



T.C
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
DÜZCE TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ TEDAVİSİNİN
KARDİYOVASKÜLER RİSK
ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Yaşar SERTBAŞ

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Yusuf AKCAN

Yrd. Doç. Dr. Mehmet YAZICI

DÜZCE 2004

TEŞEKKÜR

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

Özgenlik eğitimin süresinde her zaman yanımda olduğu için, her zaman deneyimlerini bana aktardığı için, Dr. Hacı ÇINAR, Yrd. Doç. Dr. Zerrin ÇINAR, Dr. Oğuz ÜSKÜDAR'a tezimin hazırlanmasında beni yönlendiren, çalışmalarım sırasında bana yol gösteren, yardım ve anlayışlarını esirgemeyen değerli hocalarım Doç. Dr. Yusuf AKCAN ve Yrd. Doç. Dr. Mehmet YAZICI'ya,

Ve...

Eğitimin katkılarından dolayı Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Kardiyoloji, Göğüs Hastalıkları, Biyokimya ve Enfeksiyon Hastalıkları AD'ları Öğretim Üyeleri

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ TEDAVİSİNİN

KARDİYOVASKÜLER RİSK

ÜZERİNE ETKİLERİ

Düzce'de bulunduğum süreçte sıcak ilgi ve desteğini gördüğüm arkadaşlarım Hasan BELLİ, YILMAZ YILDIZ, Mehmet KESKİN, Şeyda BELLİ, Hüseyin ANUL ve özgenlik eğitimin süresince çalıştıktan mutluluk duyduğum, diğer çalışmaya arkadaşlarıma.

Bu işi özveri ve sabırla beni destekleyen aileme teşekkür ederim.

Dr.Yaşar SERTBAŞ

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Yusuf AKCAN

Yrd. Doç. Dr. Mehmet YAZICI

DÜZCE 2004

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sırasında her açıdan yetişmemde önemli katkıları olan, her zaman deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Yıldırım ÇINAR, Yrd. Doç. Dr. Zerrin BİCİK, Yrd. Doç. Dr. Tarık ER, Yrd. Doç. Dr. Özcan YILDIZ, Dr. Oğuz ÜSKÜDAR'a, tezimin hazırlanmasında beni yönlendiren, çalışmamı hazırlamamda bana yol gösteren, yardım ve anlayışlarını esirgemeyen değerli hocalarım Doç. Dr. Yusuf AKCAN ve Yrd. Doç. Dr. Mehmet YAZICI'ya,

Ve.....

Eğitimime katkılarından dolayı Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Kardiyoloji, Göğüs Hastalıkları, Biyokimya ve Enfeksiyon Hastalıkları AD'ları öğretim üyelerine,

Düzce'de bulunduğum sürece sıcak ilgi ve desteğini gördüğüm candan arkadaşlarım Hasan BELLİ, İlker ÖZER, İlker AYDOĞAN, İdris YILDIZ, Mahmut KESKİN, Şeyda BELLİ, Hüseyin ANUL ve uzmanlık eğitimim süresince çalışmaktan mutluluk duyduğum, tüm çalışma arkadaşlarıma,

Büyük özveri ve sabırla beni destekleyen aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
SİMGE VE KISALTMALAR	IV
ŞEKİLLER	V
TABLolar	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Tiroid Bezi ve Anatomisi	2
2.2 Tiroid Hormon Sentezi ve Sekresyonu	2
2.2.1 İyod Metabolizması ve Transportu	3
2.2.2 Tirozillerin İyodinasyonu	3
2.2.3 İyodotirozillerin Tiroglobulin İçinde Çiftleşmesi	4
2.2.4 Tiroglobulin Sentezi ve Sekresyonu	4
2.2.5 Tiroglobulinlerin Proteolizi ve Tiroid Hormon Sekresyonu	4
2.3 Tiroid Hormon Metabolizması	5
2.3.1 Tiroksin	5
2.3.2 Triiyodotironin	6
2.3.3 Reverse Triiyodotironin	6
2.3.4 Serum Bağlayıcı Proteinler	6
2.4 Tiroid Hormon Regülasyonu	7
2.4.1 Tirotropin (TSH)	7
2.4.2 Tirotropin Salgılayıcı Hormon	8

2.4.3 TSH sekresyonunu etkileyen diğer faktörler	8
2.5 Tiroid Otoantikorları	9
2.6 Tiroid Hormon Etkileri	10
2.6.1 Fetal Gelişim Üzerine etkileri	10
2.6.2 Oksijen Harcanması, Isı Yapımı Ve Serbest Radikal Oluşumu Üzerine Etkileri	10
2.6.3 Kardiyovasküler Etkiler	11
2.6.4 Sempatik Etkiler	12
2.6.5 Pulmoner etkiler	13
2.6.6 Hematopoetik etkiler	13
2.6.7 Gastrointestinal Etkiler	14
2.6.8 İskelet Sistemine Etkiler	15
2.6.9 Nöromusküler Etkiler	15
2.6.10 Lipid ve Karbonhidrat Metabolizmaları Üzerine Etkileri	15
2.6.11 Endokrin Etkiler	16
2.7 Subklinik Hipotiroidi	16
2.7.1 Etiyoloji	17
2.7.2 Ayırıcı Tanı	19
2.7.3 Epidemiyoloji	19
2.7.4 Randomize Çalışmalar	20
2.7.5 Serum Lipid ve Apoprotein Konsantrasyonları	21
2.7.6 Kardiyak Fonksiyonlar	22
2.7.7 Koroner Arter Hastalığı	22
2.7.8 Nöropsikiyatrik bozukluklar	23
2.7.9 Hamilelik	23

2.7.10 Diğer bulgular	23
2.8. Lipidler	25
2.8.1 Yağ asitleri	25
2.8.2 Trigliseridler (Triaçilgliserol)	25
2.8.3 Fosfolipidler	26
2.8.4 Kolesterol	27
2.8.5 Lipoproteinler	27
2.9 Hiperkolesterolemi ve Ateroskleroz	30
2.9.1 Epidemiyolojik Çalışmalar	32
2.9.2 Ulusal Kolesterol Eğitim Programı ve Tedavi Protokolleri	33
2.10 Framingham Çalışması ve Risk Skorlaması	37
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	44
4. BULGULAR	46
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ	56
7. ÖZET	57
8. ABSTRACT	58
9. KAYNAKLAR	59
10.ÖZGEÇMİŞ	70

ŞEKİLLER

Şekil-1 T4, T3 ve rT3'ün moleküler yapıları	3
Şekil-2 İyodun organifikasyonu	3
Şekil-3 Tiroid hormon sentezi	5
Şekil-4 Hipotiroidinin hemodinamik etkileri	12
Şekil-5 Triaçil gliserol yapısı	26
Şekil-6 Fosfolipid yapısı	26
Şekil-7 VLDL ve Şilomikron Metabolizma Yolu	29
Tablo 7- Vaka ve Kontrol Gruplarının Yaş Değerlerinin Karşılaştırılması	46
Tablo-8 Subklinik Hipotiroidi Tanısı Konulan Hastaların Tedavi Öncesi ile Sonrası Tiroid Hormon Parametreleri ve Hemodinamik Değerlerinin Karşılaştırılması	47
Tablo-9 Kontrol Grubu Tiroid Fonksiyon Değerlerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Vaka Grubu Değerleri ile İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması	48
Tablo-10 Subklinik Hipotiroidi Hastalarını Tedavi Öncesi ile Sonrası Lipid Parametre Değerleri ve On Yıllık Risklerinin Karşılaştırılması	49
Tablo-11 Kontrol Grubu Lipid Parametreleri ve On Yıllık Koroner Arter Hastalığı Risklerinin, Subklinik Hipotiroidi Hastalarını Tedavi Öncesi ve Sonrası Değerleri ile Karşılaştırılması	50

TABLÖLER

Tablo-1 T4'ün T3'e dönüşümünü etkileyen periferik faktörler	7
Tablo-2 Başlıca Hipotiroidi nedenleri	18
Tablo -3 Subklinik Hipotiroidili Hastalarda Kardiyovasküler Bulgular	21
Tablo-4 Koroner Kalp Hastalıkları İçin Risk Faktörleri	31
Tablo-5 Plazma lipid seviyeleri ve sınıflandırması	34
Tablo-6 Erişkinlerde LDL Kolesterol Seviyelerine Göre Tedavi Protokolleri	36
Tablo 7- Vaka ve Kontrol Gruplarının Yaş Değerlerinin Karşılaştırılması	46
Tablo-8 Subklinik Hipotiroidi Tanısı Konulan Hastaların Tedavi Öncesi ile Sonrası Tiroid Hormon Parametreleri ve Hemodinamik Değerlerinin Karşılaştırılması	47
Tablo-9 Kontrol Grubu Tiroid Fonksiyon Değerlerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Vaka Grubu Değerleri İle İstatistiksel Olarak Karşılaştırılmaları	48
Tablo-10 Subklinik Hipotiroidili Hastaların Tedavi Öncesi ile Sonrası Lipid Parametre Değerleri ve On Yıllık Risklerinin Karşılaştırılması	49
Tablo-11 Kontrol Grubu Lipid Parametreleri ve On Yıllık Koroner Arter Hastalığı Risklerinin, Subklinik Hipotiroidisi Bulunan Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Değerleri ile Karşılaştırılması	50

SİMGE VE KISALTMALAR

TSH	Thyroid stimulating hormone
FT3	Free triiodothyronine
FT4	Free thyroxine
TK	Total kolesterol
LDL	Low density lipoprotein
HDL	High density lipoprotein
Lp(a)	Lipoprotein (a)
Apo A	Apolipoprotein A
Apo B	Apolipoprotein B
Apo C	Apolipoprotein C
Apo D	Apolipoprotein D
Apo E	Apolipoprotein E

2. GENEL BİLGİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde üzerinde görüş birliği sağlanmış koroner arter hastalığı risk faktörleri yaş, ailede koroner arter hastalığı öyküsü, hipertansiyon, yüksek dansiteli lipoprotein düzeyinin düşük bulunması ve sigara kullanımıdır.

Klinik hipotiroidinin özellikle hipertansiyon ve dislipidemiye yol açarak artmış kardiyovasküler riski arttırdığı ve tedavisinin, risk azalmasına katkı sağladığı bilinmektedir. Fakat gerek subklinik hipotiroidinin artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile olan birlikteliği, gerekse tedavisinin kardiyovasküler riskler üzerine olan etkilerini araştıran az sayıda çalışma olup, bunların da sonuçları tartışmalıdır.

Literatürde subklinik hipotiroidi ve tedavisinin kardiyovasküler risk artışı ile primer ilişkili bulunan kan basıncı ve lipid parametreleri üzerine olan etkileri ayrı ayrı incelenmiş olsa da bu verilerin kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğu bilinen yaş, sigara içimi gibi diğer faktörler ile bir arada kapsamlı değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada subklinik hipotiroidili bireylerde tek başına tiroid hormon replasmanı tedavisinin uzun vadede kardiyovasküler riskte azalma sağlayıp sağlamadığının parametre olarak yaş, sigara içimi, sistolik kan basıncı, total kolesterol ve yüksek dansiteli lipoprotein düzeylerinin kullanıldığı "Framingham Risk Skoruması" ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

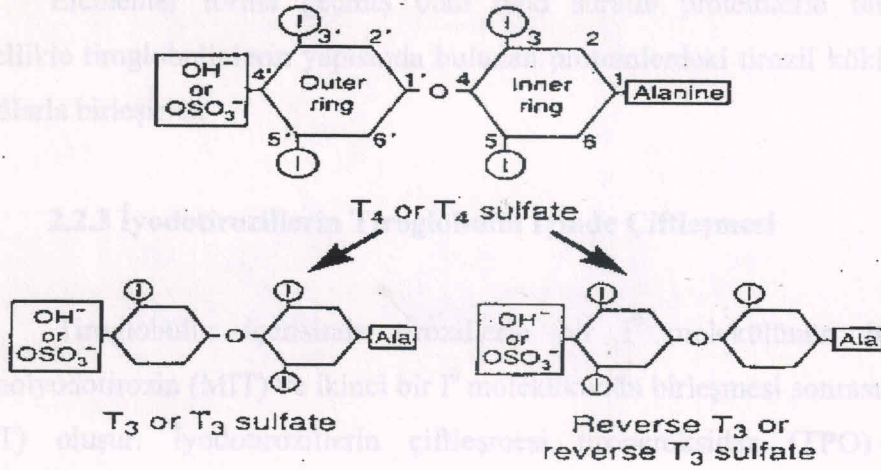
2.1 Tiroid Bezi ve Anatomisi

Tiroid bezi trakeanın önünde, krikoid kartilaj ve suprasternal çentik arasında bulunan endokrin bir organdır. Tiroid bezi normal erişkinlerde 10-20 gram arasındadır. ¹ Kadınlarda, erkeklere oranla biraz daha büyük olup yaş, vücut-kitle indeksi ile boyutu artarken, fazla iyot alımı azalır. Gestasyonun üçüncü haftasında farinks tabanında birinci ve ikinci brakiyal keseler arasında oluşur. Arasında istmusun bulunduğu iki ayrı lobdan meydana gelir. İstmus yukarıya doğru genişleyerek piramidal lobu oluşturur. Piramidal lob, genellikle tiroid bezinin büyüdüğü durumlarda belirgin hale gelir.

Tiroid bezi fibröz bir kapsülle çevrilmiş olup, histolojik incelemede çok sayıda foliküllerin varlığı görülmektedir. Her folikülün ortasında, içi kolloid madde ile dolu olan bir lümen bulunup, silendirik epitel hücreleri ile çevrilidirler. Bu kolloid madde içinde tiroide özgü bir protein olan tiroglobulin bulunur. Tiroid hormon ihtiyacı bulunan durumlarda, Tiroid Stimulan Hormon'un (TSH) foliküler hücrelerde kendine özgü reseptörlere bağlanması ile tiroglobulin yapımı artacak ve bunların proteolizleri sonrasında kana tiroid hormon salınımı gerçekleşecektir.

2.2 Tiroid Hormon Sentezi ve Sekresyonu

Tiroid hormon sentezi gestasyonun, on ile onbirinci haftaları arasında başlar. Biyolojik olarak aktif iki tiroid hormonu bulunmaktadır: Tiroksin (T4) ve Triiodotironin (T3). Bunlar eter bağı ile tiroksin molekülüne bağlanan fenil halkalarına sahiptirler. Her ikisi de içte bulunan halkalarında iki iyod atomu içerirler. T4 dış halkasında iki iyod atomu bulundururken, T3 ise dış halkasında sadece bir iyod atomu bulundurmaktadır. T4'ün iç halkasında bulunan iyod atomunun uzaklaştırıldığı durumlarda biyolojik olarak aktif olmayan bir madde olan 3,3',5' triiodotironin (reverse T3, rT3) oluşur (Şekil-1). T4 sadece tiroid bezi tarafından yapılırken, T3 ise tiroid ve diğer birçok organlar tarafından T4'ün deiyodinizasyonu ile yapılır. T4 ve T3, tiroglobulin içinde gerekli oldukları zaman salınmak üzere bol miktarda bulunurlar.



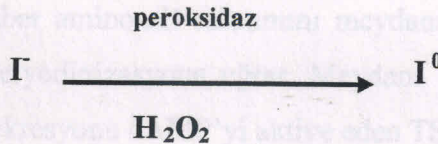
Şekil -1: T₄, T₃ ve rT₃'ün moleküler yapıları

2.2.1 İyod Metabolizması ve Transportu

İyod tiroid hormon fonksiyonlarının sağlanması için esansiyel bir maddedir. Hava, su ve gıdalar ile ortalama olarak günde 100-500 mikrogram iyod alınır. İyod eksikliğinin gelişmemesi için egrekli minimum iyod miktarı günlük 50 µg dır. I tiroid interstisiyumundan tiroid folikül hücrelerine bazal membran boyunca taşıyıcı protein (Na / I simporter) adı verilen intrinsik membran proteinleri yoluyla taşınır.

2.2.2 Tirozillerin İyodinasyonu

Hücreye giren yüksek miktarda iyonize iyod, hücre içinde H₂O₂ ile okside ve peroksidaz enzim aracılığı ile de katalize olarak tiroglobulinler içindeki tiroziller ile birleşebilen aktif elementer forma dönüşürler (Şekil-2).



Şekil -2 İyodun organifikasyonu

Elementer forma geçmiş olan iyod süratle proteinlerle birleşme eğilimindedir. Özellikle tiroglobulinlerin yapısında bulunan proteinlerdeki tirozil kökleri buna müsait olup, iyodlarla birleşirler.

2.2.3 İyodotirozillerin Tiroglobulin İçinde Çiftleşmesi

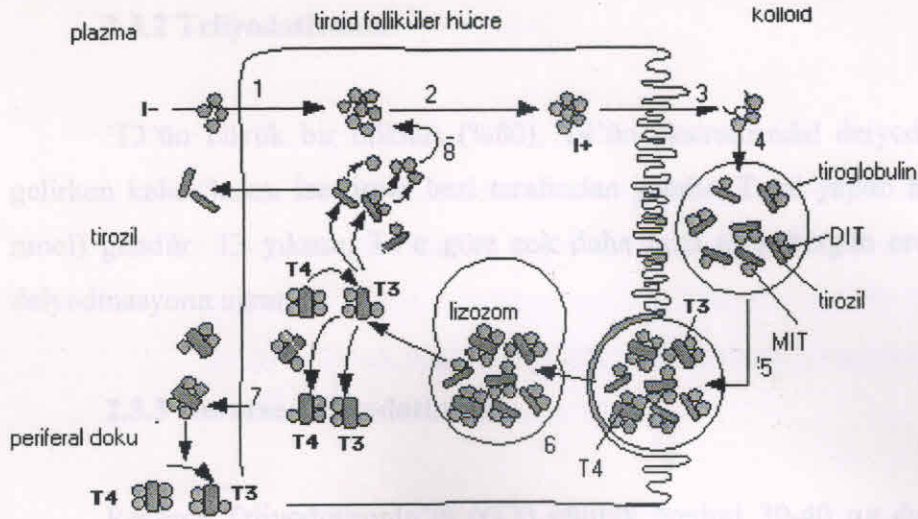
Tiroglobulin içerisinde tirozillerle bir I^0 molekülünün birleşmesi sonrasında monoiyodotirozin (MIT) ve ikinci bir I^0 molekülünün birleşmesi sonrasında ise diiyodotirozin (DIT) oluşur. İyodotirozillerin çiftleşmesi tiroperoksidaz (TPO) enzimi aracılığıyla olmaktadır. L-tiroksin, (T_4 = tetraiyodotironin) iki DIT'in birleşmesi sonrasında oluşur. T_3 ise bir MIT ile DIT birleşmesi sonrasında oluşur ve dolaşıma salınır.

2.2.4 Tiroglobulin Sentezi ve Sekresyonu

Tiroglobulinler, 5496 amino asitten meydana gelen ve molekül ağırlığı 660 kilo dalton olan büyük glikoprotein molekülüdürler. Sıklıkla tiroid foliküllerinin lümeninde bulunurlar. Sentez ve glikozillenmeleri ise granüllü endoplazmik retikulum tarafından sağlanmaktadır. Tiroglobulin salınımı özellikle subakut tiroidit, hipertiroidi veya TSH bağımlı guatr durumlarında artar. Tiroglobulin proteolizi ise aşırı iyod ve bipolar hastalıkların tedavisinde kullanılan lityum tarafından inhibe edilir. Tiroglobulin aynı zamanda foliküler ve papiller tiroid kanserlerinde artar ve metastatik kanser göstergesi olarak da kullanılabilir.

