



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
3. İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ
Klinik Şefi: Doç. Dr. İ. Safa YILDIRIM

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİLİ HASTALARDAKİ MPV
DÜZEYLERİ VE LİPİD PROFİLLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Zafer ERCAN

UZMANLIK TEZİ

ANKARA-2009



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
3. İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİLİ HASTALARDAKİ MPV
DÜZEYLERİ VE LİPİD PROFİLLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Zafer ERCAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. İ. Safa YILDIRIM

ANKARA-2009

TEŞEKKÜR

Yeni bir başlangıç için yine bir son daha..

Asistanlık eğitimim boyunca eğitimime olan katkılarından ve hoşgörüsünden dolayı değerli hocam Doç.Dr.İ.Safa Yıldırım'a,

Yardımlarını, desteğini her zaman yanımda hissettiğim değerli dostlarım Aşkın Güngüneş, M. Emin Demir, Esmâ Özlem Demirel ve tüm mesai arkadaşlarıma,

Benim için çok özel yeri olan değerli dostum Uzm. Dr. Arzu Akşahin'e,
Kliniğimizin babası Suat abi' ye,

Değerli tecrübeleriyle gelişmemde katkıları olan tüm hocalarıma,

Canım kardeşim Cüneyt'e,

Benim bugünlere gelmemde emeği geçen değerli büyüklerim Osman ve Emine Tunç 'a.

Büyük fedakarlıklarla beni bugünlere taşıyan babam Ahmet Ercan ve annem Güler Ercan' a kalpten teşekkürü borç bilirim.

Desteğini her zaman yanımda hissettiğim değerli eşim Şaziye Ercan'a...

Sevgi dolu saygılarımla..

Dr.Zafer Ercan

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ	3
2.1.1. Etyoloji.....	3
2.1.2. Subklinik Hipotiroidinin Ayırıcı Tanısına Giren Durumlar	4
2.1.2.1. Hafif asemptomatik tiroid yetmezliği.....	4
2.1.2.2. Ötiroid varyantlar	4
2.1.2.3. Geçici TSH yüksekliği.....	5
2.1.2.4. Yetersiz tedavi edilmiş klinik hipotiroidi	5
2.1.2.5. Fazla tedavi edilmiş klinik hipertiroidi.....	5
2.1.3. Serum TSH Seviyesini Yükselten Nedenler	5
2.1.4. Prevalans.....	6
2.1.5. Hipotiroidiye Progresyon.....	6
2.1.6. Semptomlar.....	7
2.1.7. Subklinik Hipotiroidi Varlığında Kardiyovasküler Risk	8
2.1.7.1. Subklinik Hipotiroidizm’de Kardiyak Fonksiyonlar	9
2.1.7.2. Vasküler Sistem.....	10
2.1.7.3. Lipid Profili	12
2.1.7.4. Subklinik Hipotiroidi ve Ateroskleroz İçin Yeni Risk Faktörleri	13
2.1.8. Subklinik Hipotiroidide Tedavi	15

2.1.9. Replasman Tedavisinin Lipid Profili ve Kardiyovasküler Risk Faktörleri Üzerine Etkileri.....	18
2.2. TROMBOSİT VE ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	26
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA.....	32
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	35
7. ÖZET.....	36
8. KAYNAKLAR.....	37
ÖZGEÇMİŞ.....	54

KISALTMALAR

MPV	: Ortalama trombosit hacmi (mean platelet volume)
TSH	: Tiroid Stimülan Hormon , Tirotropin
LDL-K	: Low Dansite Lipoprotein
HDL-K	: High Dansite Lipoprotein
MR	: Magnetik Rezonans
CRP	: C-Reaktif Protein
hsCRP	: high sensitive C-Reaktif Protein
EKO	: Ekokardiyografi
PWV	: Pulse Wave Velocity
baPWV	: brakiyel ankrle Pulse Wave Velocity
CA	: Karsinom
T3	: Triiyodotironin
TG	: Trigliserid
PAI	: Plazminojen aktivator inhibitörü
TAFI	: Thrombin Activatable Fibrinolysis İnhibitör
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
GPIIb-IIIa	: Glikoprotein IIb-IIIa
TK	: Total Kolesterol
RT	: Radyoterapi
KT	: Kemoterapi
IL	: İnterlökin
INF	: İnterferon
LT4	: Levotiroksin
Anti-TPO	: Anti Tiroid Peroksidaz
Anti-T	: Anti Tiroglobulin antikor

Anti-M	: Anti Mikrozomal antikor
T4	: Tiroksin
NO	: Nitrik Oksid
CIMT	: Karotid Arter İntima Media Kalınlığı
Lp(a)	: Lipoprotein a
VWF	: Von-willibrand faktör
AMI	: Akut Miyokard İnfarktüsü
PF-4	: Platelet faktör 4
TGF	: Trombosit growth faktör
LIMP	: lisosomal membran protein
LAMP	: Lisosomal membrane protein
TXA	: Tromboxan A
ADP	: Adenin di fosfat
DM	: Diabetes mellitus
HT	: Hipertansiyon
KAH	: Koroner arter hastalığı

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 4.1.	Demografik Veriler	27
Tablo 4.2.	Hemogram, Tiroid Fonksiyonları ve Lipid Panelleri, Fibrinojen ve Antikorların Gruplar Arasında Dağılımı	28
Tablo 4.3.	MPV, Fibrinojen ve Lipid Panellerinin Vaka Grubu İçerisinde Anti T Negatif ve Anti T Pozitif Gruplar Arasında Dağılımı	28
Tablo 4.4.	MPV, Fibrinojen ve Lipid Panellerinin Vaka Grubu İçerisinde Anti M Negatif ve Anti M Pozitif Gruplar Arasında Dağılımı	29
Tablo 4.5.	Vaka Grubu İçerisinde TSH Düzeylerine Göre MPV, Fibrinojen ve Lipid Panellerinin Dağılımı	29
Tablo 4.6.	MPV ve Fibrinojen İle Yaş ve Lipid Panelleri Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri	30
Tablo 4.7.	Markerların Cinsiyet Grupları Arasında Dağılımı	30
Tablo 4.8.	Yaş, Cinsiyet ve Lipid Profiline Göre Düzeltme Yapıldığında Sub Klinik Hipotiroidinin MPV Üzerindeki Etkisi	31
Tablo 4.9.	Yaş, Cinsiyet ve Lipid Profiline Göre Düzeltme Yapıldığında Subklinik Hipotiroidinin Fibrinojen Üzerindeki Etkisi	31

1. GİRİŞ

Subklinik hipotiroidi, serum tirotropin (TSH) düzeyinin hafif yüksekliği ile birlikte serum serbest tiroid hormon düzeylerinin normal olduğu tiroid fonksiyon bozukluğudur. Klinik bulgular ya yoktur ya da çok azdır. Etiyolojide birçok neden suçlanmakla birlikte aşikar hipotiroidi nedenleri, subklinik hipotiroidi etyolojisinde de yer alır. En sık neden kronik lenfositik tiroidit'dir. Subklinik hipotiroidi tanısı klinik bulgulardan ziyade laboratuvar tetkikleriyle konulmaktadır. Tedavisi için henüz kesin kriterler belirtilmemiştir.

Teorik olarak asemptomatik olduğu ifade edilen subklinik hipotiroidili hastaların %30'unda tiroid hormon yetersizliğini düşündürecek bulgular olabilir. Hastalardaki en belirgin şikayetler; cilt kuruması, hafızada zayıflama, kas güçsüzlüğü, halsizlik, kas krampları, gözlerde şişlik, soğuk intoleransı, kabızlık ve ses kabalaşması olarak tespit edilmiştir. Subklinik hipotiroidi'nin tedavi edilip edilmeyeceği konusu tartışmalıdır. Tam bir görüş birliği olmamakla birlikte, semptomatik olan ve kardiyovasküler risk faktörlerine sahip olan hastalar ile gebelerde, guatrı olan ve tiroid otoantikörleri pozitif olanlarda, ovulatuvar disfonksiyon ve infertilitesi olanlarda potansiyel olarak geri dönüşü sağlayabileceği için subklinik hipotiroidinin tedavisi mantıklı gibi görünmektedir.

Subklinik hipotiroidide artmış kardiyovasküler risk bildirilmiştir. Artmış ateroskleroz varlığı birçok epidemiyolojik çalışmalarla ve otopsilerle gösterilmiştir. Bu durumun bir kısmı hiperkolesterolemi'ye özellikle de LDL-K artışına bağlı olabilir. Aynı zamanda, subklinik hipotiroidili hastalarda koagülasyon ile ilgili parametrelerde de değişiklik olduğu gösterilmiş olup, bu durumda kardiyovasküler hastalık için risk artışına yol açıyor olabilir. Ortalama trombosit hacmi (mpv) bu süreçte etkin rol oynayabilir.

Trombositler vasküler hastalıkların patogenezinde önemli rol oynarlar. Ortalama trombosit hacmi hemostatik önemi olan fizyolojik bir değişkendir. Büyük trombositler daha reaktifirler, daha fazla protrombotikfaktör üretirler ve daha kolay

kümelenirler. Büyük trombositler küçük trombositlere göre daha yoğun granül içerirler. Trombositlerin hacim parametrelerindeki değişiklikler, trombotik ve pretrombotik olaylarda profilaktik veya tanısal öneme sahip olabilir. Akut myokard infarktüsü, akut serebral iskemi ve geçici iskemik ataklarda trombosit hacminde artış olduğu bildirilmiştir.

Bu nedenle tez çalışmamızda subklinik hipotiroidi'li hastalar ile kontrol grubu arasında kardiovasküler risk faktörü olarak ortalama trombosit hacmi (mpv) ve lipit düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırdık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ

Serum tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyinin yüksek ve serum serbest tiroksin (ST4) düzeyinin normal olması, subklinik hipotiroidi şeklinde tanımlanır. Genellikle subklinik hipotiroidili olgular asemptomatiktir. Bazı olgular silik klinik tablo ile karşımıza gelebilir (1,2).

2.1.1. Etyoloji

Subklinik hipotiroidinin etyolojisi aşikar hipotiroidinin etyolojisi ile aynıdır (3,4) En sık nedeni kronik lenfositik tiroidit'dir (4,5).

Meme kanseri ve lenfoma nedeniyle kemoterapi alan kadın hastalarda otoimmün tiroid hastalıkları için risk artışı olabileceği gösterilmiştir (6-8).

Subakut, postpartum, ağrısız tiroidit sonrasında veya parsiyel tiroidektominin ardından geçici ya da kalıcı TSH yükseklikleri gözlenebilir.

Özellikle altta yatan otoimmün tiroidit hastalığı olanlarda bir çok ilaç subklinik veya aşikar hipotiroidi gelişimini indükleyebilir (4,9). İodince zengin Amiodaron tiroid hormon sentezini inhibe edebilir, neticede iodin ilişkili subklinik veya aşikar hipotiroidi amiodaron ile tedavi edilen hastalarda gelişebilir (10).

Manik depresif hastalıkların tedavisinde kullanılan lityum karbonat tiroid hormon sentez ve salınımını bozabilir. Hastaların %40 ile 60 kadarında guatr gelişimiyle ilişkili olabilir. Ayrıca hafif ve orta düzeyde hipotiroidi gelişimine neden olabilir (11,12). Bazı tümörlerin ve hepatitin tedavisinde tek başına veya interlökin (IL)-2 ile birlikte kullanılan interferon alfa (INF-alfa) otoimmün süreci arttırarak

veya aktive ederek tiroid disfonksiyonunu indükleyebilir (9,13). INF-beta ile tedavi edilen multiple sklerozisli hastalarda tiroid otoimmünitesi ve disfonksiyonu sıklıkla gözlenir. Burada izlenen tiroid disfonksiyonu sıklıkla (vakaların yarısından çoğunda) subklinik ve geçici iken özellikle tedavinin ilk yılındadır (14).

Renal cell CA tedavisinde kullanılanabilen Sunutinib'in (tirozin kinaz inhibitörü) yan etkileri arasında primer hipotiroidi veya geçici hafif TSH yüksekliği bulunmaktadır (15).

Subklinik hipotiroidizm, yetersiz replasman tedavisi alan aşikar hipotiroidili hastalarda sıklıkla gözlenir. Aşikar tiroid yetmezliği nedeniyle takip edilen hastaların %17.6 ile %30'unda yetersiz tiroid hormon replasmanı sonucunda subklinik hipotiroidi geliştiği rapor edilmiştir (16,17).

Riedel tiroiditi, amiloidozis, hemakromatozis ve sistinozis gibi tiroid glandının infiltratif ve Pnömosistis carini enfeksiyonu gibi enfeksiyöz durumlar hipotiroidi yapabilir ama bunlar oldukça nadir durumlardır (9).

2.1.2. Subklinik Hipotiroidinin Ayırıcı Tanısına Giren Durumlar

2.1.2.1. Hafif asemptomatik tiroid yetmezliği

- Kronik otoimmün tiroidit
- Boyun bölgesine external radyoterapi
- Diğer nedenler

2.1.2.2. Ötiroid varyantlar

- TSH referans aralığı dışında kalan % 2.5' lik sağlıklı toplum

2.1.2.3. Geçici TSH yüksekliği

- Hasta ötiroid sendromu
- Lityumlu ve iyotlu maddelerle karşılaşma
- Postpartum ve lenfositik tiroidit
- Antidopominerjik ilaçların kullanılması
- Granüloamatöz tiroidit

2.1.2.4. Yetersiz tedavi edilmiş klinik hipotiroidi

2.1.2.5. Fazla tedavi edilmiş klinik hipertiroidi

2.1.3. Serum TSH Seviyesini Yükselten Nedenler

- ** TSH sekrete eden hipofiz tümörü
- ** Primer tiroid yetmezliği
- ** Tiroid hormon rezistansı
- ** Domperidon, metoklopropamid kullanımı
- ** Renal yetmezlik
- ** Adrenal yetmezlik
- ** Nontiroidal hastalığın iyileşme fazı

2.1.4. Prevalans

Subklinik hipotiroidizm yaygın gözlenen bir durumdur. Prevalansı yetişkin popülasyonda %4 ile %10 arasında rapor edilmektedir (16, 17,18-23).

