischemic Heart Disease *Clin Biochem* 2011; 44: 1421-1424.

53. Puranik R, Celermajer DS. Smoking and Endothelial Dysfunction *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 45: 443-458.

54. Prie D, Torres PU, Friedlander G. [A new axis of phosphate balance control: fibroblast growth factor 23-Klotho]. *Nephrologie & thérapeutique.* 2009;5:513-9.

55. Prie D, Urena Torres P, Friedlander G. [Fibroblast Growth Factor 23-Klotho: a new axis of phosphate balance control]. *Medecine sciences : M/S.* 2009;25:489-95.

56. Bacchetta J, Cochat P, Salusky IB. [FGF23 and Klotho: the new cornerstones of phosphate/calcium metabolism]. Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie. 2011;18:686-95.
57. Shalhoub V, Shatzen EM, Ward SC, Davis J, Stevens J, Bi V, et al. FGF23 neutralization improves chronic kidney disease-associated hyperparathyroidism yet increases mortality. The Journal of clinical investigation. 2012;122:2543-53.
58. Şentürk BA, Uzun R, Üstüner F, Cirit M, İnce S. Kronik Böbrek Hastalarında Serum Fosfat Düzeyleri ve Kalsiyum X Fosfat Sonuçlarının Karotis İntima-Media Kalınlığı ile İlişkisi. Türk Klinik Biyokimya Derg 2006; 4: 31-7.
59. Shroff, R., Phosphate is a vascular toxin. Pediatr Nephrol, 2013. 28: p. 583-93.
60. Hansson GK 1997. Cell-mediated immunity in atherosclerosis. Curr Opin Lipidol, 8:301-311.
61. Abbas A. K., Lichtman A. H., Pober J. S. (2005). Cellular and Molecular Immunology, Elsevier Saunders pub. Cytokines, 5:243- 275.
62. Ross R 1999. Atherosclerosis—an inflammatory disease. N Engl J Med, 340:115-126.
63. Goran K, Robertson AK, Shoderberg-Naucher C (2006). Inflammation and atherosclerosis. Ann Rev Pathol Mech Dis, 1:297-329
64. Bennet AM, Prince JA, Fei GZ, et. al (2003). Interleukin-6 serum levels and genotypes influence the risk for myocardial infarction. Atherosclerosis,171(2):359-367.
65. Ikeda U, Ito T, Shimada K (2001). Interleukin-6 and acute coronary syndrome. Clin Cardiol, 24:701-704.
66. Weisberg P (1999). Mechanisms modifying atherosclerotic disease-from lipids to vascular biology. Atherosclerosis, 147(ek 1):3-10.
67. Kinlay S, Ganz P (1997). Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. Am J Cardiol, 80:111-161.
68. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. Circulation 1993; 87(suppl II):56-65
69. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. Circulation 1986; 74:1399-1406

- 70.** O'Leary DH, Polak JF. Intima-Media Thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol.* 2002; 90 (suppl) :18L-21L
- 71.** Kingwell BA. Wall changes induced by blood pressure and antihypertensive drugs in large arteries. Touboul PJ, Hennerici M, editors. *Intima-Media Thickness, Drugs and Stroke.* 1st edition. 2002; p.19-24
- 72.** Geul KW, Van Sluisveld IL, Grobbee DE, et al. The importance of thyroid microsomal antibodies in the development of elevated serum TSH in middle-aged women: Association with serum lipids. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993; 39:275-80
- 73.** Hennerici M, Meairs S. Ultrasound imaging of early Atherosclerosis. Touboul PJ, Hennerici M, editors. *Intima-Media Thickness, Drugs and Stroke.* 1 st edition. 2002. p. 83-89
- 74.** Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96:1432-7
- 75.** Chambless LE, Heis G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol.* 1997; 146:483-494
- 76.** Egashira, K. Clinical importance of endothelial function in arteriosclerosis and ischemic heart disease. *Circulation journal :* official journal of the Japanese Circulation Society, 2002. 66: p. 529-33.
- 77.** Esper, R.J., et al., Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovascular diabetology*, 2006. 5: p. 4.
- 78.** Celermajer, D.S., Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? *Journal of the American College of Cardiology*, 1997. 30: p. 325-33.
- 79.** Davignon, J. and P. Ganz, Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*, 2004. 109(23 Suppl 1): p. III27-32.
- 80.** Weisberg P (1999). Mechanisms modifying atherosclerotic disease-from lipids to vascular biology. *Atherosclerosis*, 147(ek 1):3-10.
- 81.** Yoshida, T., et al., Prognostic value of flow-mediated dilation of the brachial artery in patients with cardiovascular disease. *Internal medicine*, 2006. 45: p. 575-9.
- 82.** Zeiher, A.M., et al., Endothelium-mediated coronary blood flow modulation in humans. Effects of age, atherosclerosis, hypercholesterolemia, and hypertension. *The Journal of clinical investigation*, 1993. 92: p. 652-62.