2.2.5 Tiroglobulinlerin Proteolizi ve Tiroid Hormon Sekresyonu

Hücre-kolloid etkileşim yüzeyinde bulunan kolloid, makropinositoz veya mikropinositoz yoluyla kolloid vezikülü içine alınır ve tiroid hücreleri tarafından emilir. Granüllü endoplazmik retikulumda yapılarak golgi cisimciğinde depolanan lizozomlar, kolloid vezikülleri ile birleşerek tiroglobulinlerin hidrolizine neden olur ve T_4 , T_3 , DIT, MIT, peptid fragmanları ile beraber aminoasit salınımını meydana getirirler. T_3 ve T_4 dolaşıma salınırken, MIT ve DIT, deiyodinizasyona uğrar. Meydana gelen I^- aynı formda korunur (Şekil -3). Tiroid hormon sekresyonu cAMP'yi aktive eden TSH tarafından stimüle edilir. ²



Şekil-3 Tiroid hormon sentezi

(1) I^- un foliküler hücreler tarafından alınması; (2) İyodun hücre apeksine translokasyonu; (3) İnorganik iyodun organik hale oksidasyonu; (4) İyodun kolloid içine taşınması; (5) İki diiyodotirozin (DIT) molekülünün tetraiyodotironin (T_4) molekülü oluşturmak amacıyla birleşmesi veya monoiyodotirozin (MIT) ve DIT moleküllerinin birleşerek triiyodotironin (T_3) oluşturmaları; (6) Tiroglobulinin foliküler hücreler tarafından endositoz yoluyla alınması, tiroglobulinin lizozomlarla füzyonu ve proteolizleri ile birlikte T_4 , T_3 , DIT, ve MIT salınımı; (7) T_4 ve T_3 'ün kan akımına salınımı; (8) DIT ve MIT'nin tirozil oluşturmaları amacıyla deiyodinizasyonları. T_3 aynı zamanda T_4 'ün monodeiyodinizasyonu yoluyla tiroid bezi ve periferel dokularda da yapılır.

2.3 Tiroid Hormon Metabolizması

2.3.1 Tiroksin

T_4 'ün günlük yapımı 80 – 100 μg olup, tamamı tiroid bezinde yapılır. Ekstratiroidal havuzda tiroid miktarı yaklaşık olarak 800-1000 μg olup, bunun da büyük kısmı ekstrasellüler dokudadır. T_4 'ün günlük ortalama % 10'luk kısmı yıkıma uğrar. Deiyodinasyona uğrayan % 80'lik kısmın, % 40'ı T_3 'e ve diğer %40'lık kısmı ise rT_3 'e dönüşür. Kalan % 20'lik kısım glukuronid ve sulfat ile birleşir, deaminasyona ve dekarboksilasyona uğrayarak tetraiyodotiroasetik asit (tetrac) oluşumuna neden olur veya iki ayrı halkaya ayrılır.³ T_4 'ün T_3 'e deiyodinizasyonu ile biyolojik aktivitede artma görülürken, T_4 'ün diğer metabolitleri inaktiftirler.

2.3.2 Triiyodotironin

T3'ün büyük bir miktarı (%80), T4'ün ekstrasitroidal deiyodinasyonu ile meydana gelirken kalan kısmı ise tiroid bezi tarafından yapılır. Total yapım hızı 30 - 40 µg (45-60 nmol) gündür. T3 yıkımı, T4'e göre çok daha hızlı olup hergün ortalama % 75'lik kısmı deiyodinasyona uğrar.

2.3.3 Reverse Triiyodotironin

Reverse Triiyodotironin'in (rT3) günlük üretimi 30-40 µg dır. Hemen hepsi T4'ün ekstrasitroidal deiyodinasyonu ile sağlanır. ³ rT3'ün deiyodinasyonu T3'den bile daha hızlı olarak meydana gelmektedir. Biyolojik olarak aktif değildir.

2.3.4 Serum Bağlayıcı Proteinler

Tiroid hormonlar serumda taşıyıcı proteinlere bağlı olarak taşınırlar. T4'ün sadece %0.04'ü ve T3'ün de % 0.4'ü serbest halde bulunur. Hormonal aktiviteden sorumlu olan kısımları bu serbest formlarıdır. Üç ana tiroid hormon taşıyıcı protein bulunmaktadır. Bunlar : Tiroksin-bağlayıcı globulin (thyroxine-binding globulin (TBG)), tiroksin bağlayıcı prealbumin (thyroxin-binding prealbumin = TBPA) veya diğer adı ile transtiretin (transthyretin = TTR) ve albumindir. ⁴

T4'ün yaklaşık olarak %75'i TBG, %10'u TTR, %12'si albumin ve %3'ü lipoproteinlere bağlıdır. Bunun %0.04'ü (2 ng/dL) ise serbest halde bulunur. T3'ün %80'i TBG, %5'i TTR ve % 15'i ise albumin ve lipoproteinlere bağlı olarak bulunur. Yaklaşık olarak %0.4'ü ise serbest halde bulunur.

Hemen hemen tüm T3 ve T4'ler TBG'lere bağlı olduklarından TBG'de meydana gelen değişikliklerin özellikle serum total T3 ve T4 üzerine çok büyük etkileri vardır. Buna karşın serum serbest T3 ve T4 metabolizması ve konsantrasyonları üzerine etkileri bulunmamaktadır. Serum serbest T3 ve T4 konsantrasyonları hormonun biyolojik aktivitesini belirler. Taşıyıcı proteinler serbest T3 ve T4 konsantrasyonlarının belirli sınırlar içinde olmalarını ve ihtiyaç duyulan anlarda dolaşıma salınmalarını sağlarlar. Bu yüzden bu proteinlerin hem depolama, hem de tamponlama görevi yaptıkları belirtilmiştir.

2.4 Tiroid Hormon Regülasyonu

Tiroid hormon yapımı iki yolla regüle olmaktadır

- **T3 ve T4'ün tirotropin (tiroid-stimulan hormon,TSH) ile tiroid bezinde yapım ve salınımının regülasyonu;** TSH sekresyonu, T3 ve T4 ile inhibe olurken tirotropin-salgılatan hormon (TRH) ile stimüle olur.
- **T4'ün T3'e ekstratiroidal dönüşümünün regülasyonu;** Besinsel, hormonal ve hastalıklara bağlı faktörler (Tablo-1).

Tablo –1 T4'ün T3'e Dönüşümünü Etkileyen Periferik Faktörler

Fizyolojik
Fetal veya erken neonatal hayat
Yaşlılık
Patolojik
Açlık, malnutrisyon
Hepatik veya renal disfonksiyon
Sistemik hastalıklar
Travma, operatif durumlar
Farmakolojik
İlaçlar (propiltiourasil glukokortikoidler, propranolol, amiodoron)
Oral kolesistografik ajanlar

2.4.1 Tirotropin (TSH)

TSH, 28 kDa ağırlığında bir glikoprotein olup ön hipofizde tirotroplar tarafından salınır. Non-kovalen olarak bağlanmış olan alfa ve beta alt gruplarından oluşur. Alfa alt grupları LH, FSH ve koryonik gonadotropinler ile aynı yapıdadır. Beta alt grupları ise hormonların kendilerine spesifik olup, hormonun biyolojik özelliğini meydana getirir.⁵

TSH sekresyon miktarı normalde 75-150 mU/gün (15-30 µg/gün, 0.5-1 nmol/gün) dür. TSH sekresyonu pulsatil olup, serum TSH konsantrasyonu öğleden sonraları gün içi değerlerinden % 50-100 oranında daha fazla olarak bulunurlar.

TSH sekresyonu serum T3 ve T4 konsantrasyonlarındaki çok küçük artışlarda bile inhibe olurken, bunlardaki düşüşlerde ise artar. Sonuç olarak tiroid hormon sekresyonu, çok dar sınırlar içinde, çok sıkı bir TSH kontrolü sağlar. Önemli bir alternatif durum ise serum T3 konsantrasyon düşüklüğü ile giden non-tiroidal hastalık durumu olup, TSH üzerine daha az etkilidir. 400-500 µg dozunda T3 ve T4 verilmesi sonrasında TSH konsantrasyonları saatler içinde düşer. Hipotiroidi hastalarında verildiğinde; T3, serum TSH konsantrasyonunu yaklaşık olarak bir haftada normal değerlerine getirirken, T4 cevabı daha yavaş olmaktadır. Kronik olarak devamlı T3 verilmesi ile TSH sekresyonunda elde edilecek inhibe edici etki T4'e göre üç kat daha fazladır.⁶

2.4.2Tirotropin Salgılayıcı Hormon (TRH)

Tirotropin salgılayıcı hormon (tirotropin releasing hormon = TRH), hipotalamusda supraventriküler ve supraoptik nöronlar tarafından sentez edilen tripeptid yapıda proglutamil-histidil-prolinamiddir. TRH çok küçük miktarlarda da olsa santral sinir sisteminde, hipofiz, gastrointestinal sistem, pankreas adacık ve üreme sistemlerinde de bulunmakla birlikte buralardaki fonksiyonları tam olarak bilinmemektedir.

TRH 26 kDa'luk bir protein (Pro-TRH) olarak sentezlenir. Pro-TRH mRNA yapımı hipotiroidililerde artarken, sistemik T3 ve T4 enjeksiyon durumlarında ise azalır. TRH hızla metabolize olur ve plazma yarı ömrü yaklaşık olarak üç dakikadır. Normalde ekzojen olarak TRH verilmesi durumunda TSH konsantrasyonlarında doza bağımlı olarak artma görülür. Hipotiroidili hastalarda TRH'a verilen cevap artarken, hipertiroidili hastalarda ise TRH'a verilen cevapta azalma görülmektedir.

2.4.3 TSH sekresyonunu etkileyen diğer faktörler

TSH sekresyonunu etkileyen diğer faktörler; somatostatin, dopamin ve glukokortikoidlerdir. Somatostatin infüzyonu ve onun uzun etkili analogu olan octreotid büyüme hormonu sekresyonundaki kadar olmasa da, serum TSH konsantrasyonunu da

azaltır. Bununla birlikte hastalar uzun süre octreotid tedavisi alsalar bile hipotiroid duruma gelmezler.⁷

Dopamin infüzyonu 1 µg/kg dakika veya daha fazla ise TSH konsantrasyonlarında hızlı bir düşüşe neden olurlar. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde dopamin kullanılan hastalarda TSH konsantrasyonları düşük olarak bulunmaktadır. Tam tersi olarak dopamin antagonisti olan metaklopropamid infüzyonu sonrasında ise TSH konsantrasyonlarında artma görülür. Bu reaksiyonlar hipotalamusta değil, hipofizde meydana gelmektedir. Somatostatin gibi dopamin de TSH sekresyonunun fizyolojik bir inhibitörü olarak kabul edilebilir.

Glukokortikoidler TSH sekresyonunu inhibe edebilirler. Daha çok pulsatil TSH salınımını etkilemeleri, meydana gelen değişikliklerin TRH sekresyonunu engellemelerine bağlanmaktadır. Bunun yanında TSH'nin ekzojen TRH'a cevabının da azaldığı görülmektedir. Bu da glukokortikoidlerin hipofiz üzerine direkt etkileri olduğunu göstermektedir.⁸ Tam tersi durum olan kortizol yapımının azalması durumunda ise serum TSH konsantrasyon seviyelerinde geçici bir artış görülür.

2.5 Tiroid Otoantikorları

- 1- Tiroglobulin antikorlar (anti tiroglobulin (Anti T)).
- 2- Tiroperoksidaz antikorlar (Anti-TPO) diğer adıyla antimikrozomal antikorlar (Anti M).
- 3- TSH reseptör antikorlar. Bunlar stimülan veya inhibitör olabilirler.

Tiroglobulin antikorları Hashimoto tiroiditinin erken dönemlerinde yüksek olarak bulunuyorken daha sonraki dönemlerde azalma eğilimindedirler. Anti-T veya anti-TPO seviyeleri Hashimoto tiroiditinde T4 tedavisi ile düşerler. Bu antikorlardan herhangi birinin yüksek oranda pozitif olarak bulunması otoimmün bir hastalık lehine yorumlanabilmekle beraber, herhangi bir hastalığa spesifik değildirler (hipotiroidi, hipertiroidi, veya ötiroid guatr).

Tiroid stimülan hormon reseptör antikorlar (Tiroid stimülan immünglobulin=TSI) karakteristik olarak Graves hastalığında yüksek olarak bulunurlar. Bu antikorlar Graves hastalığında pozitif olarak bulunurken, sağlıklı bireylerde ve oftalmopatisi bulunmayan

komplikasyonsuz hashimoto hastalarında bulunmazlar. En faydalı olduğu alanlar; Graves hastalığı bulunan annelerin çocuklarının taranması ve ötiroid oftalmopatisi bulunan hastaların değerlendirilmesidir. TSH reseptör-blokaj yapan antikolar, otoimmün tiroiditi bulunan annelerin yenidoğan bebeklerinde konjenital hipotiroidi taramasında oldukça faydalıdır.

2.6 Tiroid Hormon Etkileri

Tiroid hormonları infantlarda beyin ve somatik gelişimin, erişkinlerde ise metabolik aktivitenin belirleyicisidirler. Bu aktivitelerin sağlanması için devamlı bir salınım gerekmektedir olup, bu da dolaşımdan ve tiroid bezindeki depolardan sağlanmaktadır. T3 formunda bulunan tiroid hormonlar hemen her dokuda gen transkripsiyonunu modifiye ederek protein sentez hızını ve substrat yıkımını etkilerler.

2.6.1 Fetal Gelişim Üzerine Etkileri

TSH ve ön hipofiz, fetusta 11. haftadan sonra fonksiyon göstermeye başlar. Plasentada yüksek oranda bulunan 3,5 deiyodinaz aktivitesinden dolayı maternal T3 ve T4 plasentada inaktive edilir ve çok küçük miktarda serbest T3 ve T4 fetal sirkülasyona geçer. Bu serbest hormonlar küçük miktarda da olsa erken dönem fetal beyin gelişiminde önemli rol oynarlar. Şiddetli iyot eksikliğine bağlı annede ve fetusta hipotiroidi durumlarında fetal gelişimde postnatal tedaviye rağmen geri dönüşümsüz olarak meydana gelen anormal değişiklikler görülür.⁹

2.6.2 Oksijen Harcanması, Isı Yapımı Ve Serbest Radikal Oluşumu Üzerine Etkileri

Beyin, dalak ve testis dışındaki organlarda T3, Na-K ATP'az aktivitesi üzerinden oksijen harcanmasını ve ısı yapımını artırır. Bu da bazal metabolik hızın artmasına yardımcı olur. Hipertiroidililerde ısıya sensitivite artışı olurken, hipotiroidililerde ise tam tersi olur. Tiroid hormonlar aynı zamanda superoksid dismutaz aktivitesinde azalmaya neden olarak, superoksid serbest radikallerinin artmasına neden olurlar.

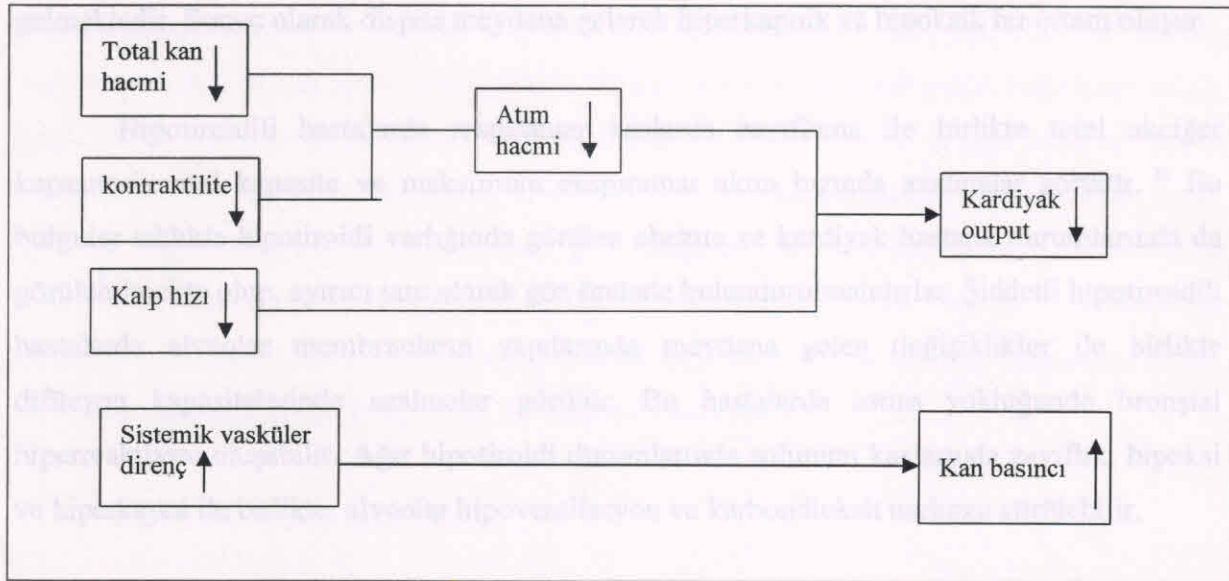
2.6.3 Kardiyovasküler Etkiler

T3, miyozin ağır zincir alfa'yı aktive ederken, miyozin ağır zincir beta'yı ise inhibe eder. Bu yolla kalp kaslarında kontraktilitede artmaya neden olur. Kalp üzerinde pozitif inotropik ve kronotropik etkileri görülür. Bu durum kendini hipertiroidililerde artan kardiyak volüm ve kalp atım hızı şeklinde gösterirken, hipotiroidililerde ise bunun tam tersi bir görünüm meydana gelir.

Hipertiroidililerde kardiyovasküler etkiler kendini taşikardi, çarpıntı ve sistolik hipertansiyon şeklinde gösterir. Diyastolik hipertansiyon da görülebilmekle beraber sistolik hipertansiyon kadar belirgin değildir. Diğer fiziksel bulgular ise birinci kalp sesinin artması, üçüncü kalp sesinin duyulması ve Means-Lerman sürtünme sesi (hiperdinamik durumda perikardiyal ve plevral yüzeylerin sürtünmesi ile oluşur ve solda ikinci interkostal aralıkta ekspirasyon sırasında duyulur) oluşumudur. Yine hiperdinamik duruma bağlı olarak sol sternal sınır boyunca sistolik üfürüm sesi duyulabilir. Hipertiroidili vakalarda konjestif kalp yetmezliği ve anjina pectoris görülebilir. Bu durum beraberinde eşlik eden kalp hastalıklarına bağlanmaya çalışılmış fakat yapılan hayvan çalışmaları ve vaka kontrol çalışmaları bu kanıyı desteklememiştir. Eşlik eden kalp hastalığı bulunanlarda konjestif kalp yetmezliğine eğilim artmakla beraber, normal kişilerde de hipertiroidi ile beraber konjestif kalp yetmezliği vakaları gösterilmiştir. Hipertiroidililerde hemodinamik değişikliklerle beraber kardiyak ve atım hacminde, ortalama sistolik ejeksiyon hızında ve koroner kan akımında artış görülür. Sistolik ejeksiyon süresinde azalma, nabız basıncında genişleme ve sistemik venöz rezistansda azalma görülür. Elektrokardiyografik değişiklikler nonspesifik olup, % 40 vakada sinüs taşikardisi görülür.¹⁰ Bununla beraber % 15 vakada ise atrial fibrillasyon bulgularına rastlanılır. P dalgalarında çentiklenme veya PR intervalinde uzama şeklinde kendini gösteren interatrial iletim bozukluklarına da rastlanılabilir. İntraventriküler iletim defektleri de sıklıkla sağ dal bloğu şeklinde gözlenirler.

Hipotiroidinin kardiyak bulguları arasında miyokardiyal dilatasyon ile beraber kalpde büyüme, sinüs bradikardisi, hipotansiyon, hipertansiyon, kalp seslerinde azalma, ödem, asit ile beraber konjestif kalp yetmezliği bulguları, ortopne ve paroksizmal nokturnal dispne bulunmaktadır. Hastaların genelde erken evrelerde tanıları konulduğundan yukarıdaki bulguların hepsinin bir arada olması genelde nadir olarak görülür. Bunun yanında egzersizle

artan dispne ve plevral efüzyon sıkça rastlanan bulgulardır. Hipotiroidinin hemodinamik bulguları arasında kardiyak atım hızı ve miktarında azalma, kan ve plazma hacminde azalma görülür. Ekokardiyogramda ise izovolümetrik relaksasyon zamanında tedavi ile düzelen bir artma görülür.¹¹ Hipertiroidinin tersine preeksiyon zamanında ve preeksiyon zamanının sol ventrikül ejeksiyon zamanına oranında artma görülür. Şiddetli hipotiroidi vakalarında kapiller permabilitede artmaya bağlı olarak periferal ödem, miksödem, perikardiyal ve plevral efüzyon gibi bulgulara rastlanılır. Bu nedenle konjestif kalp yetmezliği bulgularıyla sıklıkla karıştırılabilir. Bu durumlarda invazif hemodinamik izlem faydalı olabilir. Hipotiroidili vakalarda egzersiz esnasında kalp atım hızlarında artma görülmekle beraber sol kalp yetmezliği bulunan vakalarda kalp atım hızlarında egzersize rağmen artma görülmez (Şekil-4).