25 binden fazla vakanın değerlendirildiği Colorado çalışmasında, olguların %9.5'inde serum TSH konsantrasyonunda yükseklik saptanmış, ve bu vakaların %75'inde serum TSH değerinin 5-10 mIU/L arasında olduğu görülmüştür. Her yaş grubunda kadınlarda bu durum daha sık gözlenirken, 34 yaşından sonra bu farklılığın anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Yaşamın dokuzuncu dekadında ise TSH elevasyonunun prevalansı %15-20 gibi yüksek oranda saptanmıştır (16).

Wickham Survey'de kadınların %7.5'inde, erkeklerin %2.8'inde subklinik hipotiroidi saptanmıştır.(19) Erkeklerde yaşla birlikte TSH düzeylerinde bir değişim gözlenmezken kadınlarda 45 yaşından sonra (özellikle tiroid otoantikorları pozitif olanlarda) belirgin artış izlenmiştir. NHANES III de 12 yaşından büyük 16,353 vaka incelenirken, subklinik hipotiroidizm bu popülasyonda %4.3 oranında bulunmuştur (18). Anti-TPO varlığı tiroid yetmezliği ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur. Ayrıca antikor pozitifliğinin kadınlarda erkeklere göre daha sık izlendiği yaşla birlikte bu sıklığın arttığı görülmüştür.

Subklinik hipotiroidizm iodine alımının yeterli olduğu bölgelerde daha sık gözlenmektedir. İodine alımının yetersiz olduğu bölgede subklinik hipotiroidi sıklığı %4.2 iken, iodine alımının fazla olduğu bölgede %23.9 oranında rapor edilmiştir (24).

Sonuç olarak subklinik hipotiroidi sık görülen bir durumdur. Yaş, cinsiyet, iodine alımı bu sıklığı etkileyen faktörlerdir.

2.1.5. Hipotiroidiye Progresyon

Serum TSH değerinin subklinik hipotiroidizmin klinik gidişini tahmin etmede en güçlü parametre olduğu değişik çalışmalarda gösterilmiştir (25). İleri yaş, kadın

cinsiyet ve anti-TPO antikor pozitifliği aşikar hipotiroidizm gelişiminde risk artışı ile beraber olan diğer durumlardır. Serum TSH ve anti-tiroid otoantikor düzeyinin birlikte yükseldiği vakalarda yıllık aşikar hipotiroidi gelişme oranı %4.3'iken ,sadece TSH yüksekliği varlığında bu oran %3, sadece antikor düzeyindeki yükseklikte ise bu oran %2'dir (25). Tiroid otoantikorlarının prognostik değerinin olduğu yaşlı popülasyonda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (20,26-31).

Bu veriler ışığında, aşikar hipotiroidiye progresyonda tiroid hormon eksikliğinin nedeni (anti-tiroid otoantikorların varlığı), bazal TSH değeri ve hastanın yaşı etkili gibi gözükmemektedir. Dahası, subklinik hipotiroidizm persistan veya geçici olabilir (5).

2.1.6. Semptomlar

Subklinik hipotiroidi genellikle asemptomatiktir, ancak % 30 hastada tiroid hormon yetmezliğini düşündürecek semptomlar olabilir (16,33). Tiroid hormon eksikliği semptomlarını belirlemek için yapılan ve 25 bin kişiyi kapsayan Colorado çalışmasında, subklinik hipotiroidi olduğu belirlenen 2336 vakada ötiroid vakalara göre aşağıdaki belirtiler daha fazla görülmüştür. Buna göre; %28 hastada cilt kuruması, %17 kas krampları, %8 kabızlık, %24 hastada hafızada zayıflama, % 7 hastada ses kalınlaşması, %22 hastada düşünce zayıflaması, %15 soğuk intoleransı, %22 kas güçsüzlüğü, %12 hastada gözlerde şişlik tespit edilmiştir. Tüm bu semptomlar subklinik hipotiroidili grubun %13.7'sinde, ötiroid grubun ise %12.1'inde, hipotiroidili grubun %16.6'sında görülmüş olup bu farkta istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu durum hipotiroidili grubun %16.6 tiroid hormon seviyesi ile semptomlar arasındaki bağlantıyı da ortaya koymuştur (16). Zulewski ve arkadaşları, 14 hipotiroidi semptomundan oluşan yeni bir klinik skorlama sistemi kullanarak tiroid yetmezliğinin derecesini araştırmış ve subklinik hipotiroidi ile TSH değerleri arasında oldukça iyi korelasyon olduğunu göstermişlerdir (32). Cooper ve arkadaşlarıncı yapılan çalışmada, subklinik hipotiroidili hastalarda aynı yaş ve cinsiyetteki ötiroid kontrollerine göre hipotiroidi semptomlarının prevalansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (33).

Benzer semptomların ötiroidik grupta da görülmesi ve konuyla ilgili tedavi cevabını gösteren ayrıntılı geniş çalışmaların olmaması tedavi için farklı görüşlerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

Subklinik hipotiroidili hastalarda depresyon (34,35), hafıza kaybı (16,34,36) kognitif fonksiyonlarda zayıflık ve çeşitli nöromusküler şikayetler (37,38) bildirilmiştir. Periferal sinirlerde iletim genişliğinin azalması ve anormal stapedial reflex ile ortaya çıkan objektif periferal sinir disfonksiyonu subklinik hastalarda gösterilmiştir (39,40). Ayrıca artmış serum kreatin fosfokinaz seviyeleri (41), egzersiz süresince artmış laktat seviyesi ve elektromiyografi yüzeyinde tekrarlamalı boşalmalar rapor edilmiştir (38).

Subklinik hipotiroidili hastalarda kalp ve akciğer fonksiyonlarında da değişiklikler tespit edilmiştir. Başlıca değişiklikler miyokardın kasılmasında bozulma (42,43) ve diyastolik disfonksiyon (43,44) olarak görülmektedir. Bu değişiklikler hem istirahatte (43,44) hem de egzersizde geçerlidir. Miyokardiyal yapı videodansitometrik analizde anormal olarak görülmektedir (45).

Egzersiz kapasitesi ile ilgili karşılaştırılmalı bir çalışmada subklinik hipotiroidili vakalarda maksimal aortik akım hızı, kardiyak indeksde anlamlı zayıflık, vital kapasitenin ve oksijen up-takenin azaldığı görülmektedir (46). Bu bilgiler ışığında; subklinik hipotiroidili hastalarda kardiyovasküler fonksiyon yavaşlar ve bu durum ötiroid durum ile benzer değildir (47).

2.1.7. Subklinik Hipotiroidi Varlığında Kardiyovasküler Risk

Kardiyovasküler sistem tiroid hormonlarının major hedefidir (48,49). Kardiyak hemodinami'deki değişiklikler tiroid hormon eksikliğinin ciddiyetine bağlı olmakla birlikte, hipotiroidili hastalarda en sık gözlenen değişiklikler artmış sistemik vasküler direnç, diyastolik disfonksiyon, azalmış sistolik fonksiyon ve düşük kardiyak preload'dur (48,49,50). Tüm bu değişimler levotiroksin (L-T4) replasman tedavisi ile geriler.

Hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus ve sigara içimi kardiyovasküler hastalık için bağımsız risk faktörleridir (51).

Tiroid hormon eksikliğinde artmış ateroskleroz riskinin varlığı yapılan otopsiler ve epidemiyolojik çalışmalarla gösterilmiştir. Bu durumun bir kısmı hiperkolesterolemi'ye özellikle de LDL-K (Low Dansite Lipoprotein) artışına bağlı olabilir (52,53).

Dahası sistemik vasküler rezistans artışına bağlı meydana gelen diyastolik hipertansiyon, artmış arteriyel sertlik, endotelial disfonksiyon, koagülasyondaki değişimler ve C-reaktif proteinin (CRP) artmış düzeyleri aşikar ve muhtemelen de subklinik hipotiroidide kardiyovasküler risk artışı ile ilişkili olabilecek diğer faktörlerdir (50,53).

2.1.7.1 Subklinik Hipotiroidizm'de Kardiyak Fonksiyonlar

Birçok kardiyak anormallik subklinik hipotiroidili hastalarda rapor edilmiştir. Bunlardan bir tanesi yavaşlamış miyokardiyal relaksasyon ve bozulmuş ventriküler dolum ile karakterli bozulmuş sol ventrikül diyastolik fonksiyonudur (44,45,54,55,56,57,58).

Bunun yanında sistolik fonksiyonla ilişkili veriler oldukça çelişkilidir (45,55-62). Bozulmuş sistolik fonksiyon daha sensitive teknikler kullanılarak (doppler EKO ve kardiyak MR) bu hasta grubunda gösterilmiştir. Sadece iki çalışmada egzersiz esnasında sistolik ve diyastolik fonksiyonlar araştırılmış ve efor esnasında bozulmuş kardiyak performans rapor edilmiştir (54,63).

Subklinik hipotiroidili hasta grubunda rapor edilen bütün bu kardiyak değişiklikler aynen aşikar hipotiroidili hasta grubunda gözlenen değişiklikler gibidir. Bu da kardiyak değişikliklerin hafif, subklinik ve aşikar hipotiroidide devam ettiğini düşündürmektedir.

2.1.7.2 Vasküler Sistem

Triiyodotriionin direk vasküler düz kas hücrelerini etkileyerek relaksasyona yol açar. Ayrıca doku termogenezi ve metabolik aktivitesini artırarak sistemik vasküler rezistansı azaltır (64-67).

Aşikar hipotiroidizm hipertansiyon gelişimi için bir risk faktörü olabilir. Aşikar hipotiroidi'si olan hastaların %20 ile %40'ında diyastolik hipertansiyon bildirilmiştir (48,50,64-67). Yapılan bazı çalışmalarda subklinik hipotiroidi'li hastalarda da hipertansiyon gelişimi açısından risk artışı olduğu rapor edilmiştir (68,69).

Aşikar hipotiroidi de olduğu gibi subklinik hipotiroidi varlığında da sistemik hipertansiyon periferik vasküler rezistans artışı , artmış arteriyel sertlik ve endotelial disfonksiyon sonucu ortaya çıkabilir. Normotansif subklinik hipotiroidili hastalarda ötiroid kontrollere göre sistemik vasküler direnç ve ortalama arteriyel basınç değerinde artış olduğu rapor edilmiştir (44,70).

Başka bir çalışmada yine subklinik hipotiroidili hastalarda sistemik vasküler direnç değerinde ötiroid kontrollere göre anlamlı artış olduğu gösterilmiştir (71). Bu veri hafif tiroid hormon eksikliğinin vasküler tonusu etkileyebileceği görüşünü desteklemektedir (50). Artmış santral arteriyel sertlik, kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından önemli bir risk faktörü gibi görünmektedir. Arteriyel duvar elastisitesindeki değişiklikler ateroskleroz gelişiminden önce veya erken evresinde gözlenebilirken, bunun sol ventrikül fonksiyonu ve koroner perfüzyon üzerine etkisi olabilir.

Artmış arteriyel sertlik, hipertansiyon gelişimine de neden olabilir. Bu durumun kardiyovasküler morbidite ve mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu rapor edilmiştir (72,73).

Aşikar hipotiroidili hastalarda kontrol grubuna göre arteriyel sertlikte artış olduğu bildirilmiştir (74,75).

Bununla birlikte subklinik hipotiroidili hastalarda da arteriyel sertlikte artış olduğu gösterilmiştir (69,76).

Pulse wave velositesi (PWV) arteriyel sertliğin direkt parametresi iken aynı zamanda kardiyovasküler risk için bir markerdir (77,78).

Brakiel ankle pulse wave velocity (baPWV) arteriyel sertliğin bir göstergesi iken aynı zamanda koroner arter hastalığı için genel, bağımsız bir prediktördür.

Subklinik hipotiroidi de kontrol grubuna göre diyastolik kan basıncı ve baPWV değerinde anlamlı artışın olduğu, dahası santral ve periferel PWV değerinin subklinik hipotiroidili hastalarda normal popülasyona kıyasla anlamlı oranda daha yüksek olduğu gösterilmiştir (69,79). Vasküler endotel, vasküler düz kas hücre fonksiyonunun bir regülatörü iken aynı zamanda da hemostaz ve kan akışkanlığının sağlanmasına yardımcıdır. Endotel de bulunan nitrik oksid (NO) vasküler düz kas hücresinin relaksasyonunu indükler. Hipotiroidizm gibi subklinik hipotiroidizmin de endotelyal disfonksiyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir (80,81). High rezolüsyon US ile brakiyel arterde akım ilişkili endotele bağlı vazodilatasyonun subklinik ve aşikar hipotiroidililer de anlamlı oranda bozulduğu görülmüştür (80).

Karotid arter intima media kalınlığı (CIMT) aterosklerozun ve koroner arter hastalığının erken tanısı için kullanılabilecek bir parametredir. Subklinik hipotiroidi'de CIMT değerinde artış olduğu yapılan çalışmalarda dokümente edilmiştir (82,83).

Bununla birlikte subklinik ve aşikar hipotiroidili hastalarda ötiroid kontrollere göre koroner akım rezervinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (84). Bu verilerin ışığında, subklinik hipotiroidi sistemik vasküler rezistansı ve arteriyel sertliği arttırarak ve endotelyal fonksiyonları değiştirerek vasküler fonksiyonları bozabilir. Neticede bu durum, ateroskleroz ve koroner arter hastalığı için potansiyel risk artışına neden olabilir.

2.1.7.3 Lipid Profili

Subklinik hipotiroidizm ve serum lipidleri arasındaki ilişki tartışmalıdır (71,105). Subklinik hipotiroidi'de serum TSH değeri 10 mIU/L'den daha büyük olanlarda lipid paterninde daha belirgin anormallik vardır (21,62, 85-89).