- 83.** Neunteufl T, Heher S, Katzenschlager R, et al. 2000 Late prognostic value of FMD in the brachial artery of patients with chest pain Am J Cardiol 86:207-210
- 84.** A83. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. N Engl J Med. 1987; 316:1371-1375
- 85.** Allan PL, Mowbray PI, Lee AJ. Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease. Edinburgh Artery Study. Stroke 1997; 28:348- 353
- 86.** Reinehr T, Kiess W, Sousa G, Stoffel-Wagner B, Wunsch R. Intima media thickness in childhood obesity: Relations to inflammatory marker, glucose metabolism, and blood pressure. Metabolism Clinical and Experimental 2006; 55:113- 118
- 87.** Mayet J. Is carotid artery intima-media thickening a reliable marker of early atherosclerosis? J Cardiovasc Risk, 2002; 9:77-81
- 88.** Monzani F, Caraccio M Effect of Levothyroxine Replacement on Lipid Profile and Intima-Media Thickness in Subclinical Hypothyroidism:A Double Blind,Placebo-Controlled Study. The Journal Clinical Endocrinology & Metabolism 2004; 89:2099-2106
- 89.** Nagasaki T, Inaba M, Henmi Y, et al. Decrease in carotid intima-media thickness in hypothyroid patients after normalization of thyroid function.:Clin Endocrinol (Oxf). 2003 ; 59:607-12
- 90.** Baldassarre D et al Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors. Stroke 2000; 31:2426-30
- 91.** Muendlein A, Stark N, Rein P, et al. Are AHSN polymorphisms directly associated with coronary atherosclerosis? Clin Chim Acta 2012; 413: 287–90.
- 92.** Xiao DM, Wu Q, Fan WF, Ye XW, Niu JY, Gu Y. Effect of serum FGF-23, MGP and fetuin-A on calcium-phosphate metabolism in maintenance hemodialysis patients. Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis. 2013;17:483-92
- 93.** Weikert C, Stefan N, Schulze MB, Pischon T, Berger K, Joost HG,Häring HU, Boeing H, Fritsche A. Plasma Fetuin-A levels and the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. Circulation 2008;118
- 94.** Jung HH, Baek HJ, Kim SW. Fetuin-A, coronary artery calcification and outcome in maintenance hemodialysis patients. Clinical nephrology.

2011;75:391-6.

- 95.** Manghat P, Souleimanova I, Cheung J, Wierzbicki AS, Harrington DJ, Shearer MJ, et al. Association of bone turnover markers and arterial stiffness in predialysis chronic kidney disease (CKD). *Bone*. 2011;48:1127-32.
- 96.** Min H, Morony S, Sarosi I, Dunstan CR, Capparelli C, Scully S, Van G, Kaufman S, Kostenuik PJ, Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS. Osteoprotegerin reverses osteoporosis by inhibiting endosteal osteoclasts and prevents vascular calcification by blocking a process resembling osteoclastogenesis. *J Exp Med*. 2000 21;192:463-74
- 97.** Nagasaki T, Inaba M, Jono S, Hiura Y, Tahara H, Shirakawa K, et al. Increased levels of serum osteoprotegerin in hypothyroid patients and its normalization with restoration of normal thyroid function. *Eur J Endocrinol*, 2005; 152: 347-53
- 98.** Guang-da X, Hui-ling S, Zhi-song C, Lin-shuang Z. Changes in plasma concentrations of osteoprotegerin before and after levothyroxine replacement therapy in hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005; 90: 5765-8.
- 99.** Hofbauer LC, Kluger S, Kuhne CA, Dunstan CR, Burchert A, Schoppet M, et al. Detection and characterization of RANK ligand and osteoprotegerin in the thyroid gland. *J Cell Biochem*, 2002; 86: 642-50.
- 100.** Bikfalvi A. Recent developments in the inhibition of angiogenesis: examples from studies on platelet factor-4 and the VEGF/VEGFR system. *Biochemical Pharmacology* 2004;68:1017-1021
- 101.** Klubo-Gwiedzdzinokaj. Junile R. Kopczynska E. Juraniec O. Kardymswicz H. The compression of serum vascular endothelial growth factor levels between patients with metastatic and non-metastatic thyroid cancer and patients with non toxic multinodular goitre. *Eur J. endocrinol* 2007;157:521-7
- 102.** Yu XM, Lo CY, Lam AK, leung P, Luk JM. Serum vascular endothelial growth factor C correlates with lymph node metastases and high risk tumor profiles in papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 2008 ; 247: 483-9.
- 103.** Westerberg PA, Linde T, Wikstrom B, Ljunggren O, Stridsberg M, Larsson TE. Regulation of fibroblast growth factor-23 in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22, 3202-7.
- 104.** Manghat P, Fraser WD, Wierzbicki AS, Fogelman I, Goldsmith DJ, Hampson G. Fibroblast growth factor-23 is associated with C-reactive protein, serum phosphate and bone mineral density in chronic kidney disease. *Osteoporos Int* 2010; 21: 1853–61
- 105.** Parker BD, Schurgers LJ, Brandenburg VM, Christenson RH, Vermeer C, Ketteler M, et al. The associations of fibroblast growth factor 23 and uncarboxylated matrix gla protein with mortality in coronary artery disease: the heart and soul study. *Ann Intern Med* 2010; 152:640–8.