Şekil —4 Hipotiroidinin hemodinamik etkileri

2.6.4 Sempatik Etkiler

Tiroid hormonları kalp kaslarında, iskelet kaslarında, yağ dokusunda ve lenfositlerde beta-adrenerjik reseptör sayısında artışa neden olurken, miyokardiyal alfa adrenerjik reseptörlerde ise azalmaya neden olurlar. Aynı zamanda post reseptörlerde katekolaminerjik aktivite etkisinde artmaya neden olurlar. Hipertiroidililerde beta-adrenerjik reseptör sensitivitesi artmaktadır. Bu yüzden beta-blokör etkisi bulunan ajanların kullanılması hipertiroidiye bağlı oluşan taşikardi ve aritmi tedavisinde oldukça faydalıdır.

2.6.7 Pulmoner etkiler

Hipertiroidili hastalarda meydana gelen pulmoner bozuklukların primer nedeni respiratuar kaslarda ve diyafragmada gelişen miyopatidir.¹² Total akciğer kapasitesi ve fonksiyonel rezidüel kapasite normaldir. Bunun yanında vital kapasite ve maksimum solunum kapasitesi, kaslarda meydana gelen zayıflığa bağlı olarak azalmıştır. Akciğer kompliyansı hafif azalmakla birlikte hava yolu rezistansında herhangi bir bozukluk görülmez. Hipertiroidili hastalarda bazal oksijen harcanması daha fazla olduğundan ventilasyon artışına ihtiyaç doğmaktadır. Akciğer kompliyansının azalması ve kaslarda oluşan zayıflığa bağlı olarak meydana gelen ihtiyaç, solunum sayısının artırılması ile sağlanır. Solunum sıklığının artırılması ile tidal volüm yeterince sağlanamamakta ve ölü boşlukta artma meydana gelmektedir. Sonuç olarak dispne meydana gelerek hiperkapnik ve hipoksik bir ortam oluşur.

Hipotiroidili hastalarda respiratuar kaslarda zayıflama ile birlikte total akciğer kapasitesi, vital kapasite ve maksimum ekspiratuar akım hızında azalmalar görülür.¹³ Bu bulgular sıklıkla hipotiroidi varlığında görülen obezite ve kardiyak hastalık durumlarında da görülebilmekte olup, ayırıcı tanı olarak göz önünde bulundurulmalıdırlar. Şiddetli hipotiroidili hastalarda alveolar membranların yapılarında meydana gelen değişiklikler ile birlikte difüzyon kapasitelerinde azalmalar görülür. Bu hastalarda astım yokluğunda bronşial hiperreaktivite oluşabilir. Ağır hipotiroidi durumlarında solunum kaslarında zayıflık, hipoksi ve hiperkapni ile birlikte alveolar hipoventilasyon ve karbondioksit narkozu görülebilir.

2.6.8 Hematopoetik etkiler

Tiroid hastalarında hematolojik sistem rahatsızlıkları sık olarak görülür. Hipotiroidizm kendini sıklıkla anemi ile gösterir. Daha sık makrositoz olmakla beraber bu hastalarda aynı zamanda normokrom normositer, hipokrom mikrositer anemiler de görülebilir.

Tiroid hormonlarının kırmızı kan hücrelerine etkileri birkaç yolla meydana gelir. Metabolizma ve doku oksijen harcanmasından primer olarak sorumludurlar. Dokularda meydana gelen hipoksiye bağlı olarak renal eritropoetin yapımında artış görülür.¹⁴ Tiroid hormonları 2-3 difosfogliserat seviyelerinde artışa neden olarak oksijen satürasyon eğrilerinde kaymaya neden olurlar.¹⁵ T4, etkisini eritrosit hücre zarı ve çekirdeğinde beta adrenerjik

reseptörler üzerinden gösterir. Bunun yanında bir beta adrenerjik blokör olan propranolol ile bu etkileri azalır.¹⁶ Tiroid hormonları kırmızı hücre yapımını arttıırırlar, fakat bu hastalarda aynı zamanda plazma volümünde de artma görüldüğünden bariz bir polisitemi vakasıyla karşılaşılmaz. Hipertiroidili hastaların yakalaşık olarak %8-20'sinde anemi görülmekle beraber bunun sebebi pernisiyöz anemi gibi sekonder nedenlerdir.

Tiroid hormonların beyaz kan hücrelerine etkileri fazla değildir. Başta T lenfositler olmak üzere lenfositer seride artışa neden olurlar. Hipertiroidili hastaların yakalaşık olarak yarısında asemptomatik dalak büyümesine rastlanılır. Metimazol, karbimazol veya propyltiourasil gibi antitiroid ilaçların kullanımına bağılı olarak %0,5-1 oranında granülositopeni oluşabilir. İlaç kullanımına bağılı olarak gelişen nötropenilerde, ilaç kullanımının kesilmesinden yakalaşık 7 gün sonra nötropeni tablosu ortadan kalkar. Bazı hastalarda tirotoksikoz ile beraber trombositopeni görülebilir. Bu tablonun oluşumu immün mekanizmanın aktivasyonuna bağlanmakla birlikte, dalakta meydana gelen sekestrasyona da bağılı olabilir. Graves hastalığında otoimmün nedenlere bağılı olarak gelişen trombositopeni sadece antitiroid tedaviyle tek başına düzelebilir. Hipertiroidili hastalarda aynı zamanda faktör VIII ve von Willebrand faktöründe artış gibi koagülasyon bozukluklarına da rastlanabilir. Hipotiroidi durumlarında plateletlerde kantitatif bozukluktan ziyade kalitatif bozukluklara rastlanılır. Bu hastalarda von Willebrand hastalarına benzer klinik tabloya rastlanılır. Tiroid replasman tedavisi ile bu bulgulara düzelme meydana gelir.

2.6.9 Gastrointestinal Etkiler

Tiroid hormonlarında artışla beraber iştah artması, kilo kaybı ve barsak hareketlerinde artma gibi bulgulara rastlanılır. Daha yaşı hastalarda tirotoksikoz ile beraber anoreksi, bulantı, kusma ve bu şikayetlere bağılı olarak kilo kaybı oluşabilir.¹⁷ Seyrek olmakla beraber, karın ağrısı ve fonksiyonel duodenal obstrüksiyon görülebilir. Karın ağrısı kronik veya akut olabilmekle beraber, hastalarda hipertiroidik durumun tedavi edilmesi ile bu şikayetler ortadan kalkar.

Hipotiroidili hastalarda kilo alımı, iştah bozukluğu, konstipasyon ve karında şişkinlik gibi barsak motilite değişiklikleri görülebilir. Kilo alımı genellikle hafif olup mukopolisakkaritlerin çeşitli dokularda birikimine ve asit varlığına bağılıdır. Hipotiroidili hastalarda intestinal hipomotilite ve psödoobstrüksiyona bağılı olarak gereksiz cerrahi

girişimler yapılabilmeyle beraber, gelişebilen atoniler sonrasında masif barsak distansiyonu ve perforasyonlara rastlanabilir.¹⁸

2.6.10 İskelet Sistemine Etkiler

Tiroid hormonlarının düşük miktarda da olsa kemik yapımına pozitif etkileri bulunmakla birlikte kemik yıkımında da artmaya neden olurlar. Kronik hipertiroidililerde osteopeni, hiperkalsemi, hiperkalsiüri, üriner hidroksiprolin atılımında artış görülür.

2.6.11 Nöromüsküler Etkiler

Tiroid hormonlar protein yapımını artırırlar. Hipertiroidililerde protein yıkımı, kas kaybı ve miyopati görülür. Bunun sonucunda spontan kreatinüri görülür. Kas kontraksiyon ve relaksasyon hızlarında da artış görülür ve sonuç olarak hipertiroidililerde hiperrefleksi görülürken, hipotiroidililerde ise bunun tam tersi görülür. Tirotoksik miyopati hipertiroidili hastaların % 60-80'inde görülür. Özellikle omuzlarda ve kollarda ağrısız kas zayıflığı ve atrofi görülebilir. Kaslarda kuvvet zayıflığı bulunan hastalarda EMG'de miyopatik anomaliler görülürken, serum CK değerlerinde herhangi bir değişikliğe rastlanılmaz.¹⁹ Bu durum kas fibrillerinin herhangi bir hasara uğramadığını gösterir.

Hipotiroidili hastaların yaklaşık %50'sinde nöromüsküler rahatsızlıklara rastlanılır. En sık şikayet kaslarda kontraksiyona bağlıdır. Kaslarda hem kontraksiyon, hem de relaksasyon zamanlarında yavaşlama görülür. Kontraksiyonun yavaşlamasının nedeni miyosin adenosin trifosfat aktivitesinin azalmasıdır. Relaksasyonun gecikmesinin nedeni ise sarkoplazmik retikulumda bulunan kalsiyumun reakümüülasyonunun yavaş olmasıdır. Bu anormalliklere bağlı olarak kaslarda ağrı, egzersiz sırasında sertleşme ve sonuç olarak hareketlerde yavaşlama görülür.

2.6.12 Lipid ve Karbonhidrat Metabolizmaları Üzerine Etkileri

Hipertiroidililerde glukoz absorpsiyonu artarken, glukoneogenez ve glikojenolizde artma görülür. Hipertiroidili diyabetiklerde glukoz regülasyonunda bozulma meydana gelecektir. Kolesterol sentez ve yıkımının her ikisinde birden artış gözlenir. Bunun yanında, LDL reseptörlerinde artışa bağlı olarak LDL düzeylerinde düşüşe neden olurlar.

Hipotiroidililerde plazmanın kolesterolden temizlenmesinde defekt meydana gelmekte ve kolesterol seviyelerinde artışlar görülmektedir. Aynı şekilde LDL kolesterol seviyelerinde de artış görülmekte ve tedaviye paralel olarak düşüslere rastlanılmaktadır.²⁰ LDL kolesterol seviyelerinde artış görülmekle beraber ilginç olarak da HDL seviyelerinde de artışlar görülmektedir. HDL seviyelerinde meydana gelen artış daha çok HDL2 fraksiyonu ve Apolipoprotein A-I de meydana gelen artışa bağlıdır. Bunun yanında kolesterol ester transfer protein ve hepatik lipaz enzim aktivitelerinde meydana gelen düşüşler de HDL miktarlarında artışa neden olabilmektedirler. Tedavi sonrasında bu enzim aktiviteleri ve HDL seviyeleri normal sınırlarına geri dönmektedir.²¹

2.6.13 Endokrin Etkiler

TSH Tiroid hormonlar diğer birçok hormonun metabolizmasında önemli rol oynarlar. Örneğin kortizolün yarı ömrü normalde 100 dakika olup, bu süre hipertiroidililerde 50 dakikaya kadar inmekte ve aynı zamanda hipotiroidililerde ise 150 dakikaya kadar çıkmaktadır. Ovulasyon hem hipertiroidililerde hem de hipotiroidililerde bozulurken, hastalarda ötiroid durum sağlandıktan sonra ovulasyon tekrar gerçekleşebilir. Hipotiroidililerde serum prolaktin düzeyleri artan TRH'a bağlı olarak artacaktır.

2.7 Subklinik Hipotiroidi

Subklinik hipotiroidi terimi ilk defa 1970'li yıllarda serum TSH ölçümlerine bakılmaya başlandıktan sonra kullanılmaya başlanılmıştır. Bu terim daha sonraları prekllinik miksödem, kompanse hipotiroidi, prekllinik hipotiroidi ve azalmış tiroid rezervi gibi terimlerin yerine de kullanılmaya başlanmıştır. Subklinik hipotiroidi genellikle asemptomatik bir durum olup, normal serbest serum T4 ve T3 konsantrasyonları yanında serum TSH konsantrasyonunda hafif artış ile (5-25 mU/L) karakterize klinik bir durumdur.²² Bununla birlikte, bazı otoriteler normalin üst sınırında TSH konsantrasyonları ve TRH'ya artmış TSH yanıtlarının bulunduğu klinik durumları da subklinik hipotiroidi olarak adlandırmaktadırlar.²³ Bazı hastalar klinik hipotiroidinin semptomlarını taşımakta iken bir kısım hastada ise bozukluğun varlığı sadece hormon testleri ile gösterilebilmektedir.

2.7.1 Etiyoloji

Subklinik hipotiroidi oluşum nedenleri ile klinik hipotiroidi nedenleri arasında herhangi bir fark yoktur (Tablo-2). Çoğu hastada yüksek anti-TPO seviyeleri ile birlikte kronik otoimmün (Hashimoto) tiroidit tablosu görülür. Yapılan bir çalışmada subklinik hipotiroidi vakalarının %54'nde kronik otoimmün tiroidit görülmüş olup, aynı şekilde İngiltere'de yapılan bir çalışmada ise subklinik hipotiroidili erkeklerin % 40'ı ve kadınların da %67'sinde otoimmün tiroidit görülmüştür. ²⁴

Diğer sık görülen bir neden ise Graves hastalığına sekonder olarak yapılan ablasyon tedavisi olup bu kişilerde subklinik hipotiroidi görülme oranı %40'dır. ²⁴ Klinik olarak ötiroid olmakla birlikte, Graves hastalığına bağlı olarak yapılan radyoaktif iyot tedavisi sonrası hastaların yarısı ve operasyon ile tedavi edilen hastaların da üçte ikisinde serum TSH konsantrasyon seviyeleri yüksek olarak bulunur. ^{25,26} Subklinik hioptiroidinin diğer bir nedeni de klinik hipotiroidisi bulunan hastaların yetersiz T4 replasman tedavisi almasıdır. Bu hastalarda yapılan bir çalışmada hastaların %37'sinde subklinik hipotiroidi görülmüştür. ²⁷ çeşitli ilaçlar da klinik hipotiroidi ve subklinik hipotiroidiye neden olabilirler. Bu ilaçlar arasında lityum karbonat, amiodoron, iyot, iyot içeren radyografik kontrast maddeler bulunmaktadır. Boyun bölgesine uygulanan eksternal radyasyon tedavisi subklinik hipotiroidinin diğer bir nedeni olarak görülmektedir. Sigara içimi de subklinik hipotiroidi oluşumunu hızlandırmakta ve semptomlarının daha belirgin olarak görülmesine neden olmaktadır. ²⁸

Tablo-2 Başlıca Hipotiroidi Nedenleri

Primer Hipotiroidizm

* Kronik otoimmün tiroidit

* Edinsel

-Tiroidektomi

-Radyoaktif İyot tedavisi yada eksternal radyasyon uygulaması

* İyot eksikliği veya fazlalığı

* İlaçlar: Tionamid, lityum, amiaduron, interferon alfa, IL-2

* İnfiltratif hastalıklar: Fibröz tiroidit, hemokromatoz, sarkoidoz

* Geçici hipotiroidizm

- Subakut lenfositik (ağrısız) tiroidit

- Subakut granülomatoz tiroidit

- Postpartum tiroidit

- Subtotal tiroidektomi

- Graves hastalığında radyoaktif iyot tedavisi sonrasında gelişen hipotiroidi

* Konjenital tiroid agenezi, disgenezi veya hormon yapım defektleri

Santral Hipotiroidizm

* TSH eksikliği

* TRH eksikliği

Tiroid Hormonlarına Rezistans

2.7.2 Ayırıcı Tanı

Serum TSH seviyeleri birçok nedene bağılı olarak yüksek olmakla birlikte subklinik hipotiroidi tanımına uymayabilirler. Bunlardan bir tanesi nontiroidal hastalıkların iyileşme dönemlerinde serum TSH seviyelerinin bir hafta kadar yüksek olmasıdır. Bundan dolayı hastalara hastanede yattıkları süre içinde yeni gelişen subklinik hipotiroidi tanısı konulmayıp iyileşme periyodundan sonra hastalar tekrar değerlendirilmelidirler.

Heterofil antikor varlığında serum TSH konsantrasyonlarında yalancı yüksek değerlere rastlanabilir. Adrenal yetmezlik bulunan hastalarda ve özellikle metaklopropamid veya domperidon tedavileri sırasında da serum TSH konsantrasyonlarında yükselmeler görülebilir. Serum TSH seviyelerinde hafif yükselmelerin diğer bir nadir nedeni ise TSH salınımına neden olan hipofiz adenomları ve rezistan tiroid hormonlarıdır.

2.7.3 Epidemiyoloji

Subklinik hipotiroidi prevalansının ortaya konulması amacıyla toplum tabanlı çeşitli araştırmalar yapılmış olup, klinik hipotiroidi yokluğunda sadece serum TSH konsantrasyon yüksekliği durumu kadınlarda %7,5 ve erkeklerde %2,8 olarak bulunmuştur.²⁹ Subklinik hipotiroidi prevalansı yaşa bağılı olarak yükselir ve bu klinik durum, Framingham çalışmasıyla da gösterilmiştir. 60 yaş üzeri hastalarda serum TSH yüksekliği prevalansı erkeklerde %8,2, kadınlarda ise %16,9 olarak bulunmuştur. Daha yaşlı guruplarda ise subklinik hipotiroidi prevalansında düşmeler görülmektedir. Bu arada 60- 69 yaş arası kadınlarda prevalans % 13,7 iken, 80 yaş üzeri olan kadınlarda %6,2 olarak bulunmuştur.³⁰

Subklinik hipotiroidi varlığı iyot alımının fazla olduğu bölgelerde, yetersiz iyot alımının olduğu bölgelere oranla daha fazladır. Anti-TPO antikor görülme oranları aynı olan iki ayrı yerde yapılan çalışmalarda subklinik hipotiroidi görülme oranları iyot eksikliği görülen yerlerde % 4,3 olmasına karşın ve iyot fazlalığı görülen yerlerde % 23,9 olarak bulunmuştur.³¹ Down sendromu varlığında ve Tip-I diabetlilerde subklinik hipotiroidi varlığı daha fazladır.^{32, 33} Hamile olan kadınların da %2'sinde subklinik hipotiroidi varlığı tespit edilmiş olup, bunların % 58'inde anti-TPO pozitif olarak gösterilmiştir.³⁴

Subklinik hipotiroidililerin büyük bir kısmında bir süre sonra hipotiroidiye gidiş görülmektedir. TSH ve tiroid antikor yüksekliği ile 20 yıl boyunca takip edilen hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların her yıl ortalama % 4,3'ünde klinik hipotiroidi geliştiği gösterilmiştir.³⁵ Asemptomatik subklinik hipotiroidili 60 yaş üzeri hastalarda yapılan diğer bir çalışmada ise 4 yıllık bir takip süresinde hastaların üçte birinde klinik hipotiroidi gelişmiştir. Bu değer her yıl ortalama % 8'lik bir orana karşılık gelmektedir. Çalışmada, hastaların hepsinde serum TSH düzeyleri 20 mU/l üzerinde olup, hastaların %80'inde anti-TPO antikor varlığı 1:1600 titre veya üzeri görülmüş ve antikor titreleri 1:1600 altında bulunan hiçbir hastada hipotiroidi gelişmemiştir.³⁶

Subklinik hipotiroidi nedeni olarak altta yatan hastalığın sebebi de hipotiroidi gelişiminde önemlidir.³⁷ Otoimmün tiroid hastalığı bulunanlar, radyoaktif iyot tedavisi alanlar ve yüksek doz eksternal radyoterapiye maruz kalanlarda klinik hipotiroidi gelişim oranı yüksektir.

2.7.4 Randomize Çalışmalar

Subklinik hipotiroidili 33 hastada yapılan çift kör bir çalışmada hastalara bir yıl boyunca T4 veya plasebo tedavisi verilmiştir. Tedavi öncesi subklinik hipotiroidisi bulunan bazı hastalarda deri kuruluğu, enerji azlığı ve soğuk intoleransı gibi bulgular görülmekle beraber, hiçbir hastada kas krampı, kabızlık ve aşırı yorgunluk gibi semptomlarda artışa rastlanılmamıştır. T4 tedavisi gören grupta kilo, bazal metabolik hız, su atılımı, serum kolesterol veya trigliserit konsantrasyonları, preejeksiyon periyodu (PEP), sol ventrikül ejeksiyon zamanı (LVET), PEP/LVET oranı ve QK_d'de (elektrokardiyogramda Q dalgasının görülmesinden nabızın brakiyal arterde hissedilmesine kadar geçen süre) herhangi bir değişiklik görülmemiştir. PEP/LVET oranının yüksek olduğu alt guruplarda tedavi ile birlikte bu oran normal düzeylere gelmiştir. Bu çalışmadan elde edilen verilerin en önemlisi semptomu bulunan hastaların % 50'sinde tedavi ile bu bulgularda düzelme oluşu, plasebo tedavisi verilenlerde ise herhangi bir değişiklik olmamasıdır.³⁸ Yapılan diğer çalışmalar ile birleştirildiğinde subklinik hipotiroidinin kardiyak fonksiyonlar üzerine etkileri hakkında da çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Aynı şekilde tedaviye verilen yanıtlar bakımından da klinik farklılıklar görülmektedir (Tablo-3).