Sigara içenlerde bu durum daha da belirgindir (89-91).

Subklinik hipotiroidizm ve total kolesterol (TK), LDL-K değerleri arasındaki ilişki olup olmadığı birçok büyük çalışmada araştırılmıştır.

Whickham Survey'de, subklinik hipotiroidizm ve hiperlipidemi arasında bir ilişki saptanmamıştır (92). NHANES III çalışmasında, ortalama kolesterol düzeyi ve yüksek kolesterol düzey oranı subklinik hipotiroidili hastalarda ötiroid kontrollerine göre daha yüksekken LDL-K ve HDL-K (High Dansite Lipoprotein) düzeyleri bakımından gruplar arasında fark olmadığı görülmüştür (93). Yine başka bir çalışmada, subklinik hipotiroidi ve LDL-K konsantrasyonu arasında açık bir ilişkinin olmadığı bildirilmiştir (94). Hatta Rotterdam çalışmasında, TK düzeyi subklinik hipotiroidili kadınlarda ötiroid kadınlara göre daha düşük saptanırken (95), benzer sonuç Nagasaki çalışmasında da rapor edilmiştir (96).

New Mexico'da yapılan başka bir çalışmada ise serum TSH değeri > 10 mIU/L olan subklinik hipotiroidli kadınlarda LDL-K ve HDL-K değerinin ötiroid kontrollerine göre daha yüksek olduğu görülürken, bu yükseklik anlamlı değildi (21). Busselton çalışmasında serum TK düzeyinin subklinik hipotiroidili grupta kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha yüksek olduğu saptanırken, yaş ve cinsiyete göre değerler düzeltilince aradaki anlamlılığın sadece minimal olduğu görüldü. LDL-K değerinin ise anlamlı oranda yüksek olduğu rapor edildi (97). Danimarka çalışmasında, subklinik hipotiroidi ile artmış trigliserit (TG) ve CRP düzeyleri arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (98).

Bindels ve arkadaşları, serum TSH değerinde her 1 mIU/L'lik artışı kadınlarda TG değerinde 3.5 mg/dl'lik, erkeklerde 6.2 mg/dl'lik yükseklikle ilişkili bulmuş olup yine serum total kolesterol değerindeki yaklaşık 20 mg/dl'lik artışın

subklinik hipotiroidiye bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (99). Bauer ve arkadaşları yaşlı kadın popülasyonda gerekli düzeltmelerin ardından TSH değeri 5.5 mIU/L'nin üzerinde olanlarda LDL-K ve HDL-K değerinde TSH'sı normal olan kadınlara göre yükseklik tespit etmiştir (100).

Neticede subklinik hipotiroidi ve lipid parametreleri arasındaki ilişki tartışmalıdır. Subklinik hipotiroidinin etyolojik nedeni, tiroid fonksiyon bozukluğunun süresi ve TSH düzeyleri arasındaki farklılıklar, yaş, cinsiyet ve etnik yapı bu durumdan sorumlu olabilir (101).

Ek olarak sigara kullanımı ve insülin dirençi hafif tiroid hormon yetmezliğinin serum lipidleri üzerine olan etkisinde rol oynuyor olabilir (89,91,101).

2.1.7.4 Subklinik Hipotiroidi ve Ateroskleroz İçin Yeni Risk Faktörleri

Geleneksel risk faktörlerinin dışında olan homosistein, CRP, fibrinojen, faktör VIII, von-willibrand faktör (Vwf) ve lipoprotein a (Lp(a)) gibi parametreler, ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı için artmış risk ile ilişkilidirler (102-107).

Serum Lp a düzeyleri genellikle genetik yapıyla bağlantılı olup hem ateroskleroz hemde trombogenez açısından risk artışı ile ilişkilidir. Lp (a) LDL-K ile lipid içeriği bakımından benzer olmakla birlikte ek olarak glikoprotein içerir. Subklinik hipotiroidi ve Lp (a) arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar birbiriyle uyumlu olacak şekilde negatif sonuç verdi (88,90,100, 108-110). Lp (a) sadece serum TSH değeri 12 mIU/L'nin üzerinde olan subklinik hipotiroidili hastalarda (88,111) ve serum TSH değerine bakılmaksızın postmenopozal subklinik hipotiroidili kadın hastalarda yüksek bulunmuştur (112).

Benzer olarak homosistein düzeylerinin subklinik hipotiroidili hastalarda ötiroid kontrollere göre farklı olmadığı gösterildi (68,82,113,114). Bundan dolayı total homosistein, subklinik hipotiroidi hastalarında aterosklerotik hastalık ve miyokard infarktüsü gelişiminde risk artışı ile ilişkisiz gibi görünmektedir.

Tiroid disfonksiyonu olan bireyler koagülasyonla ilgili anormalliklere sahip olup, bu durum kardiyovasküler hastalık için risk artışına yol açıyor olabilir (115). Subklinik hipotiroidide koagülasyon parametrelerindeki değişiklikler önceki çalışmalarda rapor edilmiştir. Bir çalışmada TSH değeri orta derecede yüksek olan kadınlarda fibrinolitik aktivite düşük D-dimer düzeyleri ile birlikte azalmış iken, alfa-2 anti plasmin aktivitesi ve t-plasminojen aktivatör inhibitör antijen düzeyinde yükseklik saptanmıştır (116). Başka bir çalışmada ise faktör VII aktivitesi ve faktör VII aktivitesi/faktör VII antijen oranı ötiroid kontrollerine göre subklinik hipotiroidili (TSH > 6 mIU/L) kadınlarda anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur (17). Bu sonuç, subklinik hipotiroidide aktive olmuş faktör VII'nin artmış koagülasyonla ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Dahası Cantürk ve arkadaşları, subklinik hipotiroidili hastalarda kontrol grubuna göre fibrinojen, plasminojen aktivatör inhibitör antijen ve faktör VII düzeyinde yükseklik, antitrombin III aktivitesinde ise düşüklük olduğunu gösterdiler (118).

Güldiken tarafından yapılan çalışma ise global fibrinolitik kapasitenin subklinik hipotiroidili hastalarda kontrollere göre anlamlı oranda daha düşük olduğunu gösterdi (119). Bunun yanında yakın zamanda yapılan 5. Tromsö çalışmasında ise subklinik hipotiroidizm kriterleri taşıyan 83 hasta yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş kontrol grubu ile hemostatik faktörler açısından karşılaştırılmış fakat gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (120)Tüm bu veriler, subklinik hipotiroidili hastalarda potansiyel olarak ateroskleroz gelişiminde koagülasyon parametrelerindeki değişikliklerin rolü olabileceği tezini desteklemektedir.

CRP kardiyovasküler riskin güçlü bir prediktörü'dür. CRP düzeylerinin kontrol grubuna göre subklinik hipotiroidili hastalarda anlamlı oranda daha yüksek olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (98,113,121). Özcan ve arkadaşları yakın zamanda yeni kardiyovasküler risk faktörlerini serum TSH değeri ortalama 9.3 mIU/L olan subklinik hipotiroidili 84 kadın hastada araştırdılar. TK, LDL-K, hs CRP, asimetrik dimetilarjinin ve L-arjinin düzeyini kontrol grubuna göre subklinik

hipotiroidi grubunda anlamlı oranda daha yüksek bulurken, NO düzeyini ise bu grupta kontrole göre daha düşük buldular (122).

Bunun tersi olarak, CRP'nin subklinik hipotiroidili hastalarda koroner kalp hastalığı için artmış riskle birlikte olmadığını gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (123,124.)

NHANES'den alınan geniş populasyon örneğinde hs CRP düzeylerinin subklinik hipotiroidili hastalar ve ötiroid gönüllülerde benzer olduğu rapor edilmiştir (125).

Subklinik hipotiroidi ile geleneksel olmayan yeni kardiyovasküler risk faktörlerinin ilişkisi konusunda veriler birbiri ile tam olarak uyumlu değildir. Bazı çalışmalar CRP düzeyinde artış ve koagülasyon parametrelerinde değişikliklerin olduğu görüşünü desteklemektedir (98,113, 116-122). Bununla birlikte, aşikar hipotiroidili hastalarda önemli bir kardiyovasküler risk faktörü olan homosisteinin subklinik hipotiroidili hastalarda bir rolü yok gibi gözükmemektedir (68,82,113,114).

2.1.8. Subklinik Hipotiroidide Tedavi

Subklinik hipotiroidinin tedavi edilip edilmeyeceği konusunda bir ikilem vardır (126,127). Klinisyenlerin bir çoğu TSH değeri 10 mIU/L'den büyük olan subklinik hipotiroidili hastaları tedavi ederken, TSH değeri 4.5 ile 10 mIU/L arasında olan hastaların tedavisi konusunda, özelliklede yaşlı asemptomatik hastalarda, fikir birliği yoktur.

Bazı endokrinologlar, subklinik hipotiroidili hastalarda risk faktörlerinin varlığında, hafif TSH artışı olanlarda bile, tedavi endikasyonu olduğu görüşünü desteklemektedir (1,128,129).

Bunun yanında, tedavinin nadiren bu grup hastalarda gerekli olduğunu savunanlar da vardır (130,131, 132). Bu konuda 13 uzmanın görüşü (8 tanesi tiroid hastalıkları konusunda uzman) incelendiğinde, TSH değeri 4.5 ile 10 mIU/L arasında

olan hastalara rutin tedavi verme konusunda yeterli kanıt bulunamamış olup, bu hastaların 6 veya 12 aylık aralıklarla takip edilmesi önerilmektedir (132).

Dislipidemi belirgin oranda TSH değeri 10 mIU/L'den büyük olan hastalarda gözlenmesine rağmen, bu grup hastalarda tedavinin önerilmesinin asıl nedeni, bu hastaların aşikar hipotiroidiye ilerleme riskinin yüksek olmasından dolayıdır (132).

The American Association Of Clinical Endocrinologist, The Endocrine Society ve The American Thyroid Association'a göre subklinik hipotiroidili hastaların (TSH değeri 4.5 ile 10 mIU/L arasında olanların) rutin tedavisi önerilmektedir.

Bunun yanında, anti-TPO ölçümü aşikar hipotiroidi gelişimini öngörmede veya otoimmün hastalıkla ilişkiyi göstermede oldukça kullanışlıdır.

Semptomatik olan ve kardiyovasküler risk faktörlerine sahip olan hastalar ile gebelerde, guatrı olan ve tiroid otoantikörleri pozitif olanlarda, ovulatuvar disfonksiyon ve infertilitesi olanlarda, potansiyel olarak geri dönüşü sağlayabileceği için, hafif tiroid yetmezliğinin tedavisi mantıklı gibi görünmektedir (3,50,127,129).

Persistan hafif subklinik hipotiroidizmin uygun dozda Levotiroksin (L-T4) ile tedavisi ile TSH'nın normale dönmesi kardiyovasküler açıdan faydalı olabilir. L-T4 tedavisi ile sistolik ve diyastolik disfonksiyon, arteriyel hipertansiyon, artmış santral arteriyel sertlik, endotelyal disfonksiyon ve bu durum ile ilişkili diğer kardiyovasküler risk faktörlerinde geriye dönüş sağlanabilir (50,129).

Güncel veriler, orta yaş grubundaki hastaların yaşlı hastalara göre tedaviden daha fazla yarar görebileceğini desteklemektedir (133,134,135).

Tiroksin tedavisi ile subklinik hipotiroidili gebe kadınlarda premature doğum ve düşük yapma sıklığı azaltılabilir (136).

Subklinik hipotiroidi tedavisinde seçilecek ilaç Levotiroksin'dir. Pahalı olmadığı gibi tiroid hormon düzeylerini stabilize edebilir. Triiyodotironin (T3) kullanmak için bir neden yoktur. Subklinik hipotiroidide, L-T4'ün düşük dozları

(25-75 mikrogram/gün gibi) sıklıkla serum TSH'sını normale getirmek için yeterlidir.L-T4'ün replasman dozu dikkatlice ayarlanmalıdır, sonuçta iyatrojenik hipertrioidizm meydana gelebilir.

Persistan hafif tiroid yetmezlikli, genç ve orta yaş grubundaki hastalarda, L-T4 tedavisinin hedefi TSH düzeyini 1 ile 2-3 mIU/L arasında tutabilmektir (137).

Tedavi başladıktan sonra periyodik olarak serum TSH düzeyleri ölçülmelidir. TSH ölçümü her 6 ile 12 ayda bir yapılmalıdır. Eğer TSH suprese olursa L-T4 dozu azaltılmalıdır.TSH düşüklüğü persistan ise veya L-T4'ün çok düşük dozları tiroid fonksiyonlarını normalize edebiliyorsa, L-T4 tedavisi kesildikten sonra tiroid testleri ile hasta izlenmelidir.

L-T4 replasman tedavisi, tedaviye başlama esnasında beraberinde klinik olarak yerleşmiş koroner arter hastalığı bulunan ve yaşlı (özellikle altta yatan kalp hastalığı olan) subklinik hipotiroidili hastalarda riskli olabilir. Ayrıca, yetersiz biyokimyasal monitorizasyon sonucu iyatrojenik hipertiroidi gelişme riski bulunmaktadır (137). L-T4 tedavisi alanların yaklaşık %20'sinde serum TSH değeri düşer, bu sıklıkla fazla tedaviyi gösterir. Epidemiyolojik çalışmalar subklinik hipotiroidi varlığında, koroner kalp hastalığı riskinin genç ve orta yaşlı hastalarda artmış olduğunu göstermiştir (95,96,98,134). Bu durum yaşlı hastalarda gözlenmemiştir (135,138,139). Gerçektende, subklinik hipotiroidizmin 85 yaşından daha büyük hastalarda kardiyovasküler olarak koruyucu etkileri var gibi gözükmektedir (140).