- 106.** Morena M, Jaussent I, Halkovich A, Dupuy AM, Bargnoux AS, Chenine L, et al. Bone biomarkers help grading severity of coronary calcifications in non dialysis chronic kidney disease patients. *PloS one*. 2012;7:e36175.
- 107.** Scialla JJ, Lau WL, Reilly MP, Isakova T, Yang HY, Crouthamel MH, et al. Fibroblast growth factor 23 is not associated with and does not induce arterial calcification. *Kidney international*. 2013;83:1159-68.
- 108.** Lee CT, Chua S, Hsu CY, Tsai YC, Ng HY, Kuo CC, et al. Biomarkers associated with vascular and valvular calcification in chronic hemodialysis patients. *Disease markers*. 2013;34:229-35
- 109.** Bilgehan H. (1996). *Temel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi*, 340
- 110.** Bennet AM, Fei GZ, Prince JA. et. al. (2003). Interleukin-6 serum levels and genotypes influence the risk for myocardial infarction. *Atherosclerosis*,171: 359-367
- 111.** Koenig W, Löwel H, Baumert J, Meisinger C (2004). C- reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham Score: implications for future risk assessment results from a large cohort study in southern. *Circulation*,109:1349-1353.
- 112.** Libby P, Theroux P (2005). Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*,111:3481-3488.
- 113.** Vaina S, Stefanadis C (2005). Detection of the vulnerable coronary atheromatous plaque. Where are we now? *Int Cardiovasc Intervent*,7:75-87
- 114.** Biasucci LM, Caligiuri G, Dinarello CA, Fantuzzi G, Ginnetti F, Liuzzo G, Maseri A, Rebuzzi AG(1999). Increasing levels of IL-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation*, 99:2079-2084
- 115.** Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A (2001). Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA*, 286:2107-2013.
- 116.** Piconi L, Quagliaro L, Da Ros R, Assaloni R, Giugliano D, Esposito K, Szabo C, Ceriello A (2004). Intermittent high glucose enhances ICAM-1, VCAM-1, E-selectin and interleukin-6 expression in human umbilical endothelial cells in culture: the role of poly (ADP-ribose) polymerase. *J Thromb Haemost*, 2:1453-1459
- 117.** Taddei S, Caraccio N, Virdis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, et al. Lowgrade systemic inflammation causes endothelial dysfunction in patients with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006; 91: 5076-82.
- 118.** Siddiqi A, Monson JP, Wood DF, Besser GM, Burrin JM. Serum cytokines in

thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999; 84: 435-9.

119. Akalin A, Colak O, Alatas O, Efe B. Bone remodelling markers and serum cytokines in patients with hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2002; 57: 125-9.

120. Simsek G, Karter Y, Aydin S, Uzun H. Osteoporotic cytokines and bone metabolism on rats with induced hyperthyroidism; changes as a result of reversal to euthyroidism. *Chin J Physiol*, 2003; 46: 181-6.

121. Ruggeri RM, Barresi G, Sciacchitano S, Trimarchi F, Benvenga S, Trovato M. Immunoexpression of the CD30 ligand/CD30 and IL-6/IL-6R signals in thyroid autoimmune diseases. *Histol Histopathol*, 2006; 21: 249-56.

122. Özata M. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavisi. Tiroid hormonları ve tiroid hastalıklarının fizyopatolojisi. *Gata Basımevi* 2003; 1-15

123. Bindels AJ, Westendorp RG, Frolich M, Seidell JC, Blokstra A, Smelt AH 1999 The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: a need for case-finding? *Clin Endocrinol* 50:217-220