Tablo –3 Subklinik Hipotiroidili Hastalarda Kardiyovasküler Bulgular

Yazar	Yıl	Tedavi öncesi veriler	Tedavi sonrası veriler
Ooi	1980	Normal PEP, PEP:LVET	↓ PEP, ↓ PEP:LVET
Ridgaway	1981	↑ PEP, ↑ PEP:LVET, ↑ QKd	↓ PEP, ↓ PEP:LVET, ↓ QKd
Nyström	1988	↑ PEP, ↑ PEP: LVET	↓ PEP, ↓ PEP: LVET
Tseng	1989	Normal PEP ve LVET	
Staub	1992	Normal PEP ve LVET	↓ PEP
Arem	1996	Normal Sistolik ve diyastolik kan basıncı, LVEF	↓ LVET

2.7.5 Serum Lipid ve Apoprotein Konsantrasyonları :

Subklinik hipotiroidililerle yapılan çalışmaların bir kısmında serum total kolesterol seviyeleri normalden yüksek bulunurken, diğer çalışmalarda ise herhangi bir fark tesbit edilmemiştir. ³⁸⁻⁴³ Aynı şekilde, T4 tedavisi ile bazı çalışmalarda kolesterol seviyelerinde düşme olurken, bazılarında ise herhangi bir farka rastlanılmamıştır. ⁴⁴⁻⁴⁷

LDL seviyeleri de kolesterol seviyelerinde olduğu gibi bazı çalışmalarda yüksek ^{48, 49} diğer bazı çalışmalarda ise normal seviyelerde bulunmuşlardır. ^{40,41,43,50,51,52} T4 tedavisi ile birlikte bir grup çalışmada LDL seviyelerinde düşme görülmüştür. ^{44,45,53} Bazı çalışmalarda ise T4 tedavisine rağmen LDL seviyelerinde herhangi bir değişiklik görülmemiştir. ^{47,54} TSH seviyeleri yüksek olan gruplarda ise T4 tedavisi ile LDL seviyelerinde daha fazla düşüşler görülmüştür. ^{52,55,56}

Subklinik hipotiroidili hastalarda yapılan bazı çalışmalarda düşük HDL seviyeleri görülmüştür. ^{42,52} Bunun yanında bazı çalışmalarda ise normal HDL seviyelerine rastlanılmıştır. ^{40,41,43} Bir kısım çalışmada T4 tedavisi sonrasında HDL seviyelerinde yükselmeler görülmüştür. ⁴²

Subklinik hipotiroidili hastalarda serum apoprotein A1 (apoA1) konsantrasyonu iki çalışmada yüksek olarak bulunmuştur. ^{43,46} Bununla birlikte kontrol gruplarından farklı olmadığını bildiren çalışmalarda mevcuttur. ^{42,48} Sadece bir çalışmada T4 replasman tedavisi sonucu apoA1 seviyelerinde düşme olduğu gösterilmiştir. ⁴² Serum apoB100 seviyeleri de

yapılan çalışmaların bir kısmında yüksek bir kısmında ise normal olarak bulunmuştur.^{42,43,44,51,50} İki çalışmada ise, T4 tedavisi ile apoB 100 seviyelerinde düşüş saptanmıştır.^{44,49} Ek olarak serum lipoprotein (a) konsantrasyonları bir çalışmada yüksek olarak bulunmuştur.⁵² T4 tedavisi ile lipoprotein (a) seviyeleri izlenen iki çalışmadan birinde düşüş bildirilmiştir.^{44,45}

Sigara içimi subklinik hipotiroidinin klinik hipotiroidiye dönüşmesine neden olurken periferik etkilerini de arttırır. Günde iki veya daha fazla sigara içen kadınlarda TSH, serum total kolesterol ve LDL kolesterol seviyelerinde içmeyenlere göre daha fazla yükselmeler görülür. Sigaranın etkileri doza bağımlı olarak meydana gelmektedir.⁵⁷

2.7.6 Kardiyak fonksiyonlar

Bazı subklinik hipotiroidili hastalarda klinik hipotiroidililerde olduğu gibi diyastolik disfonksiyon ve artmış vasküler rezistans görülür.⁵⁸ Bu değişiklikler T4 tedavisi ile geri döndürülebilirler. Bunun yanında sistolik zaman belirteçleri genellikle değişmemiş yada uzamış olarak bulunurlar.^{38,59} Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları istirahat veya hafif egzersiz sırasında değişiklik göstermezken, maksimum egzersiz ile birlikte artabilirler.^{46,60}

2.7.7 Koroner Arter Hastalığı

Klinik hipotiroidi kendini artmış kardiyovasküler hastalık gelişme riski ile gösterebilir. Toplum tabanlı olarak yapılan Rotterdam çalışmasının sonuçlarına göre postmenapozal kadınlarda kronik hastalık belirteçleri bakılmış ve sonuç olarak, bu kişilerde görülen subklinik hipotiroidinin artmış aortik ateroskleroz riski (OR 1.7) ve kalp krizi riski ile birlikte olduğu görülmüştür (OR 3.1).⁶¹

2.7.8 Nöropsikiyatrik bozukluklar

Yapılan bir çok çalışmada subklinik hipotiroidili hastalarda artmış depresyon veya bipolar hastalık riski görülmekle birlikte, bu çalışmaların büyük bir kısmında yetersiz

kontrol guruplarının bulunmasından ve alınan vaka guruplarının bir kısmında subklinik hipotiroidi tanısının normal bazal TSH'a karşı artmış TRH cevabından veya pozitif anti-TPO testlerinden konmasından dolayı bu çalışmalarda verilerin kullanılabilirliği sınırlıdır.

⁶² Yapılan bir çalışmada depresyonun tiroid fonksiyon testlerinden ziyade TPO antikorlarından daha fazla etkilendiği görülmüştür. Subklinik hipotiroidi prevalansı nörotik depresyonlularda % 14.8, senil ve multiinfarkt demansda %2.3 ve psikiyatrik hastalığı olmayanlarda % 1.9 olarak bulunmuştur. ⁶³

Subklinik hipotiroidili hastalarda depresyon sıklığı ötiroid vakalara göre daha fazladır. ⁶⁴ Subklinik hipotiroidi ve depresyon birlikteliği bulunan hastalarda daha çok panik bozukluklar görülmüş olup, bu hastalarda antidepresanlardan faydalanma oranları ötiroid olanlara göre daha azdır. ⁶⁵

Klinik olarak guatr bulunan subklinik hipotiroidili vakalarda anksiyete, somatik bozukluklar, depresyon bulguları, histeri ve anormal psikometrik testler ötiroid guatrlı hastalara göre daha fazladır. Bu problemlerin T4 tedavisi ile geri dönüşümlü olduğu görülmüştür. ⁶⁶

2.7.9 Hamilelik

Hamileliğinde subklinik hipotiroidisi bulunan annelerin çocuklarında yapılan bir çalışmada 62 çocuk değerlendirilmiş olup, bu çocukların 7-9 yaşlarına geldiklerinde yapılan IQ testlerinde kontrol guruplarına göre daha düşük IQ skorlarına sahip oldukları görülmüştür. ⁶⁷

2.7.10 Diğer bulgular

Subklinik hipotiroidi ile ilgili yapılan diğer çalışmalar ve sonuçları ise;

- Yapılan bir çalışmada nöromuskuler semptomlarda artmış sıklık (zayıflık, yorgunluk, parestezi ve kramplar) görülmüştür. 33 hastadan 21 tanesinde (% 64) bu bulgulardan iki veya daha fazlası görülürken; 44 normal vakadan ise 6 tanesinde (% 14) bu bulgular görülmüştür. ⁶⁸

- Artmış intraoküler basınç vardır ve tedavi ile normal düzeylere gelir.⁷²

2.8. Lipidler

Lipidler, hidrofobik yapılarından dolayı suda çözünmeyen veya minimal oranda çözünen organik moleküllerdir.⁵² Başlıca görevleri arasında yüksek enerji içerikleri ile enerji sağlamaları, membranlarda yapı taşı rolü oynamaları, hücre bütünlüğünü sağlamaları, steroid hormon ve safra asitleri için öncül madde rolü (prekürsör) oynamaları, intersellüler ve intrasellüler mesajların iletimine katılmaları, hücrelerde yapısal eleman olarak bulunmaları, yağda çözünen vitaminlerin emilimleri, steroid yapılı hormonların ve D vitamininin yapısal elemanı olmaları ve akciğerde surfaktan yapımında rol almalarıdır.

Lipidler genel olarak 4 grupta sınıflandırılabilirler;

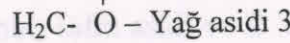
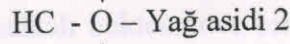
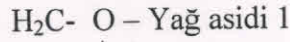
1. Yağ asitleri
2. Triaçilgliseroller (Trigliseritler)
3. Fosfolipidler
4. Kolesterol

2.8.1 Yağ asitleri

Yağ asitleri yağların hidrolizinden elde edilirler. Besinlerle alınan yağlar, barsak lümeninde sindirim ve emilime uğrayarak şilomikronlar halinde duktus torasikustan sistemik dolaşıma geçerler. Şilomikronlar, lipoprotein lipaz enzimi ile trigliseridlere, bunlar da hormona duyarlı lipaz enzimi ile serbest yağ asitlerine ve gliserole hidrolize olurlar.

2.8.2 Trigliseridler (Triaçilgliserol)

En sık görülen kompleks lipidler olup, yağ asitleri için depo görevi rolü oynarlar. Bir gliserol molekülü üzerine esterfiye olmuş üç yağ asidi molekülünden meydana gelirler. Gliserolün hidroksil guruplarından birinin, bir yağ asidi ile esterleşmesi sonucu monoaçilgliserol, iki yağ asidi ile esterleşmesi sonucu diaçilgliserol, üç yağ asidi ile esterleşmesi sonucunda da triaçilgliserol oluşur (Şekil-5).

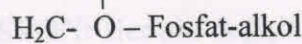
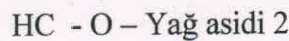
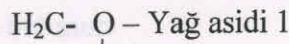


Şekil-5 Triaçil gliserol yapısı

Trigliseridler diyetle alınır (ekzojen) veya karaciğerde sentezlenirler (endojen). Çoğunun kaynağı bitkilerdir. Doymamış yağ asidi miktarları fazla olmasından dolayı erime dereceleri de düşüktür ve sıvı halde bulunmaktadır. Hayvansal kaynaklı trigliseridler daha fazla miktarda doymuş yağ asidi içerdiklerinden dolayı katı halde bulunurlar. Trigliseridler, hormon sensitif (duyarlı) lipaz ve liporproteine lipaz'ın etkisiyle hidrolize edilirler. Ortaya çıkan yağ asitleri hücrede enerjiye dönüştürülür. Gliserol ise tekrar trigliserid yapımına katılmak üzere kan dolaşımına geri döner.

2.8.3 Fosfolipidler

Tanımlanan diğer yağların aksine fosfolipidler amfipatik özellik gösterirler. Hidrofilik (polar) ve hidrofobik (non-polar) kısımları bir arada bulundurulur. Yapısal olarak trigliseridlere benzerler, gliserolün üçüncü karbonundaki yağ asidi bir fosfat ve ilaveten alkol gibi polar bir gurup ile yer değiştirmiştir. Fosfolipidler gliserolün yer aldığı fosfogliseridler ve sfingozin içeren sfingomyelinler olmak üzere iki sınıfa ayrılırlar. Her ikisi de membranın bir bileşeni olarak temel yapı taşlarını oluştururlar (Şekil-6).



Şekil-6 Fosfolipid yapısı

2.8.4 Kolesterol

Dört halkalı nukleusu ve bir hidroksil gurubu olan bir steroldür. Hücre membranının yapımı ve tamiri, safra asidi ve D vitamini sentezi yanında vücutta yapılan tüm steroidlerin ana bileşiğidir.

Kolesterolün endojen ve ekzojen olmak üzere iki ana kaynağı bulunmaktadır. Süt ve süt ürünleri, et, karaciğer, beyin, yumurta sarısı gibi besinlerdeki kolesterol barsaklardan emilir. Barsak mukozasında esterleşerek barsak mukozası tarafından sentez edilmiş olan şilomikronlar ve pre-B-lipoproteinler içinde lenf ile taşınır ve buradan sistemik dolaşıma geçerler. Kolesterol esterlerinin çoğu karaciğere geldikten sonra hidrolize edilip karaciğer tarafından kolesterol olarak alınır. Buradan kolesterol plazmaya pre-B-lipoproteinler yolu ile verilir. Bu lipoproteinler ekstra hepatik dokularda beta lipoproteinlere dönüşürler. Kolesterol dolaşımında en fazla B-lipoproteinlerde bulunur.

2.8.5 Lipoproteinler

Lipoproteinler, apolipoprotein veya apoprotein gibi lipid ve proteinleri içeren makromoleküllerdir. Apoproteinler yapısal stabilite sağladıklarından, bir kısım lipoproteinler, lipoprotein-reseptör ilişkilerinde ligand fonksiyonu gösterdiklerinden veya lipoprotein metabolizmalarında kofaktör rolü oynayarak regülatuar özellikler göstermelerinden dolayı çok önemlidirler. Bütün yuvarlak (sferik) lipoproteinlerde, suda çözünemeyen lipid kısımları (kolesterol ester ve trigliseritler) merkezde bulunur ve daha polar suda çözünebilen (apoproteinler, fosfolipidler, ve esterfiye olmayan kolesteroller) kısımları ise yüzeye daha yakın yerlerde bulunur.

KLASİFİKASYON: Her biri değişik özelliklere sahip beş değişik lipoprotein bulunmaktadır.

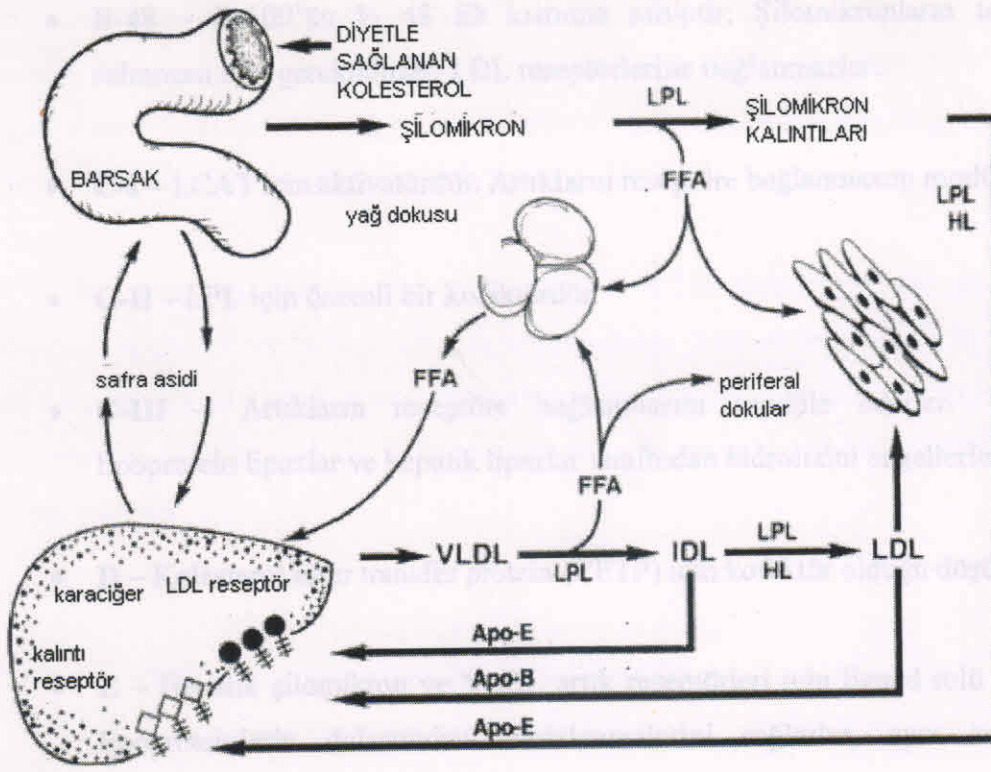
1. Şilomikronlar: Bunlar çok büyük partiküller olup diyetel lipidleri taşımakta rol oynarlar. İnce barsağın epitel hücreleri tarafından emilen diyetle sağlanan trigliserit ve kolesteroller tarafından sentezlenirler. A-I, A-II, A-IV, B-48, C-I, C-II, C-III ve E gibi değişik apolipoproteinlerle ilişki halindedirler.⁷³

2. Çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL) – VLDL, karaciğer tarafından yapılarak endojen trigliseritleri ve bir miktar da kolesterolü taşır. VLDL ile primer ilgili olan apolipoproteinler, B-100, C-I, C-II, C-III ve E'dir.

3. Intermedier (orta) yoğunluklu lipoproteinler (IDL)- Plazmada bulunan VLDL'ler kapiller yataklarda LPL tarafından şilomikronlarına benzer bir lipolitik yolla katabolize edilirler. Trigliserit hidrolizi sonunda meydana gelen VLDL kalıntıları, IDL olarak tanımlanırlar ve kapiller endotelden salınarak tekrar dolaşıma katılırlar. IDL'ler kolesterol esterlerini ve trigliseritleri taşırlar. Bunlar apolipoprotein B-100, C-II ve E ile ilişki halindedirler.

4. Düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL) – Karaciğer tarafından plazmadan alınamayan IDL'ler hepatik lipaz ve lipoprotein lipazlar ile reaksiyona girer ve plazmada LDL'ye dönüşürler. Karaciğer LDL reseptörlerinin büyük bir kısmına sahip olup, dolaşımdaki LDL'lerin %75'inin temizlenmesinden sorumludur. Tiroksin ve estrogenin LDL reseptörlerini artırarak etkileri, bu hormonların LDL kolesterol düşürücü etkilerini açıklar. Aynı zamanda apolipoprotein B-100 ile ilişki halindedirler.

5. Yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL) HDL, koroner arter hastalığı riskini azaltan protektif bir proteindir. ⁷⁵ Dolaşımda bulunan fazla kolesterol elimine edilmek üzere karaciğere taşınır. HDL kolesterol seviyeleri hepatik lipaz (HL) aktivitesi ile regüle edilir. HL aktivitesi, estrogen ve androjenin her ikisi tarafından zıt olarak etkilenmektedir. Androjen, HL aktivitesini artırarak HDL düzeylerinde düşmeye neden olurken, estrogen ise HL aktivitesini azaltarak HDL düzeylerinde artmaya neden olur. ⁷⁶ Apolipoproteinlerden A-I, A-II, C-I, C-II, C-III, D, ve E ile de ilişki halindedirler (Şekil-7).



Şekil-7 VLDL ve Şilomikron Metabolizma Yolu

Apolipoproteinler – Değişik apolipoproteinlerin majör fonksiyonlarını bilmek ileride bunların eksiklikleri halinde meydana gelecek metabolizma değişikliklerini görmek bakımından önemlidir.

- **A-I** – HDL için yapısal proteindir. Lesitin kolesterol açıltransferaz (LCAT) aktivatörüdür.
- **A-II** – HDL için yapısal proteindir. Hepatik lipaz aktivatörü ve LCAT inhibitörüdür.
- **A-IV** – lipoprotein lipaz (LPL) ve LCAT aktivatörüdür.
- **B-100** – VLDL, IDL, LDL, ve Lp(a) için yapısal proteindir; LDL reseptörleri için bağlayıcı; VLDL toplanması ve sekresyonu için gereklidirler.

- **B-48** – B-100'ün % 48 lik kısmına sahiptir; Şilomikronların toplanması ve salınması için gereklidirler; LDL reseptörlerine bağlanmazlar.
- **C-I** – LCAT için aktivatördür. Artıkların reseptöre bağlanmasını modüle ederler.
- **C-II** – LPL için önemli bir kofaktördür.
- **C-III** – Artıkların reseptöre bağlanmasını modüle ederler. Trigliseritlerin lipoprotein lipazlar ve hepatik lipazlar tarafından hidrolizini engellerler.
- **D** – Kolesterol ester transfer protein (CETP) için kofaktör olduğu düşünülmektedir..
- **E** – Hepatik şilomikron ve VLDL artık reseptörleri için ligand rolü oynayarak bu lipoproteinlerin dolaşımdan temizlenmelerini sağlarlar, aynı zamanda LDL reseptörleri için de ligand rolü oynar.
- **Apo(a)** – Lp(a) için yapısal proteindir; Lp(a) aktivasyonunda rol oynarken plazminojen için inhibitör rol oynar.