Bu veriler ışığında, çok yaşlı hastalarda (özellikle de dokümanede edilmiş kardiyak hastalığı varsa) TSH değeri 10 mIU/L'nin altında ise subklinik hipotiroidizmin tedavisi endike değildir (141). Bununla birlikte, TSH değeri 10 mIU/L'den büyük olan, çok yaşlı hastalara replasman tedavisi başlanacaksa, L-T4 12.5-25 mikrogram/gün gibi çok düşük dozlarda başlanarak kademeli olarak doz arttırılmalıdır. İlaç dozu her 4 ile 8 haftada bir serum TSH değerine ve kardiyak semptomlara göre arttırılabilir. Eğer anjina başlar veya kötüleşirse ve medikal tedaviye direnç gelişirse L-T4 tedavisine devam edilmemelidir. Hastanın

hipotiroidisi devam ediyorsa, cerrahi veya anjioplasti koroner arter hastalığının tedavisinde göz önünde bulundurulmalıdır.

L-T4'ün düşük dozları yaşlı hastalarda tiroksinin metabolizması yavaşladığı için sıklıkla yeterlidir. TSH düzeyi için 60-75 yaş arasındakilerde 3-4 mIU/L, daha yaşlılarda ise 4-6 mIU/L hedefi mantıklı görünmektedir (142).

Subklinik hipotiroidi'nin gebelikte tedavisi özel bir durumdur. Serum TSH düzeylerinin gebelik öncesinde değerlendirilmesi daha iyi olmakla birlikte, çoğu yazara göre tiroid otoantikörlerinin varlığında, eğer TSH değeri 2.5 -3 mIU/L'den büyükse L-T4 replasman tedavisine başlanması gerekmektedir (143). Gebelik boyunca ortalama L-T4'ün replasman dozu 2 mcg/kg/gün kadardır. L-T4 dozunda hipotiroidinin etyolojisi veya altta yatan tiroid yetmezliğinin derecesine göre ortalamanın %30-50'si kadar artış olabilir (143).

Kadınlarda çocukluk döneminde ortalama 150 mcg/gün iodine alma zorunluluğu varken, gebelik ve süt verme döneminde iodine alımı 250 mcg/gün'e çıkarılmak zorundadır (143). Gebelik boyunca her 6-8 haftada bir TSH düzeylerine bakılmalıdır. Eğer L-T4 dozu serum TSH'sı yükseldiği için ayarlanmışsa daha sık aralıklarla (4-6 hafta sonra) ölçülmelidir.

L-T4 ile birlikte aynı anda, emilimin etkilenmemesi için demir veya kalsiyum verilmemelidir.

2.1.9. Replasman Tedavisinin Lipid Profili ve Kardiyovasküler Risk Faktörleri Üzerine Etkileri

Hafif tiroid yetmezlikli hastalarda, L-tiroksin tedavisinin serum kolesterol düzeylerine etkisinin araştırıldığı 2 meta analiz vardır (144,145). Bunlardan ilkinde 1976 ile 1995 yılları arasında yapılan 13 çalışma incelenmiş ve tiroid hormon replasman tedavisinin subklinik hipotiroidili hastalarda TK değerinde 15 mg/dl (0.4 mmol/L) kadar bir düşüşe neden olduğu bununla birlikte hastaların çoğunda plazma düzeylerinin yüksek kaldığı görülmüştür (144).

2000 yılında yapılan diğer meta analizde ise 13 çalışmadan 247 hasta incelenmiştir. L- tiroksin replasman tedavisinin ardından serum TK değerinde yaklaşık 8 mg/dl (0.2 mmol/L) ve serum LDL-K değerinde 10 mg/dl (0.3 mmol/L) kadar düşüş olduğu saptanmıştır. Bunun yanında HDL-K ve TG düzeylerinde değişim olmadığı görülmüştür(145).

Subklinik hipotiroidizm’de L-T4 tedavisinin serum lipidleri üzerine olan etkilerinin araştırıldığı sekiz adet plasebo kontrollü, randomize çalışma yakın zamanda yayınlanmıştır. Bunlardan dört tanesinde tiroid hormon replasman tedavisinin total kolesterol değerini düşürmediği saptanırken (33,146,147,148), diğer dört çalışmada yararlı etkilerinin olduğu gösterilmiştir (82,110,149,150). Örneğin, 100 hastada replasman tedavisinin etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada L-T4 tedavisinin TK ve LDL-K değerlerinde bazale göre sırasıyla %5.5 ve %7.3’lük düşüşe neden olduğu ve düşüşün anlamlı olduğu gösterilmiştir. Dahası, TK düzeyindeki azalma ile serbest T4 düzeyindeki artış arasında anlamlı oranda ters ilişkinin olduğu saptanmıştır (150). Helsinki Heart Study de LDL-K düzeyindeki %7’lik bir düşüşün koroner arter hastalığı insidansında %15’lik bir azalma ile birlikte olduğu bildirilmiştir (151).

Subklinik hipotiroidili hastalarda yapılan değişik çalışmalarda Lp(a) (82,109,110 ,112,149,152,153) ve plazma okside LDL-K (90) düzeylerinde replasman tedavisinin ardından çoğunlukla önemli bir değişim olmadığı rapor edilmiştir. Milionis ve arkadaşları ise L-T4 tedavisinin artmış bazal Lp (a) ve düşük molekül ağırlıklı Apo (a) izoformlarına sahip hastalarda yararlı etkilerinin olduğunu göstermiştir (154).

Bunun yanında, subklinik hipotiroidinin tedavisinin homosistein düzeylerini etkilemediği gösterilmiştir (82,113,155). Aynı zamanda, L-T4 replasman tedavisinin CRP düzeylerini de etkilemediği gösterilmiştir (113). Bununla birlikte, subklinik hipotiroidili hastalarda L-T4 replasman tedavisinin plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) ve faktör VII düzeylerinde anlamlı oranda azalmaya neden olarak koagülasyon parametreleri üzerine yararlı etkilerinin olduğu saptanmıştır (118).

Dahası, Subklinik hipotiroidi faktör VIII aktivitesi ve vWF değerinde minör değişikliklerle ilişkilidir. L-T4 ile bu değişiklikler geriye döndürülebilir (156).

Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada ise hem aşıkâr hem de subklinik hipotiroidili hasta grubunda kontrol grubuna göre thrombin activatable fibrinolysis inhibitör (TAFI) değerinin daha yüksek olduğu gösterilirken, TAFI'nin yüksek değerleri tiroid yetmezliğinin derecesi ile korole bulunmuştur. Levotiroksin ile replasman tedavisinin verilmesi ve ötiroidizmin sağlanmasının ardından, TAFI antijen düzeylerinde aşıkâr ve subklinik hipotiroidili hastalarda anlamlı oranda düşüş olduğu görölmüştür (157).

2.2. TROMBOSİT VE ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ

Trombositler, tromboz ve koagulasyonda önemli rol oynayan hücrelerdir. (158) Periferik yaymada çekirdeksiz, küçük , ovoid veya yuvarlak, gri-mavi sitoplazmalı, mor-kırmızı granül içeren hücreler olarak görünür. Boyutları ve hacimleri kişiden kişiye ve değişik hastalıklarda değişebilmekle birlikte, ortalama $7,06 \pm 4,85 \mu\text{m}^3$ Hacminde, $3,6 \pm 0,7 \mu\text{m}$ çapında ve $0,9 \pm 0,3 \mu\text{m}$ kalınlıktadır.(158)

Plateletler 4 farklı granül içerir: α -granül, yoğun cisimler (dense bodies), lizozomlar ve mikroperoksizomlar. Plateletlerin agonistler tarafından uyarılmasını takiben granüller yüzey ile bağlantılı kanaliküler sistem ile birleşerek içeriklerini dolaşıma verirler (158).

α -granüller, plateletlerde en çok bulunan granüllerdir. Elektron mikroskopik olarak 3 farklı zona ayrılmıştır. B-tromboglobülin ve platelet faktör 4 (PF-4), yoğun nükleotid bölgesinde bulunur. vWF, periferel zonun tübüler yapılarında yer alır. Trombospondin ve fibrinojen, granüler matrikste yer alır. α -granüllerinde yer alan diğer proteinler albumin, immünglobülin G, fibronektin, glikoprotein IIb/IIIa, β -amiloid protein prekürsörü, FV, multimerin, FV/Va bağlayıcı protein, TGF- β_1 ve plazminojen aktivatördür. α -granüllerinin membranında yer alan proteinler ise FV/Va bağlayıcı protein, TGF- β_1 ve plazminojen aktivatördür. α -granüllerinin membranında

yer alan proteinler ise P-selektin, glikoprotein IIb/IIIa, granül membran protein-33, PECAM-1, glikoprotein Ib,V ve IX ve osteonektindir (158).

Yoğun granüllerin başlıca içeriği adenin nükleotidleri (ATP ve ADP), guanin nükleotidleri (GTP ve GDP), PPI, kalsiyum ve magnezyumdur. Yoğun granüllerin membranları ise P-selektin ve granülofizini içerir (158).

Lizozomlar asit hidrolazları içeren tek granüldür. Lizozomlarda β -heksozaminidaz ve β -gliserofosfataz da dahil çok sayıda enzim vardır. Lizozomal membran glikoprotein (LIMP-CD63) ve lysosomal-associated membrane proteins-1 ve -2 (LAMP-1 ve-2) platelet aktivasyonu sonucu platelet membranında eksprese edilir. Lizozomların içeriğinin diğer granüllere göre daha yavaş ve daha az salınması ve trombin ve kollajen gibi daha güçlü agonistlere gereksinim göstermesi, lizozomların hemostazdan çok trombus lizisinde rol oynadığını düşündürür (158).

Mikroperoksizomlarda hidrojen peroksitin yıkımında rol alan katalaz bulunur (158). Son yıllarda MPV, platelet fonksiyonlarının ve aktivasyonunun göstergesi olarak değerlendirilmiştir (159, 160, 161). Daha büyük plateletlerin daha reaktif olması nedeni ile genel popülasyonda MPV, artmış kardiovasküler hastalık riskinin göstergesi olarak kabul edilmektedir. Çeşitli çalışmalarda MPV'nin aterosklerotik hastalıklar için gösterge olduğu saptanmıştır (162). Koroner arter hastalığı, myokard infarktüsü, unstable angina pectoris, renal arter stenozu, akut iskemik inme ve gebeliğe bağlı hipertansiyon, hiperfonksiyonel plateletlerle ve trombomegali ile ilişkilidir. Platelet hacmi sadece aterosklerozda değil, hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, son dönem böbrek yetmezliği ve obezite gibi ateroskleroz için risk faktörlerinin varlığında da artar (160-165). Ayrıca artmış MPV, AMI sonrası kötü prognoz ve balon angioplasti sonrası restenozun habercisidir (161). Papanas ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada diabetik hastalarda retinopatisi ve mikroalbuminürisi olanların daha yüksek MPV'ye sahip olduğu da gösterilmiştir (164).

Artmış MPV, daha büyük platelet hacmini gösterir (164). Daha büyük plateletlerin daha aktif olması nedeni ile platelet hacmi, platelet fonksiyonlarının belirleyicilerinden biridir (163).

Plateletlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri, platelet büyüklüğüne bağlıdır (166). Büyük plateletler metabolik olarak daha aktiftir (159,162,166, 167). Büyük plateletler küçük olanlara göre adezyona ve agregasyona daha yatkındır (159, 160). Hemostazın sağlanmasında küçük plateletlerden daha etkilidir (166).

Agregasyon sürecinin başlangıcında platelet büyüklüğünün şekil değişikliğine etkisi yoktur. Agregasyon ilerledikçe mikroagregatların ve makroagregatların oluşumunda büyük plateletler küçük olanlardan daha kolay toplanır (166).

Büyük plateletler daha fazla alfa granüller ve daha fazla platelet kaynaklı maddeler içerir (166, 161). Daha büyük plateletlerin daha aktif olması, büyük plateletlerin daha fazla miktarda tromboksan A₂ üretmesinden kaynaklanıyor olabilir (31, 32). Platelet hacmi artmış agregasyon, artmış TxA₂ sentezi, artmış serotonin, platelet faktör-4 ve β -tromboglobülin salınımı ve adezyon molekülü ekspresyonu gibi platelet aktivasyonunun göstergeleri ile ilişkilidir (161, 168).

MPV, platelet aktivasyonunu göstergeleri olan glikoprotein Ib ve glikoprotein IIb/IIIa reseptör ekspresyonu ile de ilişkilidir (169). Daha büyük plateletlerde daha fazla fibrinojen reseptörünün varlığı, daha fazla aktivasyon ve artmış trombus gelişme riskini gösterir (160). Agregasyon yapıcı uyarılara daha duyarlıdır (166). Braun ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada periferik arter hastalığı olanlarda ADP ile uyarılan platelet aktivasyonunun arttığı ve daha az ADP tarafından stimüle edildiği gösterilmiştir (170). Düşük doz kollajen ve soğuğa maruziyet de MPV'yi artırır. Soğuğa bağlı intraselüler kalsiyum artışı, plateletlerde aktivasyona neden olur. Plateletlerin 0-4 C sıcaklıkta tutulmasının hacim artışına neden olduğu ve sıcaklık 37 C'ye çıkarılınca plateletlerin tekrar başlangıçtaki hacmine döndüğü gösterilmiştir. Kollajen fosfolipaz A₂'yi aktive ederek araşidonik asitten tromboksan A₂ oluşturur ve MPV'yi artırır (160).

Aktive plateletler, aktive lökositler ve endotel hücrelerine adezyon molekülleri aracılığı ile cevap vererek inflamasyon ve tromboza katılır (159).

Pathansali ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hiperkolesterolemili hastalarda megakaryosit-platelet hemostatik aksında protrombotik değişiklikler olduğunu göstermiştir.

Platelet sayısı, glikoprotein IIIa ekspresyonu ve megakaryosit ploidisinde artış saptamışlardır (171).

Diabetik hastalarda artmış platelet aktivasyonunun göstergeleri olan artmış agregasyon, artmış membran reseptör ekspresyonu ve artmış vazoaktif molekül üretimi daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (164).

Kardiovasküler hastalıklarda MPV'nin artmasının nedeni tartışmalıdır. Platelet aktivasyonuna arter duvarında hasar, dolaşımda bulunan platelet aktivasyon uyarıcıları ve genetik yatkınlığın neden olduğu düşünülmektedir (165).

Plateletler megakaryosit-platelet hemostatik aksı ile megakaryositlerden oluşur. Platelet üretimi trombopoietin başta olmak üzere çeşitli maddeler tarafından kontrol edilmekte ve çeşitli sitokinler de bunu düzenlemektedir. Aterosklerozda kemik iliğinde aktif megakaryosit varlığının, dolaşımdaki IL-6 düzeyinde artış ile korele olduğu gösterilmiştir (172). Plateletlerin çekirdeksiz ve çok az protein sentez kapasitesine sahip hücreler olması nedeni ile platelet değişiklikleri kısmen de olsa kemik iliğindeki megakaryositlerden kaynaklandığı ve daha büyük plateletlerin aktif megakaryositlerden üretildiği düşünülmektedir. DM, HT ve KAH'ta megakaryosit değişiklikleri ve bununla ilişkili olarak platelet aktivitesinde artış, çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (171, 172). Başka bir çalışmada da kolesterolle beslenen domuzlarda megakaryosit protein içeriği, kolesterol/fosfolipid oranı, kolesterol ester/serbest kolesterol oranı artarken, kolesterol/protein oranının azaldığı gösterilmiştir. Bu sonuç platelet kolesterol içeriğinin megakaryositlerden itibaren trombopoiez boyunca belirlendiğini düşündürmektedir (171).

Daha yüksek ploidili megakaryositlerden daha aktif plateletler oluştuğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda hipertansiyonda ve hiperkolesterolemide megakaryosit ploidisinin arttığı gösterilmiştir. Hiperkolesterolemideki artmış megakaryosit ploidisinden çeşitli mekanizmalar sorumludur. Birincisi artmış kan

kolesterolü kemik iliği aktivitesini değiştiriyor olabilir. Kolesterol ile beslenen hayvanlarda megakaryositlerde sadece kolesterol ve protein içeriğinde değil, ploiddede artış olmaktadır. İkincisi hiperkolesterolemi artmış platelet tüketimi ve azalmış platelet ömrü ile ilişkilidir. Buna cevap olarak megakaryositler trombositopenide olduğu gibi- daha yüksek ploiddili hale gelir ve geniş ve daha aktif plateletler oluşturur. Platelet turnoverının artışı, hemostatik olarak daha aktif olan plateletlerin oluşumuna neden olur (171, 173).

Aterosklerotik ve daralmış arterdeki türbülant akıma bağlı meydana gelen shear stres de platelet aktivasyonuna neden olmaktadır. Ancak aterosklerotik plak olmadan da plateletler aktive olabilmektedir. Akut koroner sendromlarda MPV'deki artış, plateletleri artmış kullanımına veya artmış katekolaminler nedeni ile dalaktan daha büyük plateletlerin salınımına bağlı olabilir (174). Esansiyel HT'de de losartan ile tedavinin megakaryosit-platelet hemostatik aksında gözlenen protrombotik değişiklikleri düzelttiği gösterilmiştir (171).

Bath ve arkadaşları daha önceki çalışmalarda MPV ölçümünün EDTA kullanılarak yapıldığını ve bunun da plateletlerde şişmeye neden olduğunu göz önünde bulundurarak MPV'yi sodyum sitrat kullanarak ölçmüşlerdir. Bu çalışmada hipertansif hastalarla sağlıklı kontrol grubu arasında farklılık bulunmamıştır (163).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Mart 2009 ve Ağustos 2009 tarihleri arasında Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi Dahiliye polikliniklerine başvuran 94 subklinik hipotiroidi'li hasta ve 79 sağlıklı ve tiroid fonksiyonları normal olan birey dahil edildi. Daha önce tanı almamış, ilk kez tanı alan ve daha önce tedavi almamış subklinik hipotiroidi'li hastalar çalışmaya alındı. Çalışmadan dışlanma kriteri olarak diabetes mellitus , koroner arter hastalığı, hipertansiyon, malignite , gebelik, böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı, alkol ve sigara kullanımı varlığı kabul edildi. Tüm olguların anamnezleri alındıktan sonra fizik muayene ile genel değerlendirilmeleri yapıldı. Tüm olgulardan hemogram, TSH, açlık kan şekeri, üre, kreatinin, lipid parametreleri, anti-T , anti-M, serbest tiroid hormonları ve fibrinojen için 10-12 saatlik açlığın ardından sabah 08:00-08:30 arası venöz kan örneği alındı. Parametreler Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya ve Mikrobiyoloji laboratuvarlarında çalışıldı. Fibrinojen, Sysmax Ca 1500 cihazı kullanılarak indirek olarak ölçülürken, 170-400 mg/dl arası değerler normal olarak kabul edildi. Serum TK, HDL-K ve TG değeri Roche (Roche Diagnostics GmbH, D- 68298 Mannheim) Hitachi modüler analitik sistemi kullanılarak, enzimatik kalorimetrik yöntemle ölçüldü. Serum LDL-K değeri ise Freidewald formülü ile hesaplandı. Anti-T ve Anti-M düzeyleri Orgentec (Orgentec Diagnostika GmbH. Carl Zeiss- strabe 49 Germany) Allegra cihazı kullanılarak, mikroeliza yöntemiyle, tiroid hormonları Roche' nin (Roche Diagnostics GmbH, D- 68298 Mannheim) Modular Analytics E 170 cihazıyla electrochemiluminescence Immunassay yöntemiyle çalışıldı. Normal serum değerleri hastane biyokimya laboratuvar ölçütlerine uygun olarak; TSH: 0,4-4,0 mIU/ml, ST3: 1,8- 4,2 pg/ml, ST4: 0,8- 1,9 ng/dl arasında ise normal kabul edildi. Subklinik hipotiroidi varlığı serum TSH değerinin 4,0 mIU/ml'den büyük ve ST3 ve ST4 değerinin normal sınırlarda olması ile belirlendi.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli ölçümlü değişkenlerin dağılımının normale yakın dağılıp dağılmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ölçümlü değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum – maksimum) olarak nominal değişkenler ise gözlem sayısı ve (%) olarak gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile ortanca değerler yönünden farkın anlamlılığı ise Mann Whitney U testi ile incelendi. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler arasında anlamlı ilişkinin olup olmadığı Spearman'ın korelasyon testi ile incelendi. Subklinik hipotiroidinin yaş, cinsiyet ve lipid profiline göre düzeltme yapıldığında MPV ve Fibrinojen üzerindeki anlamlı etkisinin devam edip etmediği Çoklu Doğrusal Regresyon analizi ile araştırıldı. Her bir değişkene ilişkin regresyon katsayısı, %95 güven aralığı ve önemlilik düzeyleri saptandı. Fibrinojen düzeyleri normal dağılmadığı için doğrusal regresyon analizlerinde logaritmik dönüşüm değerleri kullanıldı. $p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Vaka grubunun kontrol grubuna göre yaş ortalaması istatistiksel anlamlı olarak daha büyük idi ($p<0,001$). Kontrol grubuna göre vaka grubunda kadınların oranı anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0,019$) (Tablo 1).

Tablo 4.1. Demografik Veriler

Değişkenler	Kontrol Grubu (n=79)	Vaka Grubu (n=94)	p
Yaş	30,1±9,3	41,9±14,9	<0,001 ^a
Cinsiyet			0,019 ^b
<i>Kadın</i>	60 (%75,9)	84 (%89,4)	
<i>Erkek</i>	19 (%24,1)	10 (%10,6)	

a Student's t testi.

b Pearson Ki-Kare testi.

Gruplar arasında hemoglobin ve hematokrit ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,146$ ve $p=0,432$). Vaka grubunun kontrol grubuna göre PLT, MPV, AKŞ, TSH, TG, TKOL, LDL ve Fibrinojen düzeyi anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Vaka grubunun kontrol grubuna göre FT4 düzeyi anlamlı olarak daha düşük ($p<0,001$). Gruplar arasında FT3 ve HDL yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,065$ ve $p=0,052$) (Tablo 2).

Tablo 4.2. Hemogram, Tiroid Fonksiyonları ve Lipid Panelleri, Fibrinojen ve Antikorların Gruplar Arasında Dağılımı

Değişkenler	Kontrol Grubu (n=79)	Vaka Grubu (n=94)	p
Hb	13,8±1,43	13,5±1,39	0,146 ^a
Htc	39,8±4,06	39,4±3,72	0,432 ^a
PLT	248 (118-443)	275 (140-552)	<0,001 ^b
MPV	8,1 (6,1-11,4)	8,5 (6,2-11,0)	0,004 ^b
AKŞ	81 (58-138)	92 (72-120)	<0,001 ^b
FT3	3,1 (2,1-5,1)	3,3 (1,6-55,0)	0,065 ^b
FT4	1,3 (0,99-1,8)	1,2 (0,3-4,97)	<0,001 ^b
TSH	1,6 (0,3-3,9)	5,8 (4,1-30,1)	<0,001 ^b
TG	98 (39-430)	122 (46-376)	0,041 ^b
T.KOL.	162 (99-260)	190,5 (110-298)	<0,001 ^b
LDL	94,6±31,80	115,1±36,39	<0,001 ^a
HDL	49 (5-84)	45,5 (25-91)	0,052 ^b
Fibrinojen	240 (120-370)	341,5 (184-910)	<0,001 ^b
Anti T	-	24 (%25,8)	-
Anti M	-	55 (%59,1)	-

a Student's t testi.

b Mann Whitney U testi.

Vaka grubu içerisinde Anti T pozitif ve Anti T negatif olan gruplar arasında sırasıyla; MPV, Fibrinojen ve lipid panelleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 3).

Tablo 4.3. MPV, Fibrinojen ve Lipid Panellerinin Vaka Grubu İçerisinde Anti T Negatif ve Anti T Pozitif Gruplar Arasında Dağılımı

Değişkenler	Anti T (-)	Anti T (+)	p
MPV	8,53±1,01	8,53±0,81	0,954 ^a
Fibrinojen	341 (184-910)	345 (198-706)	0,796 ^b
TG	123 (46-376)	121 (64-281)	0,445 ^b
T.KOL.	190 (110-298)	205,5 (119-298)	0,361 ^b
LDL	113,2±37,01	123,3±32,26	0,240 ^a
HDL	46 (25-91)	45 (25-63)	0,799 ^b

a Student's t testi.

b Mann Whitney U testi.

Vaka grubu içerisinde Anti M pozitif ve Anti M negatif olan gruplar arasında sırasıyla; MPV, Fibrinojen ve lipid panelleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 4).

Tablo 4.4. MPV, Fibrinojen ve Lipid Panellerinin Vaka Grubu İçerisinde Anti M Negatif ve Anti M Pozitif Gruplar Arasında Dağılımı

Değişkenler	Anti M (-)	Anti M (+)	p
MPV	8,5±1,04	8,5±0,90	0,769 ^a
Fibrinojen	321,5 (184-717)	348 (198-910)	0,213 ^b
TG	116 (58-376)	122 (46-296)	0,474 ^b
T.KOL.	176 (110-298)	198 (118-298)	0,264 ^b
LDL	110,9±40,43	119,2±32,43	0,274 ^a
HDL	50 (29-91)	44 (25-63)	0,110 ^b

a Student's t testi.

b Mann Whitney U testi.

Vaka grubu içerisinde TSH düzeylerine göre oluşturulan gruplar arasında da sırasıyla; MPV, Fibrinojen ve lipid panelleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 5).

Tablo 4.5. Vaka Grubu İçerisinde TSH Düzeylerine Göre MPV, Fibrinojen ve Lipid Panellerinin Dağılımı

Değişkenler	4-6 Arası	6-10 Arası	>10	p
MPV	8,5±0,98	8,4±1,06	8,6±0,93	0,890 ^a
Fibrinojen	353 (189-804)	304,5 (184-910)	340,0 (253-866)	0,117 ^b
TG	122 (55-296)	135 (46-376)	120 (64-281)	0,613 ^b
T.KOL.	186 (110-298)	202,5 (136-284)	196 (113-298)	0,622 ^b
LDL	112,2±37,57	117,3±38,07	120,0±32,49	0,685 ^a
HDL	45 (29-91)	47 (30-68)	45 (25-60)	0,958 ^b

a Tek Yönlü Varyans Analizi.

b Kruskal Wallis testi.

Vaka grubu içerisinde MPV ile fibrinojen arasında istatistiksel olarak anlamlı birliktelik görülmedi ($r=0,031$ ve $p=0,681$). MPV ile sırasıyla; yaş, TG ve HDL arasında da istatistiksel olarak anlamlı birliktelik yoktu ($p>0,05$). MPV ile TKOL ve LDL arasında ise aynı yönlü anlamlı korelasyon görüldü ($r=0,175$ ve $p=0,025$; $r=0,154$ ve $p=0,043$). Fibrinojen ile sırasıyla; yaş, TKOL ve LDL arasında aynı yönlü anlamlı korelasyon görüldü ($r=0,402$ ve $p<0,001$; $r=0,258$ ve $p<0,001$; $r=0,342$ ve $p<0,001$). Fibrinojen ile HDL arasında ise ters yönlü anlamlı korelasyon görüldü ($r=-0,170$ ve $p=0,026$). Fibrinojen ile TG arasında ise anlamlı korelasyon görülmedi. (Tablo 6).

Tablo 4.6. MPV ve Fibrinojen İle Yaş ve Lipid Panelleri Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri

Değişkenler	MPV		Fibrinojen	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
MPV	1,000	-	0,031	0,681
Fibrinojen	0,031	0,681	1,000	-
Yaş	0,131	0,086	0,402	<0,001
T.KOL.	0,170	0,025	0,258	<0,001
TG	0,110	0,150	0,137	0,073
LDL	0,154	0,043	0,342	<0,001
HDL	-0,060	0,430	-0,170	0,026

Kadınlar ve erkekler arasında MPV ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık yokken ($p=0,051$), erkeklerin kadınlara göre fibrinojen düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha düşük idi ($p=0,024$) (Tablo 7).