2.9 Hiperkolesterolemi ve Ateroskleroz

Son 35 yılda ateroskleroz ve buna bağlı serebrovasküler olay (SVO), koroner arter hastalığı, periferik vasküler bozukluklara bağlı ölümlerde belirgin bir azalma görülmekte bu durumların, meydana gelen ölümlerin %30'undan sorumlu oldukları düşünülmektedir. Ateroskleroza bağımlı ölümlerin 2/3'ünden koroner kalp hastalığına bağlı ölümler sorumludur. Koroner kalp hastalığına bağlı ölümlerin %85'inde hastaların yaşları >65'dir. 65 yaş altında ateroskleroz nedeni ölümlerin % 80'inde ilk koroner olayda ölümlerin meydana geldiği görülmüştür. Amerikan Kalp Cemiyetinin 1999 yılında yayınladığı bildiride 1997'de meydana gelen ani ölümlerde erkeklerin %50'si ve kadınların da %63'ü daha önceden asemptomatik olarak hayatlarını idame ettirmişlerdir.

Bu istatistiki veriler, koroner kalp hastalığı risk faktörlerinin önceden ortaya konularak tedavilerinin yapılmasının önemini açıkça göstermektedir. Majör risk faktörleri artmış LDL kolesterol, azalmış HDL-C, sigara içimi, hipertansiyon, tip II DM, ilerlemiş yaş ve erken yaş

aile hikayesi (erkekler<55 yaş; kadınlar < 65 yaş), birinci derece akrabalarında koroner kalp hastalığı bulunmasıdır. Bunun yanında, yapılan çalışmalarda, total kolesterol seviyeleri 160 mg/dl altında bulunanlarda diğer risk faktörleri bulunsan bile koroner kalp hastalığı görülme oranlarında belirgin bir azalma bildirilmiştir (Tablo-4).⁷⁷

Kolesterolden zengin diyet ve koroner arter hastalığı hipotezine göre artan plazma kolesterol seviyeleri ile birlikte koroner arter hastalığı görülme oranlarında da artma meydana gelir. Bu diyetlerde satüre olmuş yağlar (hayvansal yağlar) ve kolesterol fazladır. Kolesterol seviyelerinin düşürülmesi ile birlikte koroner arter hastalığı görülme oranlarında belirgin azalma görülür.

Tablo-4 Koroner Kalp Hastalıkları İçin Risk Faktörleri

Yaş:

Erkekler>45 yaş ve kadınlar >55 yaş

Prematür koroner kalp hastalığı aile hikayesi,

Birinci derece akraba (ilk koroner arter hastalığı bulgusu meydana geldiği zaman erkekler<55 yaşında; kadınlar<65 yaşında olması)

Devamlı sigara içimi

Hipertansiyon

Kan basıncı >140/90 olması veya kan basıncı dikkate alınmaksızın herhangi bir antihipertansif kullanımı

Düşük HDL kolesterol

<40 mg/dl (kadınlarda < 50 mg/dl)

2.9.1 Epidemiyolojik Çalışmalar

Epidemiyolojik çalışmalarda artmış satüre yağ asitlerinin tüketimi ile artmış kolesterol seviyeleri arasında belirgin bir bağıntı gösterilmiştir. Ulusal Kolesterol Eğitim Programında (National Cholesterol Education Program:NCEP), diyetle bulunan satüre yağ asitlerinin ve kolesterolün azaltılması, hiperkolesterolemi tedavisi için en önemli yapı taşı oluşturmaktadır. Buna ek olarak yüksek kolesterol düzeyleri ile koroner arter hastalığında meydana gelen artış açık olarak gösterilmiştir.

Kolesterol seviyelerinin düşürülmesi ve bunların etkileri ile ilgili klinik çalışmalar 1960'lı yıllarda yapılmaya başlanılsada, statin olarak adlandırılan kolesterol düşürücü ilaçların ortaya çıkmasına kadar bu alanda çok önemli gelişmeler sağlanamamıştır. 1970 ve 1980 yılları arasında yapılan çalışmalarda kolesterol seviyelerinde % 10'luk bir düşüşün nonfatal koroner kalp hastalığı gelişiminde % 20'lik bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Fakat bu çalışmalar mortalite üzerine etkilerini ortaya koyacak kadar geniş çaplı değillerdi.⁷⁸

Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) çalışmasında kolesterol seviyelerinin simvastatin ile düşürülmeleri sonrasında total mortalitede azalma görülmüştür. Simvastatin tedavisi sonrasında LDL kolesterol seviyelerinde ortalama %35, koroner kalp hastalığı mortalitesinde %42, nonfatal koroner kalp hastalığı olaylarında %40 ve total mortalitede %30'luk bir azalma görülmüştür.⁷⁹

Koroner kalp hastalığı tabanında statinlerin etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili olarak "Cholesterol and Recurrent Events" (CARE) ve "Long Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease" (LIPID) çalışmalarında ortalama HDL ve LDL seviyeleri sırasıyla: CARE: 39-139 mg/dl; LIPID: 36-150 mg/dl olarak bulunmuştur. Bu değerler 4S çalışmasına göre daha düşüktür. Pravastatin ile yapılan değerlendirmelerde LDL seviyeleri LIPID çalışmasında %28 ve CARE çalışmasında %25 düşmüş olup, koroner arter hastalığına bağlı ölümlerde % 24 azalma (LIPID) , nonfatal MI oluşumunda %28 (CARE)ve % 29 (LIPID) azalma görülmüştür.

4S, CARE ve LIPID çalışmalarının sonuçlarına göre LDL seviyesi >130 mg/dl olanların lipid düşürücü tedaviden fayda gördükleri gösterilmiştir.⁸⁰ Bütün çalışmalar bir

araya getirildiği zaman koroner arter hastalığı bulunanların kolesterol >100 mg/dl ise kolesterol düşürücü tedaviden fayda gördükleri gösterilmiş ve amaçlanan kolesterol seviyesi <100 mg/dl olarak belirtilmiştir.⁸¹

Herhangi bir vasküler hastalığı bulunmayanlarda da lipid düşürücü tedavi ve bunun etkileri ile ilgili klinik çalışmalar yapılmıştır (primer korunma çalışmaları). The West Scotland Prevention Study'de (WOSCOPS), başlangıç LDL kolesterol seviyeleri >155 mg/dl olanlarda pravastatin tedavisinin faydaları gösterilmiştir.⁸¹ Çalışmanın başlangıcında ortalama LDL-kolesterol seviyeleri 192 mg/dl ve HDL seviyeleri 44 mg/dl iken, tedavi sonrasında LDL-C ortalaması 142 mg/dl olarak bulunmuş ve koroner kalp hastalıklarından ölümden ve nonfatal MI'da % 31'lik bir azalma görülmüştür.

Vasküler hastalığı bulunmayanlarda yapılan ikinci büyük çalışma da Hava Kuvvetleri/Tektaş Koroner Ateroskleroz Korunma Çalışmasıdır (Air Force/Tektaş Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TekCAPS)). Bu çalışmaya bazal LDL seviyeleri hafif yüksek olan (ortalama 156 mg/dl) kadın ve erkekler ile yaşlarından dolayı primer risk gurubuna girenler (erkekler > 45yaş; kadınlar > 55yaş ve HDL kolesterol ortalama 37 mg/dl) dahil edilmişlerdir. Bu çalışmada lovastatin ile LDL-C seviyelerinde %26'lık bir düşüş sağlanırken, primer sonlandırma noktası olan fatal ve nonfatal MI ve unstabil angina pectoris gibi olaylarda ise %37'lik bir azalma görülmüştür. Bu çalışmalar ışığında, dislipidemik hastalara müdahale etmek amacıyla 2001 Ulusal Kolesterol Eğitim Programı revize edilerek tekrar hazırlanmıştır (NCEP).

2.9.2 Ulusal Kolesterol Eğitim Programı ve Tedavi Protokolleri

Dislipidemili Hastaya Yaklaşım

NCEP protokolleri, hastalarda dislipidemi tedavisinde iki ayrı yaklaşım önermektedir.⁸² Bunlardan birincisi toplum tabanlı bir çalışma ile kan kolesterol seviyelerini diyet ile düşürmeyi ön planda tutmaktadır. Amaç normal vücut ağırlığına erişilmesi, günlük harcanan kolesterolün 300 mg altında olması, yağlardan sağlanan kalori miktarının % 30'un altında ve sature yağlardan sağlanan enerjinin ise %10'un altında tutulmasıdır (NCEP 1990). İkinci yaklaşım ise hasta tabanlı olup NCEP Erişkin Tedavi Paneli III'e göre düzenlenmiştir. Bunda ise primer amaç olarak LDL-C seviyesinin düşürülmesi planlanmıştır. Bu hastalarda sadece

LDL-C ve HDL-C değil, bütün lipoprotein parametrelerinin (total-kolesterol, LDL-C, HDL-C ve trigliseritler) bakılması önerilmiştir. LDL-C ve trigliserit seviyelerinin doğru olarak bakılması için 12 saatlik açlık sonrasında testlerin yapılması gerekmektedir ($LDL-C = Total\ kolesterol - (Trigliserit / 5) - HDL-C$). Lipid seviyelerinin klasifikasyonu tablo-5’de gösterilmiştir.

Tablo- 5 Plazma lipid seviyeleri ve klasifikasyonu:

TOTAL KOLESTEROL	
<200 mg/dl	kabul edilebilir
200-239 mg/dl	sınırdan yüksek
>240 mg/dl	yüksek
HDL-C	
<40 mg/dl	düşük (kadınlar için <50 mg/dl den daha düşük olması)
>60 mg/dl	yüksek
LDL-C	
<100 mg/dl	optimal
100-129 mg/dl	optimale yakın
130-159 mg/dl	sınırdan yüksek
160-189 mg/dl	yüksek
>190 mg/dl	çok yüksek
TRİGLİSERİTLER	
<150 mg/dl	Normal
150-199 mg/dl	sınırdan yüksek
200-499 mg/dl	yüksek
>500 mg/dl	çok yüksek

Eğer total kolesterol, LDL-C ve trigliseritler düşük ve HDL seviyeleri yüksek ise bu normal lipid değerlerinin korunması amacıyla hayat standardı değişikliği şeklinde tedavi gerekebilir (diyet ve egzersiz). Diğer vasküler risk faktörlerinin varlıkları durumunda ise kişisel özelliklere göre tedavi seçenekleri uygulanır.

Tüm hastalar diyetle yağ ve kolesterol kısıtlaması ile ilgili bilgileri edinmelidirler. Koroner arter hastalığı veya eş değeri hastalığı (semptomatik periferik veya karotid vasküler hastalık, abdominal aort anevrizması, on yıllık koroner arter hastalığı riski > % 20 olanlar veya DM) bulunanlarda lipid düşürücü tedavi derhal başlanmalıdır. Koroner arter hastalığı veya eşdeğeri hastalığı bulunmayan hastalar, ilaç tedavisi başlanmadan önce hayat tarzı değişiklikleri ile üç veya altı ay kadar izlenmelidirler.

İlaç tedavisine başlanmadan önce sekonder hiperlipidemi nedenleri araştırılarak dışlanmalıdır. Çoğu sekonder nedenler ayrıntılı hikaye, serum kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, açlık glukoz seviyesi ve TSH ölçümleri ile ayırt edilebilirler. Sekonder nedenlerin varlığı durumlarında, nedene yönelik tedavi sonrasında hipolipidemik ilaç tedavisine gerek kalmayabilir (Tablo-6).

Tablo-6 Erişkinlerde LDL Kolesterol Seviyelerine Göre Tedavi Protokolleri (2001 NCEP)

* CHD ;coronary heart disease(koroner kalp hastalığı)

* 10 yıllık risk sınıflandırılması Framingham risk skorlama tablosuna göre yapılır.

* İlaç tedavisine başlanılmadan önce hiperlipideminin sekonder nedenleri de gözden geçirilerek dışlanmalıdır.

	Başlangıç Düzeyi,mg/dl	Amaç mg/dl
HAYAT TARZI MODİFİKASYONU		
CHD yok ve 0-1 risk faktörü	>160 mg/d	<160 mg/dl
CHD yok ve 2 risk faktörü	>130 mg/dl	<130 mg/dl
CHD var veya CHD eşiti bulunması	>100 mg/dl	<100 mg/dl
İLAÇ TEDAVİSİ		
CHD yok ve 0-1 risk faktörü	>190 mg/dl	<160 mg/dl
CHD yok ve 2 veya daha fazla risk faktörü		
10 yıllık risk %10 *	>160 mg/dl	<130 mg/dl
10 yıllık risk % 10-20*	>130 mg/dl	<130 mg/dl
CHD veya CHD eşiti bir durum varlığı	>100 mg/dl	<100 mg/dl

2.10 Framingham Çalışması ve Risk Skorlaması

Framingham kalp çalışması ile oluşturulan skorlama tablosu, 1991 yılı Framingham çalışmasının revize edilmiş hali olup, ileriki on yıl için koroner arter hastalığı geçirme riskini ortaya koymaktadır. Erkek ve kadınlar için ayrı risk tabloları kullanılmakta olup, değerlendirmede dikkat edilen unsurlar: Yaş, total kolesterol, HDL kolesterol, sistolik kan basıncı, sigara içimidir .

Framingham kalp çalışması, koroner arter hastalığı, inme ve diğer kalp hastalıklarının nedenlerini ortaya koyması bakımından büyük katkılar sağlamıştır. Bu hastalıkların primer veya ek nedenleri de ortaya konarak 'kardiyovasküler risk faktörleri' olarak adlandırılmışlardır. NCEP'da Framingham verileri yaygın olarak kullanılmış ve koroner arter hastalığından kaçınmak amacıyla kolesterol düşürücü tedavi protokolleri geliştirilmiştir.

Framingham çalışmasıyla ortaya konan bu majör risk faktörlerinin dışında koroner arter hastalığına neden olabilecek diğer risk faktörleri de ortaya konmuştur. Bu risk faktörleri: şişmanlık, fiziksel aktivite, ailede erken yaşta koroner arter hastalığı, hipertrigliseridemi, küçük LDL partikülleri, artmış Lp(a), artmış homosistein ve çeşitli koagülasyon faktör bozukluklarıdır. Bu faktörler koroner arter hastalığı için potansiyel bir risk olmalarına rağmen, teorik ve pratik nedenlerden dolayı Framingham risk skorlamasına dahil edilmemişlerdir. Bu durumda, ek risk faktörlerinin yokluğunda Framingham risk skorlamasında bulunan majör risk faktörlerinin koroner arter hastalığı riskini ne kadar duyarlı olarak verdiği konusunda şüpheler olmakla birlikte, yapılan çoklu risk faktör çalışmalarında, majör verilerin %85 oranında duyarlı oldukları görülmüştür.

Son yapılan çalışmalarda, koroner aterogenez iki ayrı grupta incelenmeye başlanmıştır. Birinci basamak stabil fibrotik koroner plak oluşumudur. Arterlerde meydana gelen daralmaya bağlı olarak koroner kan akımında azalma ve sonunda stabil angina pectoris gelişimi görülür. Aterogenezin ikinci fazı ise unstabil plak oluşumudur. Bu plaklar rüptür veya erozyona açık olup, pıhtılaşma kaskadını aktive ederler. Plaklarda meydana gelen rüptürler akut trombotik bir olay olup, unstabil angina veya akut miyokard iskemisine neden olurlar. Sigara içimi ve yüksek kolesterol düzeyleri unstabil plakların oluşumunda iki önemli faktör olup, bunların yokluğunda akut koroner olaylar ve aterosklerotik olaylarda belirgin bir azalma görülür. Hipertansiyon ise plakların büyümesinde ve destabilize olmasında rol oynar.

Yapılan otopsi çalışmalarında hipergliseminin plak oluşumunu indüklediği ve MI gelişiminde artışa neden olduğu görülmüştür.

Framingham Risk Skorları Hesaplaması		PUANLAR (yaş)			
		20-29	30-39	40-49	50-59
Erkekler:					
1-yaş					
2-yaş					
3-yaş					
4-yaş					
5-yaş					
6-yaş					
7-yaş					
8-yaş					
9-yaş					
10-yaş					
11-yaş					
12-yaş					
13-yaş					
14-yaş					
15-yaş					
16-yaş					
17-yaş					
18-yaş					
19-yaş					
20-yaş					
21-yaş					
22-yaş					
23-yaş					
24-yaş					
25-yaş					
26-yaş					
27-yaş					
28-yaş					
29-yaş					
30-yaş					
31-yaş					
32-yaş					
33-yaş					
34-yaş					
35-yaş					
36-yaş					
37-yaş					
38-yaş					
39-yaş					
40-yaş					
41-yaş					
42-yaş					
43-yaş					
44-yaş					
45-yaş					
46-yaş					
47-yaş					
48-yaş					
49-yaş					
50-yaş					
51-yaş					
52-yaş					
53-yaş					
54-yaş					
55-yaş					
56-yaş					
57-yaş					
58-yaş					
59-yaş					
60-yaş					
61-yaş					
62-yaş					
63-yaş					
64-yaş					
65-yaş					
66-yaş					
67-yaş					
68-yaş					
69-yaş					
70-yaş					
71-yaş					
72-yaş					
73-yaş					
74-yaş					
75-yaş					
76-yaş					
77-yaş					
78-yaş					
79-yaş					
80-yaş					
81-yaş					
82-yaş					
83-yaş					
84-yaş					
85-yaş					
86-yaş					
87-yaş					
88-yaş					
89-yaş					
90-yaş					
91-yaş					
92-yaş					
93-yaş					
94-yaş					
95-yaş					
96-yaş					
97-yaş					
98-yaş					
99-yaş					
100-yaş					

Yaş	puan
20-34	-9
35-39	-4
40-44	0
45-49	3
50-54	6
55-59	8
60-64	10
65-69	11
70-74	12
75-79	13