Tablo 4.7. Markerların Cinsiyet Grupları Arasında Dağılımı

Değişkenler	Kadın	Erkek	<i>p</i>
MPV	8,4±1,02	8,0±0,51	0,051 ^a
Fibrinojen	302 (160-910)	248 (120-804)	0,024 ^b

a Student's t testi.

b Mann Whitney U testi.

Yaş, cinsiyet ve lipid profiline göre düzeltme yapıldığında subklinik hipotiroidinin MPV üzerinde tek değişkenli istatistiksel analizde anlamlı olan etkisinin ortadan kaybolduğu görüldü (B=0,304; %95 Güven Aralığı: -0,021 – 0,628; p=0,066) (Tablo 8).

Tablo 4.8. Yaş, Cinsiyet ve Lipid Profiline Göre Düzeltme Yapıldığında Sub Klinik Hipotiroidinin MPV Üzerindeki Etkisi

Değişkenler	Regresyon Katsayısı (B)	p	%95 Güven Aralığı (B)	
			Alt Sınır	Üst Sınır
Sub klinik hipotiroidi	0,304	0,066	-0,021	0,628
Yaş	0,0002	0,980	-0,014	0,014
Erkek Olmak	-0,307	0,127	-0,701	0,088
T.KOL.	0,001	0,809	-0,007	0,009
TG	0,001	0,593	-0,002	0,003
LDL	-0,0002	0,966	-0,009	0,008

Yaş, cinsiyet ve lipid profiline göre düzeltme yapıldığında subklinik hipotiroidinin fibrinojen üzerinde tek değişkenli istatistiksel analizde anlamlı olan etkisinin devam ettiği görüldü (B=0,334; %95 Güven Aralığı: 0,236 – 0,431; p<0,001) (Tablo 9).

Tablo 4.9. Yaş, Cinsiyet ve Lipid Profiline Göre Düzeltme Yapıldığında Subklinik Hipotiroidinin Fibrinojen Üzerindeki Etkisi

Değişkenler	Regresyon Katsayısı (B)	p	%95 Güven Aralığı (B)	
			Alt Sınır	Üst Sınır
Sub klinik hipotiroidi	0,334	<0,001	0,236	0,431
Yaş	0,004	0,038	0,0003	0,009
Erkek Olmak	-0,037	0,542	-0,155	0,082
T.KOL.	-0,001	0,616	-0,003	0,002
TG	-0,001	0,252	-0,001	0,0004
LDL	0,001	0,469	-0,002	0,004
HDL	-0,002	0,516	-0,006	0,003

5. TARTIŞMA

Serum tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyinin yüksek ve serum serbest tiroksin (ST4) düzeyinin normal olması, subklinik hipotiroidi şeklinde tanımlanır. Genellikle subklinik hipotiroidili olgular asemptomatiktir. Bazı olgular silik klinik tablo ile karşımıza gelebilir (1,2). Subklinik hipotiroidinin etyolojisinde ekzojen (hipotiroidi hastalarında L-tiroksin replasmanının yetersiz kalması, lityum, antitiroid ilaç kullanımı, iyot131 tedavisi, tiroidektomi) veya endojen (Hashimoto tiroiditi, geçirilmiş subakut veya sessiz tiroidit) nedenler rol oynayabilir (4,5,9).

Subklinik hipotiroidi kardiovasküler risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Bu durumun subklinik hipotiroidi'li hastalarda serum kolesterol seviyesi ile LDL kolesterol seviyesinin artması ve HDL kolesterol seviyesinin azalması ile bağlantılı olduğu ileri sürülmektedir. Yine endotelial disfonksiyon, diastolik hipertansiyon, artmış arteriyel sertlik, artmış CRP düzeyleri ve koagülasyondaki değişimler subklinik hipotiroidi'li hastalardaki artmış kardiovasküler risk ile ilişkili olabilir (48,49,52,53).

Tiroid hormon eksikliği olan hastalarda artmış ateroskleroz riskinin varlığı epidemiyolojik çalışmalarla gösterilmiştir (52,53).

Ateroskleroz ve buna bağlı akut komplikasyonların gelişiminde trombositler anahtar rol oynamaktadırlar (158). Trombositlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri trombosit büyüklüğüne bağlıdır. Büyük trombositler metabolik olarak daha aktiftir (162). Küçük olanlara göre daha fazla alfa granül, daha fazla trombosit kaynaklı maddeler içerirler ve adezyon ve agregasyona daha yatkındırlar. Daha büyük trombosit hacmini gösteren MPV, trombosit fonksiyonlarının ve aktivasyonunun göstergesi olarak değerlendirilmekte ve artmış kardiovasküler hastalık riskinin göstergesi olarak kabul edilmektedir (160-165).

Tez çalışmamızda bu bilgiler ışığında subklinik hipotiroidili ve sağlıklı bireyler arasında kardiovasküler risk faktörü olarak, koagülasyonda önemli olan MPV ve lipid profilleri karşılaştırıldı.

Tiroid hastalarında daha önce yapılan kısıtlı sayıda çalışmada artmış MPV düzeylerinin kardiovasküler risk oluşturduğu öne sürülmüştür. Erikçi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada subklinik hipotiroidili hastalarda MPV düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş (175). Yine Çoban ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (176).

Biz de tez çalışmamızda subklinik hipotiroidili hastalar ve kontrol grubunda MPV düzeylerini karşılaştırdık. Vaka grubunun kontrol grubuna göre MPV düzeyi istatistiksel olarak daha yüksekti ($p < 0,05$). Bu sonuçlar Erikçi, Çoban ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalardaki sonuçlar ile uyumlu idi (175,176). Fakat bu sonuçlarımızı yaş, cinsiyet ve lipid profiline göre düzeltme yaptığımızda subklinik hipotiroidinin MPV üzerinde tek değişkenli istatistiksel analizde anlamlı olan etkisinin ortadan kaybolduğu görüldü ($B=0,304$; %95 Güven Aralığı: $-0,021 - 0,628$; $p=0,066$). Diğer iki çalışmayla bizim çalışmamızdaki bu farklılık, çalışmaya alınan vaka sayısındaki farklılıktan kaynaklanıyor olabilir. Yine Erikçi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vaka ve kontrol grupları arasında lipid profillerinin karşılaştırılmaması bu sonuçlar arasındaki farkı açıklayabilir (175).

Yine bizim çalışmamızda vaka grubunun kontrol grubuna göre TG, TKOL, LDL düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,05$). Bu sonuçlar Çoban ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki sonuçlarla çelişmekteydi. Bizim çalışmamızla benzer olarak Buselton çalışmasında serum total kolesterol düzeyinin subklinik hipotiroidili grupta kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha yüksek olduğu gösterilmiştir (97).

Serum lipidleri ve subklinik hipotiroidizm arasındaki ilişki literatür incelendiğinde tartışmalıdır (53). Bununla birlikte, serum TSH değeri 10 mIU/L'den daha büyük olan subklinik hipotiroidili hastalarda lipid paterninde daha belirgin bozukluk olduğu önceki bir çok çalışmada rapor edilmiştir (21,62,85-89).

Tez çalışmamızda vaka grubunda ortalama TSH değeri 5,8 olup vaka grubu içerisinde TSH değeri 6 ile 10 arasında olan alt grup ile TSH değeri 10'dan büyük olan alt grup arasında, lipid profili bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Yine kardiovasküler risk faktörü olarak düşünülen (177-181) ve koagülasyonda rolü olan fibrinojen düzeyleri vaka grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek saptandı ($p<0,05$). Vaka grubunda MPV ile fibrinojen arasında istatistiksel olarak anlamlı birliktelik görülmedi ($r=0,031$ ve $p=0,681$). Yaş, cinsiyet ve lipid profiline göre düzeltme yapıldığında subklinik hipotiroidinin fibrinojen üzerinde tek değişkenli istatistiksel analizde anlamlı olan etkisinin devam ettiği görüldü ($B=0,334$; %95 Güven Aralığı: $0,236 - 0,431$; $p<0,001$).

Tüm bu veriler ışığında; MPV ile lipid profili parametreleri arasındaki ilişki tartışmalı gözükmemektedir. Kesin sonuçlar için daha geniş sayıdaki gruplarla tekrarlanacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak bizim çalışmamızda subklinik hipotiroidili hastalarda MPV düzeyi kontrol grubu ile yaş, cinsiyet ve lipit profilleri düzeltildikten sonra istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Subklinik hipotiroidide artmış kardiovasküler risk birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu durum bilinen klasik parametrelerle tam olarak açıklanamamaktadır. Yapılan birçok çalışmada klasik olmayan yeni birçok faktör (hs-CRP, fibrinojen, mpv gibi) suçlanmaktadır. Bu durumun aydınlatılması gerekmektedir. Ve bu konuda daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

7. ÖZET

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİLİ HASTALARDAKİ MPV DÜZEYLERİ VE LİPİD PROFİLLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Zafer ERCAN

SB YB DIŞKAPI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, 3. DAHİLİYE KLİNİĞİ

Amaç:

Subklinik hipotiroidi hafif tiroid yetmezlik durumudur. Yapılan bir çok çalışmada bu durumun artmış kardiovasküler risk ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Artmış kardiovasküler riskin nedeni olarak birçok faktör suçlanmakla birlikte, bu riski oluşturan nedenlerden biri de artmış MPV düzeyleri olabilir. Bu nedenle tez çalışmamızda subklinik hipotiroidili hastalar ile kontrol grubu arasında kardiyovasküler risk faktörü olarak MPV ve lipid parametreleri bakımından fark olup olmadığını araştırdık.

Gereç ve Yöntem:

Mart 2009 ve Ağustos 2009 tarihleri arasında 3. dahiliye kliniğine başvuran yeni tanı almış, tedavi almayan 94 subklinik hipotiroidili hasta ve kontrol grubu olarak ise bilinen herhangi bir hastalığı olmayan sağlıklı 79 kişi çalışmaya alındı. Ek hastalığı olanlar ve sigara, alkol kullananlar çalışmaya dahil edilmedi. Serbest tiroid hormonları normal sınırlarda iken serum TSH değerinin 4 mIU/L'den büyük olması subklinik hipotiroidi olarak tanımlandı. Vaka ve kontrol grubu MPV ve lipid parametreleri bakımından birbiriyle karşılaştırıldı.

Bulgular:

Vaka grubunda MPV, total kolesterol, LDL düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0,05$). MPV ile TKOL ve LDL arasında aynı yönlü anlamlı korelasyon görüldü ($r=0,175$ ve $p=0,025$; $r=0,154$ ve $p=0,043$). Yaş, cinsiyet ve lipid profiline göre düzeltme yapıldığında subklinik hipotiroidinin MPV üzerinde tek değişkenli istatistiksel analizde anlamlı olan etkisinin ortadan kaybolduğu görüldü ($B=0,304$; %95 Güven Aralığı: $-0,021 - 0,628$; $p=0,066$).

Sonuç:

Bizim çalışmamızda subklinik hipotiroidili hastalarda MPV düzeyi kontrol grubu ile yaş, cinsiyet ve lipid profilleri düzeltildikten sonra istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Subklinik hipotiroidide artmış kardiovasküler risk birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu durum bilinen klasik parametrelerle tam olarak açıklanamamaktadır. Yapılan birçok çalışmada klasik olmayan yeni birçok faktör (hs-CRP, fibrinojen, mpv gibi) suçlanmaktadır. Bu durumun aydınlatılması gerekmektedir. Ve bu konuda daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

ANAHTAR KELİMELER: MPV, LİPİD PROFİLİ, SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ

8. KAYNAKLAR

- 1- **Arem R , Escalante D.** 1996 Subclinical hypothyroidism; epidemiology, diagnosis and significance . *Adv Intern Med* 41;213-250.
- 2- **Ladenson PW, Singer PA, Ain KD.** 2000 American thyroid association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 160: 1573-1575.
- 3- **Cooper DS** 2001 Clinical practice. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 345:260-265.
- 4- **Ayala AR, Danese MD, Ladenson PW** 2000 When to treat mild hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 29:399-415.
- 5- **Utiger RD** 1992 Vanishing hypothyroidism. *N Engl J Med* 326:562-563.
- 6- **Hancock SL, Cox RS, McDougall IR** 1991. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 29;325(9):599-605.
- 7- **Anker GB, Lonning PE, Aakvaag A, Lien EA** 1998 Thyroid function in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. *Scand J Clin Lab Invest* 58:103-107.
- 8- **Kumar N, Allen KA, Riccardi D ve ark.**2004 Fatigue, weight gain, lethargy and amenorrhea in breast cancer patients on chemotherapy: is subclinical hypothyroidism the culprit? *Breast Cancer Res Treat* 83:149-159.
- 9- **Singer P** 2005 Primary hypothyroidism due to other causes. In Braverman LE, Utiger RD, (eds) *Werner & Ingbar's The Thyroid: a fundamental and clinical text.* 8th ed Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 745-754.
- 10- **Basaria S, Cooper DS** 2004 Amiodarone and the thyroid. *Am J Med* 118:706-714.
- 11- **Zhang ZJ, Qiang Li, Kang WH ve ark.** 2006 Differences in hypothyroidism between lithium-free and -treated patients with bipolar disorders. *Life Sci* 78:771-776.