Fasting Glucose (mg/dL)	Puanlar
<100	0
100-125	1
126-149	2
150-179	3
180-209	4
210-239	5
240-279	6
280-319	7
320-359	8
360-399	9
400-439	10
440-479	11
480-519	12
520-559	13
560-599	14
600-639	15
640-679	16
680-719	17
720-759	18
760-799	19
800-839	20
840-879	21
880-919	22
920-959	23
960-999	24
1000-1039	25
1040-1079	26
1080-1119	27
1120-1159	28
1160-1199	29
1200-1239	30
1240-1279	31
1280-1319	32
1320-1359	33
1360-1399	34
1400-1439	35
1440-1479	36
1480-1519	37
1520-1559	38
1560-1599	39
1600-1639	40
1640-1679	41
1680-1719	42
1720-1759	43
1760-1799	44
1800-1839	45
1840-1879	46
1880-1919	47
1920-1959	48
1960-1999	49
2000-2039	50
2040-2079	51
2080-2119	52
2120-2159	53
2160-2199	54
2200-2239	55
2240-2279	56
2280-2319	57
2320-2359	58
2360-2399	59
2400-2439	60
2440-2479	61
2480-2519	62
2520-2559	63
2560-2599	64
2600-2639	65
2640-2679	66
2680-2719	67
2720-2759	68
2760-2799	69
2800-2839	70
2840-2879	71
2880-2919	72
2920-2959	73
2960-2999	74
3000-3039	75
3040-3079	76
3080-3119	77
3120-3159	78
3160-3199	79
3200-3239	80
3240-3279	81
3280-3319	82
3320-3359	83
3360-3399	84
3400-3439	85
3440-3479	86
3480-3519	87
3520-3559	88
3560-3599	89
3600-3639	90
3640-3679	91
3680-3719	92
3720-3759	93
3760-3799	94
3800-3839	95
3840-3879	96
3880-3919	97
3920-3959	98
3960-3999	99
4000-4039	100
4040-4079	101
4080-4119	102
4120-4159	103
4160-4199	104
4200-4239	105
4240-4279	106
4280-4319	107
4320-4359	108
4360-4399	109
4400-4439	110
4440-4479	111
4480-4519	112
4520-4559	113
4560-4599	114
4600-4639	115
4640-4679	116
4680-4719	117
4720-4759	118
4760-4799	119
4800-4839	120
4840-4879	121
4880-4919	122
4920-4959	123
4960-4999	124
5000-5039	125
5040-5079	126
5080-5119	127
5120-5159	128
5160-5199	129
5200-5239	130
5240-5279	131
5280-5319	132
5320-5359	133
5360-5399	134
5400-5439	135
5440-5479	136
5480-5519	137
5520-5559	138
5560-5599	139
5600-5639	140
5640-5679	141
5680-5719	142
5720-5759	143
5760-5799	144
5800-5839	145
5840-5879	146
5880-5919	147
5920-5959	148
5960-5999	149
6000-6039	150
6040-6079	151
6080-6119	152
6120-6159	153
6160-6199	154
6200-6239	155
6240-6279	156
6280-6319	157
6320-6359	158
6360-6399	159
6400-6439	160
6440-6479	161
6480-6519	162
6520-6559	163
6560-6599	164
6600-6639	165
6640-6679	166
6680-6719	167
6720-6759	168
6760-6799	169
6800-6839	170
6840-6879	171
6880-6919	172
6920-6959	173
6960-6999	174
7000-7039	175
7040-7079	176
7080-7119	177
7120-7159	178
7160-7199	179
7200-7239	180
7240-7279	181
7280-7319	182
7320-7359	183
7360-7399	184
7400-7439	185
7440-7479	186
7480-7519	187
7520-7559	188
7560-7599	189
7600-7639	190
7640-7679	191
7680-7719	192
7720-7759	193
7760-7799	194
7800-7839	195
7840-7879	196
7880-7919	197
7920-7959	198
7960-7999	199
8000-8039	200
8040-8079	201
8080-8119	202
8120-8159	203
8160-8199	204
8200-8239	205
8240-8279	206
8280-8319	207
8320-8359	208
8360-8399	209
8400-8439	210
8440-8479	211
8480-8519	212
8520-8559	213
8560-8599	214
8600-8639	215
8640-8679	216
8680-8719	217
8720-8759	218
8760-8799	219
8800-8839	220
8840-8879	221
8880-8919	222
8920-8959	223
8960-8999	224
9000-9039	225
9040-9079	226
9080-9119	227
9120-9159	228
9160-9199	229
9200-9239	230
9240-9279	231
9280-9319	232
9320-9359	233
9360-9399	234
9400-9439	235
9440-9479	236
9480-9519	237
9520-9559	238
9560-9599	239
9600-9639	240
9640-9679	241
9680-9719	242
9720-9759	243
9760-9799	244
9800-9839	245
9840-9879	246
9880-9919	247
9920-9959	248
9960-9999	249
10000-10039	250
10040-10079	251
10080-10119	252
10120-10159	253
10160-10199	254
10200-10239	255
10240-10279	256
10280-10319	257
10320-10359	258
10360-10399	259
10400-10439	260
10440-10479	261
10480-10519	262
10520-10559	263
10560-10599	264
10600-10639	265
10640-10679	266
10680-10719	267
10720-10759	268
10760-10799	269
10800-10839	270
10840-10879	271
10880-10919	272
10920-10959	273
10960-10999	274
11000-11039	275
11040-11079	276
11080-11119	277
11120-11159	278
11160-11199	279
11200-11239	280
11240-11279	281
11280-11319	282
11320-11359	283
11360-11399	284
11400-11439	285
11440-11479	286
11480-11519	287
11520-11559	288
11560-11599	289
11600-11639	290
11640-11679	291
11680-11719	292
11720-11759	293

2- total kolesterol

total kolesterol mg/dl	PUANLAR (yaş)				
	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
<160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	0
200-239	7	5	3	1	0
240-279	9	6	4	2	1
>280	11	8	5	3	1

3- sigara

	PUANLAR (yaş)				
	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
sigara içmeyen 0	0	0	0	0	0
sigara içen 8	5	3	1	1	1

4-HDL

HDL mg/dl	puanlar
>60	-1
50-59	0
40-49	1
<40	2

5- Sistolik kan basıncı

<u>sistolik kan basıncı,mmHg</u>	<u>tedavi edildiğinde</u>	<u>tedavi edilmediğinde</u>
<120	0	0
120-129	0	1
130-139	1	2
140-159	1	2
>160	2	3

<u>Toplam Puan</u>	<u>10 yıllık Risk</u>
< 0	<1
0	1
1	1
2	1
3	1
4	1
5	2
6	2
7	3
8	4
9	5
10	6
11	8
12	10
13	12
14	16
15	20
16	25
17	>30

Kadınlar için:

1- Yaş

yaş	puanlar
20-35	-7
35-40	-3
40-45	0
45-50	3
50-55	6
55-60	8
60-65	10
65-70	12
70-74	14
75-80	16
75-81	

2-Total Kolesterol

total kolesterol	PUANLAR (yaş)				
mg/dl	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
<160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	1
200-239	8	6	4	2	1
240-279	11	6	5	3	2
280	13	10	7	4	2

3- Sigara

	PUANLAR (yaş)				
	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
sigara içmeyen 0	0	0	0	0	0
sigara içen 9	7	4	2	1	

4- HDL

HDL mg/dl	puanlar
>60	-1
50-60	0
40-49	1
<40	2

5- Sistolik kan basıncı

Sistolik kan basıncı,mmHg	tedavi edildiğinde	tedavi edilmediğinde
<120	0	0
120-129	1	3
130-139	2	4
140-159	3	5
>160	4	6

A. GEREÇ VE YÖNTEM

Toplam puan 10 yıllık risk

<9	<1
9	1
10	1
11	1
12	1
13	2
14	2
15	3
16	4
17	5
18	6
19	8
20	11
21	14
22	17
23	22
24	27
>25	>30

On yıllık kardiyovasküler hastalık gelişim riskini hesaplamak amacıyla hesaplanan risk sınıfları aşağıdaki gibidir.

Yüksek Riskli Hastalar

Kan şekeri 10-12 mmol/L aralığında olup serum kolesterol düzeyleri normal olan hastalar yüksek riskli olarak kabul edilir. TSH, T3 ve T4 düzeyleri 0.1-0.5 mIU/L aralığında olan hastalar yüksek riskli olarak kabul edilir. Laboratuvar sonuçları normal olan hastalar yüksek riskli olarak kabul edilir. TSH 0.1-0.5 mIU/L aralığında, T3 ve T4 düzeyleri 0.1-0.5 mIU/L aralığında olan hastalar yüksek riskli olarak kabul edilir. TSH 0.1-0.5 mIU/L aralığında, T3 ve T4 düzeyleri 0.1-0.5 mIU/L aralığında olan hastalar yüksek riskli olarak kabul edilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Hastanesi Dahiliye ve Kardiyoloji polikliniklerine başvuran subklinik hipotiroidili 21 hasta (4 erkek, 17 kadın) vaka gurubu ve 22 (7 erkek, 15 kadın) ötiroid sağlıklı birey kontrol gurubu olarak alınmıştır. Lipid profili üzerine etkili olduğu bilinen hastalığı olan (diabetes mellitus, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, koroner arter hastalığı v.b.) kişiler çalışmadan dışlandı.

Çalışmaya alınan her bireyde yaş, cinsiyet, sigara kullanımı sorgulamaları, boy, kilo, sistolik ve diyastolik kan basıncı, lipid parametrelerinin ölçümleri yapılarak kaydedildi.

Sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı değerleri Birleşik Ulusal Komite (JNC) kriterlerine uygun olarak görüşme başlangıcı ve bitiminde ikişer kez ölçülerek matematiksel ortalamaları kaydedildi ve değerler JNC- VII kriterlerine göre değerlendirildi.

Subklinik hipotiroidi tanısı, normal serbest T3 ve T4 değerleri ile birlikte artmış TSH konsantrasyonları ile konulmuştur. Subklinik hipotiroidisi bulunan 21 kişi L-T4 replasman tedavisi ile TSH değerleri normal seviyelerde tutulacak şekilde bir yıl süreyle takip edildiler. Hastaların klinik ve laboratuvar parametreleri tedavi öncesi ve bir yıllık takip sonrası birbirleri ile ve kontrol gurubu ile karşılaştırıldı.

On yıllık kardiyovasküler hastalık gelişim riskini hesaplamak amacıyla framingham risk skorlamsı kullanıldı.

Tiroid Fonksiyon Testleri

Kan örnekleri 10-12 saatlik açlık sonrasında alınıp serumları ayrılarak tiroid fonksiyon testleri ölçümleri yapıldı. TSH, fT3 ve fT4 değerleri TOSOH AIA-21 cihazında polarize floresan immunoassay yöntemi kullanılarak çalışıldı. Laboratuvarımızda tiroid fonksiyonları için belirlenen normal değerler; TSH: 0,4-4 IU/ml; serbest T3: 2,1-4,7 pg/ml; serbest T4 0,8-1,9 ng/ml'dir. TSH 5-25 IU/ml ve normal serbest T3 ve T4 değerlerinin bulunduğu klinik durumlar subklinik hipotiroidi olarak değerlendirildi.

Biyokimyasal analizler:

Total kolesterol (TK), trigliserit (TG) ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) değerleri 12 saatlik açlık sonrasında 07-09 saatleri arasında alınan kan örneklerinden ölçüldü. LDL kolesterol değerleri Friedwald formülüyle hesaplandı:

$$\text{LDL-kolesterol} = \text{Total kolesterol} - (\text{Trigliserit} / 5) - \text{HDL-kolesterol}$$

Lipid parametrelerinin değerlendirilmesi sırasında, trigliserit ölçümü için, GPO – PAP metodu; total kolesterol ölçümü için CHOP – PAP metodu ve HDL lm için ise immnoinhibisyon metodu kullanılarak spektrofotometrik yöntemle OLYMPUS AU 2700 cihazında çalışıldı.

İstatistik

İstatistiksel analizler için SPSS 11 for Windows istatistik programı kullanıldı. Kontrol ve vaka guruplarına ait tüm parametrelerin sonuçları ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi. Sayımla elde edilen nitel değişkenlerin analizlerini yapmak için X^2 (ki,kare) testi uygulandı. Vaka gurubunun tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin analizi için parametrik dağılıma uyan verilerde bağımlı T testi, parametrik dağılıma uymayan verilerde ise Wilcoxon testi uygulandı. Vaka ve kontrol gurubunun değerlerinin karşılaştırılması amacıyla parametrik veriler için student T testi, nonparametrik veriler için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Elde edilen verilerin istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi “p” değeri ile yorumlandı. $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak farklı olarak değerlendirildi. Verilerin parametrik veya nonparametrik dağılımlarının tesbiti için Kolmogorov Smirnov testi uygulandı. $p > 0,05$ değerleri bulunan veriler parametrik ve bunun altındaki değerler ise nonparametrik dağılımlı değerler olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Polikliniğimizde subklinik hipotiroidi tanısı konulan 21 kişi (4 erkek, 17 kadın) vaka gurubu, 22 sağlıklı kişi (7 erkek, 15 kadın) ise kontrol gurubu olarak çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalarda kardiyovasküler riski primer olarak etkileyebilecek olan biyokimyasal ve hemodinamik parametreler bir yıllık tiroid hormon replasman tedavisi öncesi ve sonrasında değerlendirildi, aynı zamanda kontrol gurubu verileri ile karşılaştırıldı.

Vaka gurubundaki bireyler 37 - 68 yaşları arasında olup, ortalama yaş $51,48 \pm 9,33$ 'dü. Kontrol gurubundakiler ise 38 - 64 yaşları arasında olup, bunların yaş ortalamaları ise $47,82 \pm 6,32$ idi. Her iki gurup arasında yaş bakımından istatistiksel olarak bir fark bulunmadı ($p=0,219$)(Tablo-7).

Tablo7- Vaka ve Kontrol Guruplarının Yaş Değerlerinin Karşılaştırılması

	Kontrol gurubu n=22	Vaka gurubu n=21	p
Yaş (yıl)	$47,82 \pm 6,32$	$51,48 \pm 9,33$	0,219

Çalışmada verileri etkileyecek diğer bir parametre olan sigara içimi açısından kontrol (sigara içen 3 kişi; sigara içmeyen 19 kişi) ve vaka gurupları (sigara içen 4 kişi; içmeyen 17 kişi) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,698$).

Çalışmaya dahil edilen hastaların vücut kitle indeksleri (Body mass index (BMI)) tedavi öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırıldığında anlamlı oranda değişiklik görülmedi (BMI (kg/m^2) : $24,90 \pm 2,7 - 24,52 \pm 2,9$ $p=0,162$).

Hemodinamik parametrelerden sistolik ve diyastolik kan basıncı parametreleri tedavi öncesi ve sonrası değerler olarak karşılaştırıldığında, her ikisinde de anlamlı değişikliklerin

meydana geldiği görüldü (SKB(mmHg) : $145,00 \pm 15,15 - 139,47 \pm 7,2$ $p = 0,033$; DKB (mmHg) : $87,81 \pm 12,37 - 84,53 \pm 10,05$ $p=0,007$).

Subklinik hipotiroidi tanısı konduğu andaki ve tedavi sonrası tiroid hormon değerleri karşılaştırıldığında, zaten normal sınırlar içinde bulunan fT3 ve fT4 değerlerinde tedavi öncesi ve sonrası anlamlı denebilecek bir değişim görülmemiştir (fT3 (pg/ml): $2,69 \pm 0,81 - 2,76 \pm 0,5$ $p = 0,770$; fT4 (ng/dl): $1,11 \pm 0,41 - 1,18 \pm 0,39$ $p = 0,094$). Buna karşılık TSH değerlerinde tedavi öncesi ve sonrası değerler karşılaştırıldığında birbirleri arasında anlamlı fark bulunmadı (TSH (IU/ml): $9,24 \pm 2,97 - 3,13 \pm 1,47$ $p=0,000$). (Tablo – 8)

Tablo-8 Subklinik Hipotiroidi Tanısı Konulan Hastaların Tedavi Öncesi ile Sonrası Tiroid Hormon Parametreleri ve Hemodinamik Değerlerinin Karşılaştırılması

(n=21)	Tedavi öncesi Ortalama $\pm$ SD	Tedavi sonrası Ortalama $\pm$ SD	p
TSH (IU/ml)	$9,24 \pm 2,97$	$3,13 \pm 1,47$	0,000
fT4 (ng/dl)	$1,11 \pm 0,41$	$1,18 \pm 0,39$	0,094
fT3 (pg/ml)	$2,69 \pm 0,81$	$2,51 \pm 0,73$	0,770
BMI (kg/ m ²)	$24,90 \pm 2,7$	$24,52 \pm 2,9$	0,162
SKB (mmHg)	$145,00 \pm 15,15$	$139,47 \pm 7,2$	0,033
DKB (mmHg)	$87,81 \pm 12,37$	$84,53 \pm 10,05$	0,007

Kontrol gurubu (BMI (kg/ m²): $25,45 \pm 2,92$) ile vaka gurubunun tedavi öncesi ve sonrası vücut kitle indeksi değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (tedavi öncesine göre $p=0,526$; tedavi sonrasına göre $p=0,452$) (Tablo-9).

Kontrol gurubunun hemodinamik parametreleri: Sistolik kan basıncı (mmHg) : $125 \pm 8,94$ ve diyastolik kan basıncı (mmHg): $82,5 \pm 7,07$ 'dir. Kontrol gurubu sistolik kan basıncı değerleri ile vaka gurubunun tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasında anlamlı farklılık varken (tedavi öncesine göre $p=0,000$; tedavi sonrasına göre $p=0,000$) diyastolik kan basıncı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (tedavi öncesine göre $p=0,176$; tedavi sonrası $p=0,444$) (Tablo-9).

Kontrol gurubunun tiroid fonksiyon değerleri TSH (IU/ml): $1,57 \pm 1,01$ fT4 (pg/ml): $1,17 \pm 0,26$ ve fT3 (pg/ml): $2,76 \pm 0,50$ 'di. Bu değerler ile vaka gurubunun tedavi öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırıldığı zaman vaka gurubunun TSH değerleri kontrol gurubuna göre tedavi öncesinde anlamlı olarak yüksekti. Tedavi sonrasında ise TSH değerleri normal sınırlarda olmakla beraber yine de kontrol gurubuna göre anlamlı düzeyde yüksekti. Serbest T3 ve T4 değerleri ise kontrol ve vaka gurupları arasında benzerdi (Tablo-9).

Tablo-9 Kontrol Gurubu Tiroid Fonksiyon Değerlerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Vaka Gurubu Değerleri İle İstatistiksel Olarak Karşılaştırılmaları

	Kontrol gurubu (n=22) <i>Ortalama $\pm$ SD</i>	Tedavi öncesi vaka gurubu ile karşılaştırma (p)	Tedavi sonrası vaka gurubu ile karşılaştırma (p)
TSH (IU/ml)	$1,57 \pm 1,01$	0,000	0,000
fT4 (ng/dl)	$1,17 \pm 0,26$	0,071	0,346
fT3 (pg/ml)	$2,76 \pm 0,50$	0,721	0,193
BMI (kg/ m2)	$25,45 \pm 2,92$	0,526	0,452
SKB (mmHg)	$125,00 \pm 8,94$	0,000	0,000
DKB (mmHg)	$82,5 \pm 7,07$	0,176	0,444

Lipid parametreleri tek tek ele alındığı zaman; Total kolesterol ve LDL değerleri çalışma öncesi ve sonrası değerlere göre anlamlı olarak azaldı (T-Kol (mg/dl): $206,38 \pm 37,92 - 196,90 \pm 31,11$ $p= 0,021$; LDL (mg/dl): $137,38 \pm 20,61 - 128,52 \pm 25,08$ $p= 0,001$). HDL ve trigliserit değerleri ise tedavi öncesi ve sonrası anlamlı bir fark göstermedi. (HDL (mg/dl) : $40,99 \pm 7,04 - 42 \pm 6,29$ $p= 0,128$; Trig (mg/dl): $160,01 \pm 93,54 - 149,44 \pm 78,40$ $p= 0,910$) (Tablo-10).

Koroner kalp hastalığı gelişimi açısından daha önce belirtilen yaş, total kolesterol, HDL, sigara içimi ve sistolik kan basıncı değerlerinin birlikte değerlendirildiği on yıllık

riskler karşılaştırıldığında tedavi öncesi ve sonrası sonuçlar arasında anlamlı derecede fark görüldü ($4,90 \pm 4,9 - 2,90 \pm 2,6$ $p=0,004$).

Tablo-10 Subklinik Hipotiroidili Hastaların Tedavi Öncesi ile Sonrası Lipid Parametre Değerleri ve On Yıllık Risklerinin Karşılaştırılması

(n=21)	Tedavi öncesi <i>Ortalama $\pm$ SD</i>	Tedavi sonrası <i>Ortalama $\pm$ SD</i>	<i>P</i>
T-Kol. (mg/dl)	206,38 $\pm$ 37,92	196,90 $\pm$ 31,11	0,021
LDL (mg/dl)	137,38 $\pm$ 20,61	128,52 $\pm$ 25,08	0,001
Trig (mg/dl)	160,01 $\pm$ 93,54	149,44 $\pm$ 78,40	0,910
HDL (mg/dl)	40,99 $\pm$ 7,04	42 $\pm$ 6,29	0,128
On yıllık risk (%)	4,90 $\pm$ 4,9	2,90 $\pm$ 2,6	0,004

Kontrol gurubunda; T-Kol (mg/dl): $192,86 \pm 38,80$; HDL (mg/dl) : $45,705 \pm 13,17$; LDL (mg/dl): $125,35 \pm 27,71$; Trig (mg/dl): $148,63 \pm 103,17$ olarak bulundu. On yıllık risk ise kontrol gurubunda $3,36 \pm 5$ olarak hesaplandı. Kontrol gurubu ile subklinik hipotiroidili gurup tedavi öncesi ve sonrasında karşılaştırıldıklarında lipid parametrelerinde anlamlı bir fark bulunmadı (kontrol gurubu ile karşılaştırıldığında: total kolesterol tedavi öncesi $p=0,255$, tedavi sonrası $p=0,709$; HDL kolesterol tedavi öncesi $p=0,156$, tedavi sonrası $p=0,252$; LDL kolesterol tedavi öncesi $p=0,141$, tedavi sonrası $p=0,702$; trigliserit tedavi öncesi $0,410$, tedavi sonrası $p=0,485$).

Bunun yanında on yıllık risk sınıflandırmasına bakıldığı zaman kontrol gurubu ile karşılaştırıldığında, vaka grubunda tedavi öncesi değerlerde istatistiksel olarak anlamlı fark görülüyorken, bu riskin tedavi sonrası vaka gurubu ile karşılaştırıldığında, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (tedavi öncesine göre $p=0,004$; tedavi sonrasına göre $p=0,161$) (Tablo-11).

3. TARTIŞMA

Tablo-11 Kontrol Grubu Lipid Parametreleri ve On Yıllık Koroner Arter Hastalığı Risklerinin, Subklinik Hipotiroidisi Bulunan Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Değerleri ile Karşılaştırılması

	Kontrol gurubu (n=22) Ortalama ± SD	Tedavi öncesi vaka gurubu ile karşılaştırma (p)	Tedavi sonrası vaka gurubu ile karşılaştırma (p)
T-Kol. (mg/dl)	192,86 ± 38,8	0,255	0,709
LDL (mg/dl)	125,35 ± 27,71	0,141	0,702
Trig (mg/dl)	148,63 ± 103,17	0,410	0,485
HDL (mg/dl)	45,705 ± 13,17	0,156	0,252
On yıllık risk (%)	3,36±50	0,004	0,161

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda subklinik hipotiroidili bireylerde on yıllık koroner arter hastalığı riski Framingham risk skorlaması kullanılarak hesaplandı ve tiroid hormon replasman tedavisinin hesaplanan bu risk üzerine etkisi araştırıldı. Sonuçta bu hastalarda tek başına tiroid hormon replasman tedavisinin koroner arter hastalığı riskini azalttığı gösterilmiştir.

Literatürde subklinik hipotiroidinin artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile olan birlikteliği ve tedavisinin, kardiyovasküler riskler üzerine olan etkilerinin ayrı ayrı incelendiği çalışmalarda oldukça çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. Gerek daha önce yapılan çalışma sonuçlarının çelişkili olması, gerekse verilerin bir arada topluca değerlendirildiği bir çalışmanın henüz mevcut olmayışı, bizi bu çalışmaya teşvik etmiştir. Çalışmamızda subklinik hipotiroidili hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri incelenmiş olup, bunların tedavi ile değişimi araştırılmıştır. Ayrıca bu hastalarda global risk skorlaması yapılarak tedavi ile riskte değişim araştırılmıştır.

Klinik çalışmaların bazılarında çalışmalara dahil edilen subklinik hipotiroidili bireylerde LDL seviyeleri yüksek olarak bulunmuştur.^{51,52} Diğer bazı çalışmalarda ise normal seviyelerde bulunmuştur.^{40,41,43} Tiroid hormon replasman tedavisi ile birlikte bir grup çalışmada LDL seviyelerinde düşme tesbit edilmiştir.^{44,45,51,53} Bazı çalışmalarda ise LDL seviyelerinde herhangi bir değişiklik görülmemiştir.^{47,54} Bizim çalışmamızda tiroid hormon replasman tedavisi öncesinde hasta grubunda ortalama LDL değerleri kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte iki grup arasındaki bu fark yapılan bazı çalışmaların sonuçlarına benzer şekilde anlamlı bulunmadı ($p=0,135$).^{40,41,43} 1990 yılında başlayıp günümüzde hala devam eden, ülkemizin koroner arter hastalığı ve risk faktörleri ile ilgili en geniş prospektif çalışması olan Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) verileri ile karşılaştırıldığında bizim verilerimiz hem vaka hem de kontrol grubunda Türkiye ortalamasından (LDL (mg/dl) 114,63) yüksekti.⁸³ TEK HARF çalışmasında en yüksek LDL değerleri Karadeniz ve Marmara bölgelerinde bulunmuştur. Bizim çalışmamızdaki sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubunun ortalama LDL değerlerinin Türkiye ortalamasından daha yüksek oluşu, çalışmamızın Karadeniz bölgesinde yapılmış olması ile kısmen açıklanabilir.

Subklinik hipotiroidide tiroid hormon replasman tedavisi sonrası LDL düzeylerinde, tedavi öncesi değerlerle karşılaştırıldığında bazı çalışmalarda anlamlı azalmalar tespit edilmiştir.^{44,45,51,53} Bazı çalışmalarda ise anlamlı değişiklikler bulunmamıştır.^{47,54} Bizim çalışmamızda vaka gurubunda tedavi sonrası ortalama LDL değeri (mg/dl) $128,52 \pm 25,08$ olup tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde azalma göstermiştir ($p=0,001$). Tiroid hormon replasman tedavisi sonrasında LDL düzeylerindeki azalma L-tiroksin etkisi ile LDL reseptör sayısındaki artışla açıklanabilir.⁵³ Yapılan bir çalışmada subklinik hipotiroidide tiroid hormon replasman tedavisi ile LDL düzeyindeki %7'lik azalma sonrasında koroner arter hastalığı insidansında %15'lik bir azalmanın sağlanabileceği bildirilmiştir.⁴³ Bizim çalışmamızda tedavi sonrasında LDL düzeylerinde azalma oranı %9,8'idi. Bu ve bizim çalışma sonuçlarımız subklinik hipotiroidili hastalarda tedavi ile elde edilen koroner arter hastalığı riskinin azalmasında LDL'deki azalmanın önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir.

Kan yağlarının HDL fraksiyonları, koroner arter hastalığı riskini azaltan koruyucu lipoproteinlerdir. Bu koruyucu etkileri HDL aracılığı ile fazla kolesterolün elimine edilmek üzere karaciğere taşınmasından kaynaklanmaktadır. Subklinik hipotiroidili vakalarla yapılan çalışmalar sonrasında serum HDL seviyeleri ile ilgili olarak çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmaların bir kısmında HDL seviyeleri düşük olmakla birlikte bir kısmında ise normal olarak bulunmuştur.^{40-43,51} Çalışmamızda hasta gurubunda tedavi öncesi HDL seviyeleri $40,99 \pm 7,04$ mg/dl olarak ve de son TEKHARF çalışması verileri ile benzer bulunmuştur. Kontrol gurubu ile karşılaştırıldığında ($HDL = 45,705 \pm 13,17$ mg/dl) hasta gurubunda HDL düzeyleri daha düşük olmakla beraber aradaki fark anlamlı bulunmadı ($p= 0,156$).

Subklinik hipotiroidili hastalarda HDL seviyelerinde tedavi öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırmak amacıyla yapılan çalışmalardan bir kısmında tedavi sonrasında herhangi bir değişikliğin olmadığı gözlenmiştir.⁵³ Diğer bazı çalışmalarda ise, tedavi sonrasında HDL seviyelerinde anlamlı sayılabilecek düzeylerde artışlara rastlanılmıştır.^{42,84} Bizim çalışmamızda subklinik hipotiroidili hastalarda HDL seviyelerinde tedavi sonrasında hafif bir artış görülmekle beraber bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p= 0,128$). Yapılan çalışmalarda HDL değişimleri ile ilgili çeşitli teoriler ortaya atılmıştır. Bunlardan bir tanesinde tiroid replasman tedavisi sonrasında HDL₃ fraksiyonlarında ve ApoA-1 değerlerinde herhangi bir değişime rastlanılmamakla beraber HDL₂ fraksiyonlarında ise hafif bir artışa rastlanılmıştır. Bu hastalarda tedavi ve HDL₂ değişimlerine rağmen bir bütün olarak

HDL seviyelerinde anlamlı bir artış görülmemiştir.⁵³ Diğer bir çalışmada da androjen etkisi ile hepatik lipaz aktivitelerinde artışlar görülmüştür.⁸⁵ Tedavi edilmeyen subklinik hipotiroidililerde serbest androjen indeksinin ve dolayısı ile androjen seviyelerinin artmasına bağlı hepatik lipaz seviyelerinde artışların olabileceği ve sonrasında HDL seviyelerinde düşüşlerin ortaya çıkabileceği de belirtilmiştir.⁸⁴ Yine aynı çalışmada tedavi sonrasında HDL seviyelerinde meydana gelen artış, androjen indeksinde ve dolayısıyla androjen seviyelerinde meydana gelen azalma sonrasında hepatik lipaz aktivitesinde oluşan düşüşe bağlanmıştır.

Framingham skorlamasının ana öğelerinden biri olan total kolesterol değerleri ile ilgili olarak, subklinik hipotiroidili hastalarla yapılan çalışmalarda çelişkili veriler bildirilmektedir. Diğer lipid parametrelerinde olduğu gibi total kolesterol düzeylerinin kimi çalışmalarda yüksek, kimi çalışmalarda ise normal bulunduğu bildirilmiştir.^{38,39,40,43} Bizim çalışmamızda hasta gurubun total kolesterol değerleri tedavi öncesi ($206,38 \pm 37,92$ mg/dl) kontrol gurubuna göre (total kolesterol $192,86 \pm 38,8$ mg/dl) hafif yükek olmakla birlikte aradaki fark anlamlı değildi ($p=0,255$). Bu sonuçlar TEKHARF çalışmasının yaş guruplarına göre verileri ile benzerdi. Bazı çalışmalarda, subklinik hipotiroidili hastalarda total kolesterol seviyeleri L-T4 tedavisi ile belirgin olarak düşerken, diğer bazı çalışmalarda ise tedavi öncesi ve sonrası değerler arasında fark bulunmamıştır.⁴⁴⁻⁴⁷ Bizim çalışmamızda ise kontrol gurubu ile yapılan karşılaştırmalara göre fark bulunmamasına rağmen tedavi öncesi ve sonrası değerler arasında belirgin bir fark bulunmaktaydı ($p=0,021$). Total kolesterol değerlerinin oluşumunda (total kolesterol = LDL kolesterol + (trigliserit/5) + HDL kolesterol) diğer lipid parametrelerinin herhangi bir şekilde rol almalarına bağlı olarak subklinik hipotiroidililerde tedavi öncesi ve sonrasında bu parametrelerde meydana gelen değişiklikler total kolesterol seviyelerinde de kendilerini göstermektedirler. Bizim çalışmamızda HDL ve trigliserit değerlerinde tedavi öncesi ve sonrası anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen, LDL seviyelerinde meydana gelen belirgin fark total kolesterol seviyelerinde meydana gelen değişimi açıklayabilir. Framingham çalışmasında, koroner arter hastalığı risk faktörlerinden biri olmasının yanında tek başına total kolesterol değerleri ile yapılan bir çalışma olan *Multiple Risk Factor Intervention Study*'de, total kolesterol ve koroner arter hastalığı arasındaki ilişki incelenmiş olup 200 mg/dl üstünde değerlere sahip olanlarda koroner arter hastalığı riski artarken, bunun altındaki değerlerde riskte belirgin azalmalar meydana gelmiştir. Bizim çalışmamızda da total kolesterol değerlerinin tedavi öncesi >200 mg/dl iken tedavi sonrası <200 mg/dl olmasının koroner arter hastalığı riskindeki azalmada kısmi bir rolü olduğu düşünülebilir.

TEKHARF çalışmasına göre 1990 yılında sistolik kan basıncı 140 mmHg ve diyastolik kan basıncı değerleri ise 90 mmHg üzerinde bulunanlar erişkinlerin üçte birini oluşturmaktadırlar. 2001-2002 verilerine göre hipertansiyon varlığı erkeklerde % 36, kadınlarda % 49 olarak bulunmuştur. 50 yaşından önce diyastolik hipertansiyon ön planda iken, 50 yaşından sonra ise sistolik hipertansiyon daha sık görülmüştür. Çalışmamızda subklinik hipotiroidili hastalarda tedavi öncesi ve sonrası sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri anlamlı olarak azalmıştı ($p= 0,033$ ve $0,007$). Framingham skorlamasının öğelerinden olan sistolik hipertansiyon değerleri tedavi sonrası ortalama 6 mmHg kadar düşmüştür (tedavi öncesi $145,00 \pm 15,15$ mmHg ve tedavi sonrası $139,47 \pm 7,2$ mmHg). Bu değişimin ne kadar önemli olduğu JNC 7'nin verilerinde belirtilen başlangıç kan basıncı değerleri 115/75 mmHg olanlarda kardiyovasküler hastalık riskinin, kan basıncındaki her 20/10 mmHg'lık artış ile ikiye katlanması sonucu ile açıkça görülmektedir. Nitekim çalışmamızda subklinik hipotiroidisi olan hastalar tedavi öncesi stage 1 hipertansiyon sınıfında yer alıyorken tedavi sonrası ortalama değerlerinin <140 mmHg düzeylerinde olması ile prehipertansiyon düzeylerine kadar gerilemişlerdir. Bu sonuçlar, subklinik hipotiroidili hastalarda özellikle yüksek kan basıncı değerlerindeki tedavi ile elde edilen azalmanın kardiyovasküler risk azalmasında önemli bir paya sahip olabileceğini göstermektedir.

Sigara, gelişmekte olan ülkelerde erken ölümlerde en önemli önlenabilir risk faktörlerinden biridir. Sigara içimine bağlı olarak subklinik hipotiroidi gelişimi ve buna bağlı gelişen komplikasyonlar artmaktadır.²⁸ TEK HARF çalışmasının verilerine göre 1990 yılı kesit taramasında > 20 yaş popülasyonda erkeklerin % 54'ü kadınların ise %18'i sigara içmektedir. Çalışmamızda subklinik hipotiroidisi bulunan 21 kişiden 3'ü sigara içiyorken, 22 kişilik kontrol grubundan da 4 kişi sigara içmekteydi. Her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktaydı.

Erken yaşta (ortalama 25) sigara içmeye başlayanların hayat beklentileri aynı yaşta olan ve sigara içmeyenlere göre % 25 daha kısadır.⁸⁶ Sigara içenlerde koroner arter hastalığı insidansı içmeyenlere göre iki kat daha fazladır. Bunun yanında ani ölüm oranı ise iki ile dört kat daha fazla olarak görülür. Sigara aynı zamanda diğer koroner arter hastalığı risk faktörleri olan hiperkolesterolemi ve diyabetin kontrolünde önemli rol oynamaktadır. Sigara içen ve subklinik hipotiroidisi bulunanlar üzerinde yapılan bir çalışmada sigara içenlerde bazal TSH değerleri içmeyenlere oranla daha yüksek olarak bulunmuştur. Bunun yanında bu kişilerde

total kolesterol ve LDL değerleri de sigara içmeyenlere göre anlamlı oranda fazla bulunmuştur.⁵⁷

Sigara meydana getirdiği akut ve kronik miyokardiyal değişiklikler ile koroner arter hastalığı ve buna bağlı oluşan komplikasyonların gelişiminde de direkt olarak rol oynar. Akut olarak oksijen miktarını veya kan akımını azaltmaya bağlı olarak miyokard iskemisi meydana getirebilir. Daha sonraki safhalarda ise sigaraya bağlı koroner arter spazmı ve/veya trombosit adezyon ve agregasyonu meydana gelir. Bütün bunların dışında disritmi ve ventriküler fibrilasyon oluşumunu kolaylaştırarak ani ölümlere neden olabilir. Kronik olarak HDL kolesterol azalması, LDL kolesterolde artma, trombosit adezyon ve stimölasyonunda artma ile beraber düz kaslarda proliferasyon sonucu tekrarlayan endotel hasarlarına neden olarak koroner ateroskleroza yol açabilir.⁸⁷

Çalışmamızda, yukarıda kardiyovasküler risk faktörü olmalarından dolayı detaylı bir şekilde irdelenen faktörlerin hepsini global olarak ifade etmesi bakımından Framingham risk skorlaması kullanılmıştır. Elde edilen verilere göre kontrol gurubunun on yıllık risk skoru % $3,36 \pm 5$, hasta gurubun ise % $4,90 \pm 4,9$ olarak saptanmıştır. Tedavi sonrası ise hasta gurubunun risk skoru azalarak % $2,90 \pm 2,6$ olarak bulunmuştur ($p=0,004$). Hasta grubunda tedavi sonrası koroner olay riskindeki azalma sonucu, kontrol gurubunun riski ile arasında fark ortadan kalkmıştır.

6. SONUÇ

- 1- Subklinik hipotiroidide hastalığa eşlik eden total kolesterol ve kan basıncı değerlerindeki yükseklik kardiyovasküler riskteki artışı büyük ölçüde açıklamaktadır.
- 2- Bu hasta gurubunda yalnızca tiroid hormon replasman tedavisi yapılarak kardiyovasküler riskte belirgin azalma sağlanabilmektedir.
- 3- Subklinik düzeyde bile olsa, hipotiroidili hastalarda kardiyovasküler hastalık riski belirlenerek, risk faktörleri modifiye edilmelidir. Subklinik hipotiroidi yanı sıra sigara kullanımı dışında değiştirilebilir diğer risk faktörlerine yönelik farmakolojik yaklaşım öncesinde tiroid hormon replasman tedavisinin bu parametreler üzerine etkisi değerlendirilip, replasman sonrası yeterli iyileşmeler sağlanamadığı takdirde gereği halinde ek tedavi yaklaşımları uygulanabilir.
- 4- Sigara kullanımı, gerek subklinik hipotiroidiye yol açması gerekse bilinen kardiyovasküler ve diğer sistemik zararlı etkilerinden dolayı zaman kaybetmeden bırakılmalıdır.
- 5- Dislipidemi ve hipertansiyon başta olmak üzere kardiyovasküler hastalıklar açısından risk faktörleri bulunan bireylerde tiroid fonksiyon testleri de değerlendirilmelidir.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı subklinik hipotiroidili hastalarda tiroid hormon replasman tedavisiyle kardiyovasküler riskteki değişimi araştırmaktır. Bu amaçla yaş, sigara içimi, sistolik kan basıncı, total kolesterol ve yüksek dansiteli lipoprotein düzeylerinin kullanıldığı Framingham Risk Skorlaması Sistemi ile kardiyovasküler risk değerlendirilmesi yapıldı.

Metod: Çalışmaya 37-68 yaşları arasında subklinik hipotiroidisi bulunan 21 (4 erkek, 17 kadın) kişi vaka grubu ve 22 (7 erkek, 15 kadın) ötiroid kişi ise kontrol grubu olarak dahil edilerek değerlendirildi.

Vaka grubuna dahil olan hastalar, TSH değerleri normal seviyelerde tutulacak şekilde bir yıl süreyle L-T4 replasman tedavisi verilerek takip edildiler. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası klinik ve laboratuvar parametreleri gerek kendi aralarında gerekse de kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Subklinik hipotiroidili hastalarda tedavi öncesi ve sonrası hemodinamik ve lipid parametreleri birbirleri ile karşılaştırıldıkları zaman tedavi sonrasında sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ($p=0,033$ ve $p=0,007$), total kolesterol ve LDL kolesterol değerlerinde ($p=0,021$ ve $p=0,001$) anlamlı olarak azalmalar görülmüştür. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerler on yıllık kardiyovasküler hastalık risk belirteci olan "Framingham Risk Skorlaması" uygulanarak karşılaştırıldığı zaman da, tedavi sonrası değerlerde anlamlı oranda risk azalması görülmüştür ($p=0,004$). Vaka ve kontrol grupları karşılaştırıldıkları zaman, on yıllık kardiyovasküler hastalık riski, tedavi öncesi grupta kontrol grubuna göre anlamlı oranda fazla iken ($p=0,004$), tedavi sonrası grup ile kontrol grubunun karşılaştırıldığı durumlarda herhangi bir fark bulunamamıştır ($p=0,161$).

Sonuç: Subklinik hipotiroidili hasta grubunda yalnızca tiroid hormon replasman tedavisi yapılarak özellikle kan basıncı ve total kolesterol değerlerinin eşlik ettiği kardiyovasküler riskte belirgin azalma sağlanabilmektedir.

Anahtar kelimeler: Subklinik hipotiroidi, tiroksin tedavisi, framingham risk skorlaması

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to investigate the variation of the cardiovascular risk of subclinical hypothyroid patients with thyroid hormone replacement therapy. For this purpose "Framingham Risk Scoring System" which include the parameters of age, smoking, systolic blood pressure, and high density lipoprotein was used to evaluate cardiovascular risk.

Methods: In this study 21 subclinic hypothyroid subjects (4 male, 17 female) were taken as case group and 22 euthyroid subjects (7 male, 15 female) were taken as control group, between the ages 37 to 68 and compared with each other.

Subclinical hypothyroid patients were given L-T4 replacement therapy for one year to keep the TSH values in normal ranges. Before and after the treatment clinic and laboratory parameters compared with each other and with those of the controls.

Results: When we compared the pre and post treatment values of hemodynamic and lipid parameters of subclinical hypothyroid patients; it was seen that, systolic blood pressure, diastolic blood pressures ($p=0,033$ and $p=0,007$), total cholesterol and LDL cholesterol levels ($p=0,021$ and $p=0,001$) obviously decreased. When both pre and post treatment values were compared with "Framingham Risk Score", which shows the ten year cardiovascular risk; it was seen that there were an obvious decrease of risk, according to the post treatment values ($p=0,004$). At the beginning of the study the ten year cardiovascular risk of the case group was significantly higher than that of control group ($p=0,004$) and no difference was found between the control and case groups ($p=0,161$).