- 12- **Kleiner J, Altshuler L, Hendrick V, Hershman JM** 1999 Lithium-induced subclinical hypothyroidism: review of the literature and guidelines for treatment. *J Clin Psychiatry* 60:249-255.
- 13- **Carella C, Mazziotti G, Amato G ve ark.** 2004 Clinical review 169: Interferon-alpha-related thyroid disease: pathophysiological, epidemiological, and clinical aspects. *J Clin Endocrinol Metab* 89:3656-3661.
- 14- **Caraccio N, Dardano A, Manfredonia F ve ark.** 2005 Long-term follow-up of 106 multiple sclerosis patients undergoing interferon-beta 1a or 1b therapy: predictive factors of thyroid disease development and duration. *J Clin Endocrinol Metab* 90:4133- 4137.
- 15- **Desai J, Yassa L, Marqusee E ve ark.** 2006 Hypothyroidism after sunitinib treatment for patients with gastrointestinal stromal tumors. *Ann Intern Med.*7;145(9):660.
- 16- **Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC** 2000 The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 160: 526-534.
- 17- **Sawin CT, Chopra D, Azizi F ve ark.** 1979 The aging thyroid. Increased prevalence of elevated serum thyrotropin levels in the elderly. *JAMA* 242:247-250.
- 18- **Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD ve ark.** 2002 Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 87:489- 499.
- 19- **Tunbridge WM, Evered DC, Hall R ve ark.** 1977 The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 7:481-493.
- 20- **Parle JV, Franklyn JA, Cross KW ve ark.** 1991 Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)* 34:77-83.
- 21- **Lindeman RD, Schade DS, LaRue A ve ark.** 1999 Subclinical hypothyroidism in a biethnic, urban community. *J Am Geriatr Soc* 47:703-709.

- 22- **Bemben DA, Winn P, Hamm RM ve ark.** 1994 Thyroid disease in the elderly. Part 1. Prevalence of undiagnosed hypothyroidism. *J Fam Pract* 38:577-582.
- 23- **Bagchi N, Brown TR, Parish RF** 1990 Thyroid dysfunction in adults over age 55 years. A study in an urban US community. *Arch Intern Med* 150:785-787.
- 24- **Szabolcs I, Podoba J, Feldkamp J ve ark.** 1997 Comparative screening for thyroid disorders in old age in areas of iodine deficiency, long-term iodine prophylaxis and abundant iodine intake. *Clin Endocrinol (Oxf)* 47:87-92.
- 25- **Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM ve ark.** 1995 The incidence of thyroid disease in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol* 43:55-68.
- 26- **Lazarus JH, Burr ML, McGregor AM ve ark.** 1984 The prevalence and progression of autoimmune thyroid disease in the elderly. *Acta Endocrinol (Copenh)* 106:199-202.
- 27- **Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM ve ark.** 1985 The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. *Arch Intern Med* 145:1386-1388.
- 28- **Sawin CT, Bigos ST, Land S, Bacharach P** 1985 The aging thyroid. Relationship between elevated serum thyrotropin level and thyroid antibodies in elderly patients. *Am J Med* 79:591-595.
- 29- **Geul KW, van Sluisveld IL, Grobbee DE ve ark.** 1993 The importance of thyroid microsomal antibodies in the development of elevated serum TSH in middle-aged women: associations with serum lipids. *Clin Endocrinol (Oxf)* 39:275-280.
- 30- **Rosenthal MJ, Hunt WC, Garry PJ, Goodwin JS** 1987 Thyroid failure in the elderly. Microsomal antibodies as discriminant for therapy. *JAMA* 258:209-213.
- 31- **Huber G, Staub JJ, Meier C ve ark.** 2002 Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 87:3221-3226.

- 32- Zulewski H, Muller B, Exer P, et al 1997 estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 771-776.
- 33- **Cooper DS, Halpern R, Wood LC ve ark.** 1984 Thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 101:18-24.
- 34- **Manzani F, Del Guerra P, Caraccio N, et al.** 1993 Subclinical hypothyroidism: neurobehavioral features and beneficial effect of L-thyroxine treatment. *Clin Invest* 71:367-369.
- 35- **Manciet G, Daitigues JF, Becomps A, et al.** 1995 The PAOUID survey and correlates of subclinical hypothyroidism in elderly community residents in the southwest of France. *Age Aging* 24: 235-241.
- 36- Daldmi IM, Vita A, Maura MC, et al. 1997 Psychological and cognitive features in subclinical hypothyroidism *Prog Neuropharmacol Biol Psychiatry* 21:925-935.
- 37- Monzani F, Caraccio N, Siciliano G, Manca L. 1997 Clinical and biochemical features of muscle dysfunction in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 3315-3318.
- 38- Monzani F, Caraccio N, Del Guerra P, Casolaro A. 1999 Neuromuscular symptoms and dysfunction in subclinical hypothyroid patients: beneficial effect of L-T4 replacement therapy: *Clin Endocrinol* 51:237-242.
- 39- Misiunas A, Ravera HN, Farot G, Faure E. 1995 Peripheral neuropathy in subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 5: 283-286.
- 40- Goulis DG, Tsimpiris N, Delaroudis S, et al. 1998 Stapedial reflexes: A biological index found to be abnormal in clinical and subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 8: 583-587.
- 41- Beyer IW, Karmali R, Meester-Mirkin N, Gogan E, et al. 1998 Serum creatin kinase levels in overt and subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 8: 1029-1031.

- 42- Ridgway EC, Cooper DJ, Walker H, Rodbard D, 1981 Peripheral responses to thyroid hormone before and after L-Thyroxine therapy in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 53:1238-1242.
- 43- Arem R, Rokey R, Kiefe C, Escalante DA. 1996 Cardiac systolic and diastolic function at rest and exercise in subclinical hypothyroidism: Effect of thyroid hormone therapy. *Thyroid* 6:397-402.
- 44- **Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, et al.** 1999 Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 2064-2067.
- 45- **Monzani F, Di Bello V, Caraccio N, et al.** 2001 Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 1110-1115.
- 47- Michael T, McDermott and E. Chester Ridgway. 2001 Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86 (10): 4585 – 4590.
- 48- **Klein I, Ojamaa K** 2001 Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 344:501–509.
- 49- **Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B** 2004 *Recent Prog Horm Res* 59:31-50.
- 50- **Biondi B, Klein I** 2004 Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine* 24:1-13.
- 51- **Grundey SM, Pasternak R, Greenland P et al.** 1999 Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 100:1481-1492.
- 52- **Becker C** 1985 Hypothyroidism and atherosclerotic heart disease: pathogenesis, medical management, and the role of coronary artery bypass surgery. *Endocr Rev* 6: 432-440.
- 53- **Cappola AR, Ladenson PW** 2003 Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 88:2438-44.

- 54- **Brenta G, Mutti LA, Schnitman M ve ark.** 2003 Assessment of left ventricular diastolic function by radionuclide ventriculography at rest and exercise in subclinical hypothyroidism, and its response to L-thyroxine therapy. *Am J Cardiol* 91:1327-1330.
- 55- **Di Bello V, Monzani F, Giorgi D ve ark.** 2000 Ultrasonic myocardial textural analysis in subclinical hypothyroidism. *J Am Soc Echocardiogr* 13:832-840.
- 56- **Vitale G, Galderisi M, Lupoli GA ve ark.** 2002 Left ventricular myocardial impairment in subclinical hypothyroidism assessed by a new ultrasound tool: pulsed tissue Doppler. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4350-4355.
- 57- **Yazici M, Gorgulu S, Sertbas Y** 2004 Effects of thyroxin therapy on cardiac function in patients with subclinical hypothyroidism: index of myocardial performance in the evaluation of left ventricular function. *Int J Cardiol* 95:135-143.
- 58- **Aghini-Lombardi F, Di Bello V, Talini E ve ark.** 2006 Early textural and functional alterations of left ventricular myocardium in mild hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. Jul;155(1):3-9.
- 59- **Bough EW, Crowley WF, Ridgway EC ve ark.** 1978 Myocardial function in hypothyroidism: relation to disease severity and response to treatment. *Arch Intern Med* 138:1476-1480
- 60- **Foldes J, Istvanfy M, Halmagyi H ve ark.** 1987 Hypothyroidism and the heart. Examination of left ventricular function in subclinical hypothyroidism. *Acta Med Hung* 44:337-347.
- 61- **Tseng KH, Walfish PG, Persand JA, Gilbert BW** 1987 Concurrent aortic and mitral valve echocardiography permits measurement of systolic time intervals as an index of peripheral tissue thyroid function status. *J Clin Endocrinol Metab* 69, 633-638.
- 62- **Staub JJ, Althaus BU, Engler H ve ark.** 1992 Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. *Am J Med* 92:631-642.
- 63- **Kahaly GJ** 2000 Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 10:665-679.

- 64- **Danzi S, Klein I** 2003 Thyroid hormone and blood pressure regulation. *Curr Hypertens* 513-520.
- 65- **Klein I, Ojamaa K** 2001 Thyroid hormone. Targeting the vascular smooth muscle cell. *Circ Res* 88:260-261.
- 66- **Klein I** 1989 Thyroid hormone and high blood pressure. In: *Endocrine mechanisms in hypertension*. Vol. 2. Laragh, J.H., Brenner, B.M, and Kaplan, N.M. Raven Press: New York.
- 67- **Ojamaa K, Klemperer JD, Klein I** 1996 Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle. *Thyroid* 6:505-512.
- 68- **Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, Lavie L** 2002 Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 12:421-425.
- 69- **Nagasaki T, Inaba M, Kumeda Y ve ark.** 2006 Increased pulse wave velocity in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 91:154-158.
- 70- **Faber J, Petersen L, Wiinberg N ve ark.** 2002 Hemodynamic changes after levothyroxine treatment in subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 12:319-324.
- 71- **Ripoli A, Pingitore A, Favilli B ve ark.** 2005 Does subclinical hypothyroidism affect cardiac pump performance? Evidence from a magnetic resonance imaging study. *J Am Coll Cardiol* 45:439-445.
- 72- **Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A ve ark.** 2006 Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 113:657-663.
- 73- **Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R ve ark.** 2001 Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 37:1236-1241.
- 74- **Obuobie K, Smith J, Evans LM ve ark.** 2002 Increased arterial central stiffness in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 4662-4666.
- 75- **Dagre AG, Lekakis JP, Papaioannou TG ve ark.** 2005 Arterial stiffness is increased in subjects with hypothyroidism. *Int J Cardiol* 103:1-6.

- 76- **Owen PJD, Rajiv C, Vinereanu D ve ark.** 2006 Subclinical hypothyroidism, arterial stiffness and myocardial reserve J Clin Endocrinol Metab 9:2126-2132.
- 77- **Asmar RG, Topouchian JA, Benetos A ve ark.** 1997 Non-invasive evaluation of arterial abnormalities in hypertensive patients. J Hypertens Suppl 15:99-107.
- 78- **Cruickshank K, Riste L, Anderson SG ve ark.** 2002 Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? Circulation 106:2085-2090.
- 79- **Nagasaki T, Inaba M, Kumeda Y ve ark.** 2007 Central pulse wave velocity is responsible for increased brachial-ankle pulse wave velocity in subclinical hypothyroidism Clin Endocrinol (Oxf). 66(2):304-8.
- 80- **Lekakis J, Papamichael C, Alevizaki M ve ark.** 1997 Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilatation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and high-normal serum thyrotropin (TSH) values. Thyroid 7:411-414.
- 81- **Taddei S, Caraccio N, Virdis A ve ark.** 2003 Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. J Clin Endocrinol Metab 88:3731-373.
- 82- **Monzani F, Caraccio N, Kozakowa M ve ark.** 2004 Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo- controlled study. J Clin Endocrinol Metab 89:2099-2106.
- 83- **Nagasaki T, Inaba M, Henmi Y ve ark.** 2003 Decrease in carotid intima-media thickness in hypothyroid patients after normalization of thyroid function. Clin Endocrinol (Oxf) 59:607-612.
- 84- **Oflaz H, Kurt R, Cimen A ve ark.** 2006 Coronary flow reserve is also impaired in patients with subclinical hypothyroidism. Int J Cardiol.; [Epub ahead of print].
- 85- **Pirich C, Mullner M, Sinzinger H** 2000 Prevalence and relevance of thyroid dysfunction in 1922 cholesterol screening participants. J Clin Epidemiol 53 623- 629.

- 86- **Elder J, McLelland A, O'Reilly DS Packard CJ ve ark.** 1990 The relationship between serum cholesterol and serum thyrotropin, thyroxine and triiodothyronine concentrations in suspected hypothyroidism. *Ann Clin Biochem* 27:110-113.
- 87- **Miura S, Iitaka M, Yoshimura H ve ark.** 1994 Disturbed lipid metabolism in patients with subclinical hypothyroidism: effect of L-thyroxine therapy. *Intern Med* 33:413-417.
- 88- **Kung AW, Pang RW, Janus ED** 1995 Elevated serum lipoprotein(a) insubclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 43: 445-449.
- 89- **Müller B, Zulewski H, Huber P Ratcliffe JG, Staub JJ** 1995 Impaired action of thyroid hormone associated with smoking in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 333:964-969.
- 90- **Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA** 2002 Circulating levels of oxidized lowdensity lipoprotein in overt and mild hypothyroidism. *Thyroid* 12:1003-1007.
- 91- **Bakker SJ, Ter Maaten JC, Popp-Snijders C ve ark.** 2001 The relationship between thyrotropin and low density lipoprotein cholesterol is modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1206-1211.
- 92- **Tunbridge WM, Evered DC, Hall R Appleton D ve ark.** 1977 Lipid profiles and cardiovascular disease in the Whickham area with particular reference to thyroid failure. *Clin Endocrinol* 7:495-508.
- 93- **Hueston WJ, Pearson WS** 2004 Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. *Ann Fam Med* 2:351-355.
- 94- **Vierhapper H, Nardi A, Grosser P Raber W, Gessl A** 2000 Low-density lipoprotein cholesterol in subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 10:981-984.
- 95- **Hak AE, Pols HA, Visser TJ ve ark.** 2000 Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 132: 270-278.