Conclusion: In subclinical hypothyroid patients, cardiovascular risks including blood pressure and total cholesterol values, can be obviously decreased just by thyroid hormone replacement therapy.

Key words: Subclinic hypothyroidism, thyroxin treatment, framingham risk scoring

7. KAYNAKLAR

1. Pankow BG, Michalac J, Mc Gee MK. Adult Human Thyroid Weight. *Health Phys* 1985;49: 1097-103.
2. Spitzweg C, Heufelder AE, Morris JC. Thyroid iodine transport. *Thyroid* 2000; 10: 321-30.
3. Engler D, Burger AG. The deiodination of the iodothyronines and of their derivatives in man. *Endocrine Rev* 1984; 5: 151-84.
4. Bartolena L. Recent achievements in studies on thyroid hormone binding proteins. *Endocrine Rev* 1990;11: 47- 49 .
5. Magner JA. Thyroid-stimulating hormone: biosynthesis, cell biology, nad bioactivity. *Endocrine Rev* 1990;11:354-85.
6. Sawin CT, Hersman JM, Chopara IJ. The comparative effect of T4 and T3 on the TSH response to TRH in young adult man. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;44:273-78
7. Williams TC, Kelijman M, Crelin WC, Downs TR, Frohman LA. Differential effects of somatostatin (SRIH) and SRIH analog, simulating hormone in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66: 39-45.
8. Brabant G, Prank K, Hoang-Vu C, Hesch RD, Von zur Muhlen A. Hypotalamic regulation of pulsatile thyrotropin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:145-50
9. Cao XY, Jiang XM, Dou ZH, Rakeman MA, Zhang ML, O'Donnel K, Ma T, Amette K, DeLong N, DeLong GR. Timing of vulnerability of the brain to iodine defficiency in endemic cretinism. *N Engl J Med* 1994; 331:1739-44.
10. OlshaasenK, Bischoff S, Kahalay G, et al. Cardiac arhythmias and heart rate in hyperthyroidism. *Am J Cardiol* 1989; 63:930-32.
11. Shenoy MM, Goldman JM. Hypothyroid cardiomyopathy: ecovardiographic documentation of reversibility. *Am J Med Sci* 1987; 924:1-9.

12. McElvaney GN, Wilcox PG, Fairbairn MS, Hilliams C, Wilkins GE, Pare PD, Pardy RL. Respiratory muscle weakness and dyspnea in thyrotoxic patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1221-27.
13. Martinez FJ, Gomez MB, Celli BR. Hypothyroidism: a reversible cause of diaphragmatic dysfunction. *Chest* 1989; 96:1059-63.
14. Golde DW, Bersch N, Chopara IJ, Cline MJ. Thyroid hormone stimulate erythropoiesis in vitro. *Br J Haematol* 1977; 37:173-77.
15. Synder LM, Reddy WJ. Thyroid hormone control of erythrocyte diphosphoglyceric acid concentrations. *Science* 1970; 169:879-80.
16. Boussios T, McIntyre WR, Gordon AS, Bertles JF. Receptors specific for thyroid hormones in nuclei of mammalian erythroid cells: involvement in erythroid cell proliferation. *Br J Haematol* 1982; 51: 99-06.
17. Miller LJ, Gorman JA, Go VLW. Gut thyroid interrelationships. *Gastroenterology* 1978; 75:901-11.
18. Bergeron E, Mitchell A, Heyen F, Dube S. Acute colonic surgery and unrecognized hypothyroidism: a warning. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 859-61.
19. Puvanendran K, Cheah JS, Naganathan N, Wong PK. Thyrotoxic myopathy. A clinical and quantitative analytic elektromyographic study. *J Neurol Sci* 1979;42:441-51.
20. Thompson GR, Soutar AK, Spengel FA, Jadhav A, Gavigan SJ, Myrant NB. Defects of receptor mediated low density lipoprotein catabolism in homozygous familial hypercholesterolemia and hypothyroidism in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;78:2591.
21. Abrams JJ, Grundy SM, Ginsberg H. Metabolism of plazma triglycerides in hypothyroidism and hyperthyroidism in man. *J Lipid Res* 1981;22:307-22.

22. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinic hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: The Rotterdam Study. *Ann Intern Med.* 2000;132:270-78.
23. Haggerty JJ Jr, Garbutt JC, Evans DL, Golden RN, Pedersen C, Simon JS, Nemeroff CB. Subclinic hypothyroidism: a review of neuropsychiatric aspects. *Int J Psychiatry Med* 1990;20:193-208.
24. Hamburg JI, Meier DA, Szpunar WE. Fictitious elevation of thyrotropin in euthyroid patients. *N Engl Med* 1985; 313:267-68.
25. Tunbridge WM, Harsoulis P, Goolden AW. Thyroid function in patients treated with radioactive iodine for thyrotoxicosis. *Br Med J* 1974;3:89-92.
26. Evered D, Young ET, Tunbridge WM, Ormston BJ, Green E, Petersen VB, Dickinson PH. Thyroid function after subtotal thyroidectomy for hyperthyroidism. *Br Med J* 1975;1:25-27.
27. Sawin CT, Geller A, Hershman JM, Castelli W, Bacharach P. The aging thyroid. The use of thyroid hormone in older persons. *JAMA* 1989;261:2653-55.
28. Bensor I. Screening for thyroid disorders in asymptomatic adults from Brazilian populations. *Sao Paulo Med J.* 2002;2:146-51.
29. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham Survey. *Clin Endocrinol* 1977;7:481-93.
30. Sawin CT, Chopara D, Azizi F, Mannix JE, Bacharach P. The aging thyroid. Increased prevalence of elevated serum thyrotropin levels in the elderly. *JAMA* 1979;242:247-50.
31. Szabolcs D, Podoba J, Feldkamp J, Donath O, Faraks I, Saigo M, Takts KI, Goth M, Kovacs L. Comparative screening for thyroid disorders in old age in areas of iodine

- deficiency, long term iodine prophylaxis and abundant iodine intake. Clin Endocrinol 1997;47:87-92.
32. Rubello D, Pozzan GB, Cassara D, Girelli E, Boccato S, Rigon F, Baccichetti C, Piccolo M, Betterle C, Busnando B. Natural course of subclinical hypothyroidism in Down syndrome: prospective study results and therapeutic considerations. J Endocrinol Invest 1995;18:35-40.
33. Gray RS, Borsey DQ, Seth J, Herd R, Brown NS, Clarke BF. Prevalance of subclinical thyroid failure in insulin dependent diabetes. J Clin Endocrinol Metab 1980;50:1034-37.
34. Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, Brown RS, Hermos RJ, Pulkkinen A, Mitchell ML. Prevalance of thyroid deficiency in pregnant women. Clin Endocrinol 1991;35:41-46.
35. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F. The incidence of thyroid disorders in the community : a twenty year follow up of the Wickham Survey. Clin Endocrinol 1995;43:55-68.
36. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC. Prevalance and follow up of abnormal thyrotropin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. Clin Endocrinol 1991;34:77-83.
37. Kabadi UM. 'Subclinical hypothyroidism'. Natural course of the syndrome during a prolong follow-up study. Arch Intern Med 1993;153:957-61.
38. Cooper DS, Halpern R, Wood LC, Levin AA, Ridgway EC. Thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double blind placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1984;101:18-24.
39. Billewicz WZ, Chapman RS, Crooks J, Day ME, Gossage J, Wayne E, Young JA. Statistical methods applied to the diagnosis of hypothyroidism. QJM 1969;38:255-66.

40. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SR, Sheppard MC. Circulating lipids and minor abnormalities of thyroid function. *Clin Endocrinol* 1992;37:411-14.
41. Bogner U, Arntz H-R, Peters H, Schleusener H. Subclinical hypothyroidism and hyperlipoproteinemia: indiscriminate L- thyroxine treatment not justified. *Acta Endocrinol* 1993;128:202-06.
42. Caron P, Calazel C, Parra HJ, Hoff M, Louvet JP. Decreased HDL cholesterol in subclinical hypothyroidism: the effect of L-thyroxine therapy. *Clin Endocrinol* 1990;33:519-23.
43. Staub J-J, Althaus BU, Engler H, Ryff AS, Trabucco P, Marquardt K, Burckhardt D, Giard J, Weintraub BD. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. *Am J Med* 1992;92:631-42.
44. Yildirimkaya M, Ozata M, Yilmaz K, Kilinc C, Gundogan MA, Kutluay T. Lipoprotein(a) concentration in subclinical hypothyroidism before and after levo-thyroxine therapy. *Endocrinol J* 1996;46:731-36.
45. Arem R, Escalante DA, Arem N, Morrisett JD, Patsch W. Effect of L-thyroxine therapy on lipoprotein fractions in overt and subclinical hypothyroidism, with special reference to lipoprotein(a). *Metabolism* 1995;44:1559-63.
46. Bell GM, Todd WTA, Forfar JC, Martyn C, Wathen CG, Gow S, Riemersma R, Toft AD. End organ responses to thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1985;22:83-89.
47. Lithell H, Boberg J, Hellsing K, et al. Serum lipoprotein and apolipoprotein concentrations and tissue lipoprotein lipase activity in overt and subclinical hypothyroidism: the effect of substitution therapy. *Clin Invest* 1981;11:3-8.

48. Geul KW, van Sluisveld ILL, Grobbee DE, Docter R, de Bruyn AM, Hooykaas H, van der Merwe JP, Van Hmert AM, Krenning EP, Hennemann G, et al. The importance of thyroid microsomal antibodies in the development of elevated serum TSH in middle aged women: associations with serum lipids. Clin Endocrinol 1993;39:275-80.
49. Althus BU, Staub JJ, Ryff-de Leche A, Oberhansli A, Stahlein HB. LDL/HDL changes in subclinical hypothyroidism: possible risk factors for coronary artery disease. Clin Endocrinol 1988; 28:157-63.
50. Ridgaway EC, Cooper DS, Walker H, Rodbard D, Maloof F. Peripheral responses to thyroid hormone before and after L-thyroxine therapy in patients with subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1981;53:1238-42.
51. Romaldini HJ, Biancalana MM, Figueiredo DI, Farah CS, Mathias PC. Effect of L-thyroxine administration on antithyroid antibody levels, lipid profile and thyroid volume in patients with Hashimoto's thyroiditis. Thyroid 1996;6:183-88.
52. Kung AWC, Pang RWC, Janus ED. Elevated serum lipoprotein(a) in subclinical hypothyroidism. Clin Endocrinol 1995;43:445-49.
53. Arem R, Patsch W. Lipoprotein and apolipoprotein levels in subclinical hypothyroidism. Effect of L-thyroxine therapy. Arch Intern Med 1990;150:2097-00.
54. Franklyn JA, Daykin J, Betteridge J, Hughes EA, Holder R, Jones SR, Sheppard MC. Thyroxine replacement therapy and circulating lipid concentrations. Clin Endocrinol 1993;38:453-59.
55. Dicman T, Lansberg PJ, Kastelein JJ, Wiersinga WM. Prevalance and correction of hypothyroidism in a large cohort of patients referred for dyslipidemia. Arc J Intern Med 1995;155:1490-95.

56. Michalopoulou G, Alevizaki M, Piperinos G, Mitsibounas D, Mantzos E, Adamopoulos P, Koutras DA. High serum cholesterol levels in persons with 'high normal' TSH levels: should one extend the definition of subclinical hypothyroidism? Eur J Endocrinol 1998; 138:141-45.
57. Muller B, Zulewski H, Huber P, Ratcliffe JG, Staub JJ. Impaired action of thyroid hormone associated with smoking in women with hypothyroidism. N Engl J Med 1995;333:964-69.
58. Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, Carella C, Panza N, Cittadini A, Bone F, Lombardi G, Sacca L. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1990;84: 2064-67.
59. Bough EW, Crowley WF, Ridgeway C, Walker H, Maloof F, Myres GS, Daniels GH. Myocardial function in hypothyroidism. Relation to disease severity and response to treatment. Arch Intern Med 1978;138:1476-80.
60. Forfar JC, Wathen CG, Todd WT, Bell GM, Hannan WJ, Muir AL, Toft AD. Left ventricular performance in subclinical hypothyroidism. Q J Med 1985;57:857-65.
61. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. Ann Intern Med 2000;132: 270-78.
62. Pop JV, Maartens LH, Leusink G, van Son MJ, Knottnerus AA, Ward AM, Metcalfe R, Weetman AP. Are autoimmune thyroid dysfunction and depression related? J Clin Endocrinol 1988;83: 194-47.
63. Tappy L, Randin JP, Schwed P, Wertheimer J, Lemarchand Beraud T. Prevalence of thyroid disorders in psychogeriatric inpatients. A possible relationship of hypothyroidism with neurotic depression but not with dementia. J Am Geriatr Soc 1987;35:526-31.

64. Haggerty JJ Jr, Stern RA, Mason GA, Beckwith J, Morey CE, Prange AJ Jr. Subclinical hypothyroidism: a modifiable risk factor for depression? *Am J Psychiatry* 1993;150:508-10.
65. Joffe RT, Levitt AJ. Major depression and subclinical (grade 2) hypothyroidism. *Psychoneuroendocrinology* 1992;17:215-21.
66. Monzani F, Del Guerra P, Caracconi N, Prunetti CA, Pucci E, Luisi M, Baschieri L. Subclinical hypothyroidism: neurobehavioural features and beneficial effect of L-thyroxine treatment. *Clin Investig* 1993;71:367-71.
67. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341:549-55.
68. Monzani F, Caraccio N, Del Guerra P, Casolaro A, Ferrannini E. Neuromuscular symptoms and dysfunction in subclinical hypothyroid patients. beneficial effect of L-T4 replacement therapy. *Clin Endocrinol* 1999;51:237-42.
69. Ooi TC, Whitlock RM, Frengley PA, Ibbertson HK. Systolic time intervals and ankle reflex time in patients with minimal serum TSH elevation: response to triiodothyronine therapy. *Clin Endocrinol (oxf)* 1980;13:621-27.
70. Monzani F, Caraccioni N, Siciliano G, Manca L, Ferrannini E. Clinical and biochemical features of muscle dysfunction in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3315-18.
71. Misiunas A, Niepominszcze H, Ravera B, Faraj G, Faure E. Peripheral neuropathy in subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 1995;5:283-86.

72. Centanni M, Cesareo R, Verallo O, Brinelli M, Canettieri G, Viceconti N, Andreoli M. Reversible increase of intraocular pressure in subclinical hypothyroid patients. *Eur J Endocrinol* 1997; 136:595-98.
73. Farese R.V., Cases S, Smith S.J. Triglyceride synthesis: insights from the cloning of diacylglycerol acyltransferase. *Curr. Opin. Lipidol.* 2000;11:229-34.
74. Wiseman SA, Powell JT, Humphires SE, Press M. The magnitude of the hypercholesterolemia of hypothyroidism is associated with variation in the low density lipoprotein receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:108-12.
75. Maciejko JJ, Holmes DR, Kottke BA, Zinsmeister AR, Dinh DM, Mao SJT. Apolipoprotein A-I as a marker of angiographically assessed coronary artery disease. *N Engl J Med* 1983;309:385-89.
76. Haffner SM, Kushwaha RS, Foster DM, Applebaum-Bowden D, Hazzard WR. Studies on the metabolic mechanism of the reduced high density lipoproteins during anabolic steroid therapy. *Metabolism* 1983;32:413-20.
77. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356222 primary screenees of the multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986;256:2823-28.
78. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, Fletcher G, Greenland P, Hiratzka LF, Houston Miller N, Kris-Etherton P, Krumholz HM, LaRosa J, Ockene IS, Pearson TA, Reed J, Washington R, Smith SC. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from framingham: a statement for healthcare professionals from the AHA Task Force on Risk Reduction. American Heart Association. *Circulation* 1999;10:1134-46.
79. Manzato E. Scandinavian simvastatin study (4S) *Lancet* 1994; 24-31:1767-68

80. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Results: Reduction in incidence of coronary heart disease. JAMA 1984;251:351-64.
81. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, McFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med 1995;333:1301-07.
82. National Cholesterol Education Program Expert Panel. Executive summary of the third report of the NCEP Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment on High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). J Am Med Assoc 2001;285:2486-97.
83. Onat A. Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. Atherosclerosis 2001;156:1-10
84. Paoli M, Bellabara G, Velazquez E, Mendoza S, Molina C, Wang P, Glueck C. Sex steroids, and lipoprotein cholesterol in women with subclinical and overt hypothyroidism before and after L-thyroxine therapy. Clinica Chimica Acta 1998;275:81-89.
85. Tikkanen M, Nikkila E. Regulation of hepatic lipase and serum lipoproteins by sex steroids. Am Heart J 1987;113:562-63.
86. Ad Hoc Committee on Health Research Relating to Future Intervention Options. Investing in Health Research and Development. Geneva, World Health Organization, 1996.

87. Onat A, Hergenç G, Uzunlar B, Ceylan K, Uyarel H, Yazıcı M, Doğan Y, Özmay M, Toprak S, Sansoy V. Türk toplumunda koroner risk faktörü olarak HDL-kolesterol:öngörücülüğü, belirleyicileri ve ilişkileri. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 2003;31:9-19.

DOĞUM YERİ : GUMMERSBACH - ALMANYA

DOĞUM TARİHİ : 13-11-1958

MEDENİ HALİ : BEKAR

TELEFON : 0 312 300 90 24

E-POSTA : syarlier@btinternet.com

EGİTİM : İLK ÖĞRETİM : ACHADEM İLKOKULU

ORTA ÖĞRETİM : KENAN EYREN LİSESİ

LİSE : HAYDARPAŞA ANADOLU TEKNİK
LİSESİ (ELEKTRONİK BÖLÜMÜ)

YÜKSEK ÖĞRETİM : MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ

MESLEKİ TECRÜBELER:

1985-1993 AFYON DİNAR PRATİSYEN DR. (ULUKÖY SAĞLIK OCAĞI,
HAYDARPAŞA SAĞLIK OCAĞI,
KARAKUYU SAĞLIK OCAĞI,
DİNAR DEVLET HASTANESİ ACİL)

1996-1997 AFYON DİNAR ULUKÖY İŞSİZİNGİLİZCE ÖĞRETİMENLİĞİ

1998-2000 MARMARA ÜNİVERSİTESİ MEDİKOSOSYAL MERKEZİ

ÖZGEÇMİŞ

AD SOYAD : YAŞAR SERTBAŞ

DOĞUM YERİ : GUMMERSBACH –ALMANYA

DOĞUM TARİHİ : 15-11-1968

MEDENİ HALİ : BEKAR

TELEFON : 0 532 300 00 28

E-POSTA : ysertbas @ hotmail.com

EĞİTİM : İLK ÖĞRETİM: ACIBADEM İLKOKULU

ORTA ÖĞRETİM: KENAN EVREN LİSESİ

LİSE: HAYDARPAŞA ANADOLU TEKNİK
LİSESİ (ELEKTRONİK BÖLÜMÜ)

YÜKSEK ÖĞRETİM: MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ

MESLEKİ TECRÜBELER:

1995-1998 AFYON DİNAR PRATİSYEN DR.(ULUKÖY SAĞLIK OCAĞI ,
HAYDARLI SAĞLIK OCAĞI ,
KARAKUYU SAĞLIK OCAĞI,
DİNAR DEVLET HASTANESİ ACİL)

1996-1997 AFYON DİNAR ULUKÖY LİSESİ İNGİLİZCE ÖĞRETMENLİĞİ

1998-2000 MARMARA ÜNİVERSİTESİ MEDİKOSOSYAL MERKEZİ

1998-1999 ANKARA GENEL KURMAY BAŞKANLIĞI BAŞTABİPLİĞİ

1999-2000 MARMARA ÜNİVERSİTESİ MEDİKOSOSYAL MERKEZİ

2000-2004 ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ DÜZCE TIP FAKÜLTESİ
HASTANESİ DAHİLİYE BÖLÜMÜ

BİLDİRİ POSTER YAYIN :

Bir adet yurt içi derleme, iki adet yurt içi çalışma, bir adet yurt dışı vaka bildirisi, bir adet yurt dışı çalışma, 25 adet yurt içi ve 5 adet yurt dışı yazılı ya da sözlü bildiri

YABANCI DİL : İNGİLİZCE