- 96- **Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S ve ark.** 2004 Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 89:3365-3370.
- 97- **Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK ve ark.** 2005 Thyroid dysfunction and serum lipids: a community-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 63:670-675.
- 98- **Kvetny J, Heldgaard PE, Bladbjerg EM, Gram J** 2004 Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. *Clin Endocrinol (Oxf)* 61:232-238.
- 99- **Bindels AJ, Westendorp RG, Frolich M Seidell JC ve ark.** 1999 The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: a need for case-finding? *Clin Endocrinol* 50:217-220.
- 100- **Bauer DC, Ettinger B, Browner WS** 1998 Thyroid function and serum lipids in older women: a population-based study. *Am J Med* 104:546-551.
- 101- **Palmieri EA, Fazio S, Lombardi G, Biondi B.** 2004 Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk: a reason to treat? *Treat Endocrinol* 3(4):233-44.
- 102- **Wang TJ, Gona P, Larson MG ve ark.** 2006 Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death *N Engl J Med.* 21;355(25):2631-9.
- 103- **Weber T, Auer J, O' Rourke MF ve ark.** 2004 Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation* 109:184-189.
- 104- **Clarke R, Daly L, Robinson K ve ark.** 1991 Hyperhomocysteinemia; an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 324:1149-1155.
- 105- **Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD ve ark.** 1997 Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 96:1102-1108.
- 106- **Danesh J, Collins R, Peto R** 2000 Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 102:1082-1085.

- 107- **Miller M, Zhan M, Havas S** 2005 High attributable risk of elevated C-reactive protein level to conventional coronary heart disease risk factors: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 165:2063-2068.
- 108- **Yildirimkaya M, Ozata M, Yilmaz K ve ark.** 1996 Lipoprotein(a) concentration in subclinical hypothyroidism before and after levothyroxine therapy. *Endocr J* 43: 731-736.
- 109- **Efstathiadou Z, Bitsis S, Milionis HJ Kukuvtis A ve ark.** 2001 Lipid profile in subclinical hypothyroidism: is L-thyroxine substitution beneficial? *Eur J Endocrinol* 145:705-710.
- 110- **Caraccio N, Ferranini E, Monzani F** 2002 Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1533-1538.
- 111- **Tsimihodimos V, Bairaktari E, Tzallas C ve ark.** 1999 The incidence of thyroid function abnormalities in patients attending an outpatient lipid clinic. *Thyroid* 9:365-368.
- 112- **Tzotzas T, Krassas GE, Konstantinidis T, Bougoulia M** 2000. Changes in lipoprotein(a) levels in overt and subclinical hypothyroidism before and during treatment. *Thyroid* 10:803-808.
- 113- **Christ-Crain M, Meier C, Guglielmetti M Huber PR ve ark.** 2003 Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis* 166: 379-386.
- 114- **Lindeman RD, Romero LJ, Schade DS ve ark.** 2003 Impact of subclinical hypothyroidism on serum total homocysteine concentrations, the prevalence of coronary heart disease (CHD), and CHD risk factors in the New Mexico Elder Health Survey. *Thyroid* 13:595-600.
- 115- **Homoncik M, Gessl A, Ferlitsch A ve ark.** 2007 Altered platelet plug formation in hyperthyroidism and hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 92(8):3006-12.

- 116- **Chadarevian R, Bruckert E, Leenhardt L ve ark.** 2001 Components of the fibrinolytic system are differently altered in moderate and severe hypothyroidism *J Clin Endocrinol Metab* 86:732-737.
- 117- **Muller B, Tsakiris DA, Roth CB ve ark.** 2001 Haemostatic profile in hypothyroidism as potential risk factor for vascular or thrombotic disease. *Eur J Clin Invest* 31:131-137.
- 118- **Canturk Z, Cetinarslan B, Tarkun I ve ark.** 2003 Hemostatic system as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 13:971-977.
- 119- **Guldiken S, Demir M, Turgut B ve ark.** 2005 Global fibrinolytic capacity in patients with subclinical hypothyroidism. *Endocr J* 52:363-367.
- 120- **Jorde R, Figenschau Y, Hansen JB.** 2006 Haemostatic function in subjects with mild subclinical hypothyroidism. The Tromso study. *Thromb Haemost.* Apr;95(4):750-1.
- 121- **Tuzcu A, Bahceci M, Gokalp D ve ark.** 2005 Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high-sensitive c-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia. *Endocr J* 52:89-94.
- 122- **Ozcan O, Cakir E, Yaman H ve ark.** 2005 The effects of thyroxine replacement on the levels of serum asymmetric dimethylarginine (ADMA) and other biochemical cardiovascular risk markers in patients with subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 63:203-206.
- 123- **Luboshitzky R, Herer P** 2004 Cardiovascular risk factors in middle-aged women with subclinical hypothyroidism. *Neuro Endocrinol Lett* 25:262-266.
- 124- **Lee WY, Suh JY, Rhee EJ ve ark.** 2004 Plasma CRP, apolipoprotein A-1, apolipoprotein B and Lpa levels according to thyroid function status. *Arch Med Res* 35:540-545.
- 125- **Hueston WJ, King DE, Geesey ME** 2005 Serum biomarkers for cardiovascular inflammation in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 63:582-587.
- 126- **Ringel MD, Mazzaferri EL** 2005 Subclinical thyroid dysfunction—can there be a consensus about the consensus? *J Clin Endocrinol Metab* 90:588-590.

- 127- **Cooper DS** 2004 Subclinical thyroid disease: consensus or conundrum? Clin Endocrinol (Oxf) 60:410-412.
- 128- **McDermott MT, Ridgway EC** 2001 Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. J Clin Endocrinol Metab 86:4585-4590.
- 129- **Biondi B, Lombardi G, Palmieri EA** 2004 Screening and treatment for subclinical thyroid disease. JAMA 291:1562 author reply 1562-1563.
- 130- **Chu JW, Crapo LM** 2001 The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. J Clin Endocrinol Metab 86:4591-4599.
- 131- **Helfand M** 2004 U.S. Preventive Services Task Force Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 140:128-141.
- 132- **Surks MI, Ortiz E, Daniels GH ve ark.** 2004 Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. JAMA 291:228-238.
- 133- **Gusseklou J, van Exel E, de Craen AJ ve ark.** 2004 Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. JAMA 292:2591-2599.
- 134- **Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK ve ark.** 2005 Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. Arch Intern Med 165:2467-2472.
- 135- **Cappola AR, Fried LP, Arnold AM ve ark.** 2006 Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. JAMA 295:1033-1041.
- 136- **Glinoeer D** 2006 Miscarriage in women with positive anti-TPO antibodies: is thyroxine the answer? J Clin Endocrinol Metab 91(7):2500-2.
- 137- **Bernadette Biondi, David S.Cooper** 2007 The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. Endocrine Reviews 77.
- 138- **Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC ve ark.** 2001 Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. Lancet 358:861-865.

- 139- **Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E ve ark.** 2005 Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. *Arch Intern Med* 165:2460-2466.
- 140- **Gusseklou J, van Exel E, de Craen AJ ve ark.** 2004 Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 292:2591-2599.
- 141- **Cooper DS** 2004 Thyroid disease in the oldest old: the exception to the rule. *JAMA* 292:2651-2654.
- 142- **Bernadette Biondi, David S.Cooper** 2007 The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocrine Reviews* 78.
- 143- **Negro R, Formoso G, Mangieri T ve ark.** 2006 Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab.* 91:2587-2591.
- 144- **Tanis BC, Westendorp GJ, Smelt HM** 1996 Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 44:643-649.
- 145- **Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL Powe NR** 2000 Clinical review 115:Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 85:2993-3001.
- 146- **Kong WM, Sheikh MH, Lumb PJ ve ark.** 2002 A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism. *Am J Med* 112:348-354.
- 147- **Nystrom E, Caidahl K, Fager G ve ark.** 1988 double-blind cross-over 12-month study of L-thyroxine treatment of women with subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 29:63-67.
- 148- **Jaeschke R, Guyatt G, Gerstein H ve ark.** 1996 Does treatment with L-thyroxine influence health status in middle-aged and older adults with subclinical hypothyroidism? *J Gen Intern Med* 11:744-749.
- 149- **Meier C, Staub JJ, Roth CB ve ark.** 2001 TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab* 86:4860-4866.

- 150- **Razvi S, Ingoe L, Keeka G ve ark.** .2007 The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomised, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 92:1715-23.
- 151- **Manninen V, Elo MO, Frick MH ve ark.** 1988 Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *JAMA* 260:641-51.
- 152- **Ito M, Arishima T, Kudo T ve ark.** 2007 Effect of levo-thyroxine replacement on non-high-density lipoprotein cholesterol in hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab.* Feb;92(2):608-11.
- 153- **Arem R, Escalante DA, Arem N ve ark.** 1995 Effect of Lthyroxine therapy on lipoprotein fractions in overt and subclinical hypothyroidism, with special reference to lipoprotein(a). *Metabolism* 44:1559-1563.
- 154- **Milionis HJ, Tambaki AP, Kanioglou CN ve ark.** 2005 Thyroid substitution therapy induces high-density lipoprotein-associated plateletactivating factor-acetylhydrolase in patients with subclinical hypothyroidism: a potential antiatherogenic effect. *Thyroid* 15:455-60.
- 155- **Meek S, Smallridge RC** 2006 Effect of thyroid hormone replacement on methionine-stimulated homocysteine levels in patients with subclinical hypothyroidism: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Endocr Pract.* 12(5):529-34.
- 156- **Gullu S, Sav H, Kamel N** 2005 Effects of levothyroxine treatment on biochemical and hemostasis parameters in patients with hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 152:355-361.
- 157- **Akinci B, Comlekci A, Ali Ozcan M ve ark.** Elevated Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI) Antigen Levels in Overt and Subclinical Hypothyroid Patients Were Reduced by Levothyroxine Replacement. *Endocr J.* 2006 Nov 8.
- 158- **Stenberg PE, Hill RJ.** Platelets and Megakaryocytes. *Wintrobe's Clinical Haematology* (Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM ed). 10th edition. MASS.

- 159- **Hekimsoy Z, Payzin B, Ornek T, Kandogan G.** Mean platelet volume in Type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications.* 2004;18(3):173-176.
- 160- **Park Y, Schoene N, Haris W.** Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets.* 2002;13(5-6):301-306.
- 161- **Norgaz T, Hobikoglu G, Aksu H, Bolca O, Uyarel H, Eren M, Narin A.** The relationship between preprocedural platelet size and subsequent in-stent restenosis. *Acta Cardiol.* 2004;59(4):391-395.
- 162- **Henning BF, Zidek W, Linder B, Tepel M.** Mean platelet volume and coronary heart disease in hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res.* 2002;25(2):103-108.
- 163- **Bath PM, Carney C, Markandu ND, MacGregor GA.** Platelet volume is not increased in essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 1994;8(6):457-459.
- 164- **Papanas N, Symeonidis G, Maltezos E, Mavridis G, Karavageli E, Vosnakidis T, Lakasas G.** Mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Platelets.* 2004;15(8):475- 478.
- 165- **Coban E, Ozdogan M, Yazicioglu G, Akcit F.** The mean platelet volume in patients with obesity. *Int J Clin Pract.* 2005;59(8):981-982.
- 166- **Valkila EH, Salenius JP, Koivula TA.** Platelet indices in patients with occlusive carotid artery disease. *Angiology.* 1994;45(5):361-365.
- 167- **Grove EL, Orntoft TF, Lassen JF, Jensen HK, Kristensen SD.** The platelet polymorphism PIA2 is a genetic risk factor for myocardial infarction. *J Intern Med.* 2004;255(6):637-644.
- 168- **Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B.** Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke.* 2004;35:622- 626.
- 169- **Huczek S, Kochman J, Filipiak KJ, Horszczaruk GJ, Grabowvski M, Piatkowski R, Wilczynska J, Zielinski A, Meier B, Opolski G.** Mean platelet volume on admission predicts impaired reperfusion and long-term mortality in acute myocardial infarction treated with primary percutaneous intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(2):284-290.

- 170- **Braun OO, Jagroop A, Wang L, Mikhailidis DP, Burnstock G, Erlinge D.** Increased platelet purinergic sensitivity in peripheral arterial disease--a pilot study. *Platelets*. 2005;16(5):261-267.
- 171- **Pathansali R, Smith N, Bath P.** Altered megakaryocyte-platelet haemostatic axis in hypercholesterolaemia. *Platelets*. 2001;12(5):292-297.
- 172- **Pizzulli L, Yang A, Martin JF, Lüderitz B.** Changes in platelet size and count in unstable angina compared to stable angina or non-cardiac chest pain. *Eur Heart J*. 1998;19(1):80-84.
- 173- **Pathansali R, Smith NM, Bath PMW.** Prothrombotic megakaryocyte and platelet changes in hypertension are reversed following treatment: a pilot study. *Platelets*. 2001;12(3):144-149.
- 174- **Butkiewicz A, Kemonia H, Dymicka-Piekarska V, Bychowski J.** Beta-thromboglobulin and platelets in unstable angina. *Kardiol Pol*. 2003;58(6):449-455.
- 175- **Erikci AA, Karagoz B, Ozturk A, Caglayan S, Ozisik G, Kaygusuz I, Ozata M.** *Hematology*. 2009 Apr;14(2):115-7.
- 176- **Coban E, Yazicioglu G, Ozdogan M.** *Med Sci Monit* 2007 Apr;13(4):CR211-4.
- 177- **Tsakadze N L, Zhao Z D, D'Souza S E** 2002 *Trends Cardiovasc. Med.*, 12 :101.
- 178- **Hicks R. C , Golledge R. Mirhassaine J , Powel J T,** 1996 *Nature*, 379:818.
- 179- **Retzinger G S , Deangelis A P, Patuto S J** 1998 *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 19:1948.
- 180- **Lou X J , Boonmark N W, Horrigan F T ve ark.** 1998 *Proc. Natl. Acad. Sci.*,95:12591.
- 181- **Reinhart W H.,** 2003 *Vasc. Med.*, 8:211.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : ZAFER ERCAN
Doğum Tarihi ve Yeri : 23.04.1979- ESKİŞEHİR
Medeni Durumu : EVLİ
Adres : ALTINDAĞ ANKARA
Telefon : -
Faks : -
E Posta : dr.zafercan@mynet.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Görev Yerleri : SB YB Dışkapı EAH 3. Dahiliye Kliniği
Dernek Üyelikleri : -
Alınan Burslar : -
Yabancı Dil : İngilizce