T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
3. İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KLİNİK, SUBKLİNİK VE ÖTİROİD HASHİMOTO TİROİDİTLİ HASTALARDA LİPOPROTEİN(a) DÜZEYLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Betül DOĞANTEKİN

İSTANBUL 2010

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
3. İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KLİNİK, SUBKLİNİK VE ÖTİROİD HASHİMOTO TİROİDİTLİ HASTALARDA LİPOPROTEİN(a) DÜZEYLERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Betül DOĞANTEKİN

TEZ YÖNETİCİSİ
Doç. Dr. Hilmi ÇİFTÇİ

İSTANBUL 2010

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yüksek bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum, engin şefkat ve hoşgörü sahibi, zamansız yitirdiğimiz değerli klinik şefim Sn. Dr. Durmuş ŞENDAĞ'ı sonsuz saygıyla anıyorum.

Hastane başhekimimiz Sn. Prof. Dr. Hamit OKUR' a,

Bilgi ve tecrübeleriyle yetişmemde katkılarından dolayı değerli hocam ve klinik şefim Sn. Doç. Dr. Hilmi ÇİFTÇİ' ye,

Bilgi ve birikimlerini bizimle paylaşan değerli klinik şeflerimiz Sn. Prof. Dr. Aytekin OĞUZ, Sn. Dr. Yavuz ERYILMAZ'a,

Eğitimim süresince dostluk ve birikimlerini bizimle paylaşan klinik şef yardımcılarımız Sn. Dr. Emin CENGİZHAN, Sn. Dr. Nail BAMBUL ve Sn. Dr. Zeynep E. SAÇAR'a,

Birlikte çalıştığımız dönemde destek ve yardımlarını gördüğüm sevgili uzman ağabeyim Dr. Can Murat AKINCI'ya,

Çalışmamda değerli yorum ve önerileri ile katkıda bulunan tez danışmanım Dr. Demet Özgil YETKİN'e,

Karşılaştığım zorlukları aşmamda bana destek olan sevgili arkadaşım Ümit AKKÖSE'ye,

Ayrıca tezimin oluşmasında katkıları bulunan sevgili arkadaşım Dr. Seher EROL'a, kardeşim Bilge ŞAN'a

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum tüm asistan doktor arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma ve personellerimize,

Herşeyim olan sevgili eşime ve aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Betül DOĞANTEKİN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i

İÇİNDEKİLER ii

TABLO LİSTESİ iii

ŞEKİL LİSTESİ iv

KISALTMALAR v

ÖZET vii

ABSTRACT ix

GİRİŞ VE AMAÇ 1

1. GENEL BİLGİLER 3

1.1. TİROİD BEZİ VE FONKSİYONLARI 3

1.1.2.Fizyoloji 3

1.1.3. Tiroid Hormonunun Genel Etkileri 5

1.2. HASHİMOTO TİROİDİTİ 8

1.2.1. Etyopatogenez 10

1.2.2. Patoloji 13

1.2.3. Klinik Bulgular 14

1.2.4. Tanı 15

1.2.5.Tedavi 17

1.3. LİPİDLER VE LİPOPROTEİNLER 18

1.3.1. Lipid Türleri, Yapı ve Fonksiyonları 18

1.3.2. Lipoproteinler 20

1.3.3. Lipoprotein(a) 24

1.4. TİROİD HORMONLARININ LİPOPROTEİN METABOLİZMASINA ETKİSİ 30

2. MATERYAL VE METOD 33

3.BULGULAR 36

4.TARTIŞMA 44

5. SONUÇ 50

6.KAYNAKLAR 51

EK-1 65

TABLO LİSTESİ

Sayfa no

Tablo 1: Kronik tiroiditlerin sınıflandırılması 8
Tablo 2: Otoimmün tiroidit tipleri 9
Tablo 3: Lipoproteinlerin özellikleri 21
Tablo 4: Lipoproteinlerin içerik yüzdeleri 21
Tablo 5: Majör apolipoproteinler 22
Tablo 6: Demografik Özelliklere Göre Grupların Değerlendirilmesi 36
Tablo 7: Biyokimyasal ölçümlerin gruplara göre değerlendirilmesi 37
Tablo 8: Biyokimyasal ölçümlerin Post Hoc değerlendirilme sonuçları 37
Tablo 9: Laboratuar testlerinin gruplara göre değerlendirilmesi 41
Tablo 10: Gruplarda TSH düzeyine ilişkin korelasyonlar 42
Tablo 11: Lp(a) ve LDL arasındaki korelasyon 43

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa no

Şekil 1: Hashimoto tiroiditi patoloji-1 13

Şekil 2: Hashimoto tiroiditi patoloji-2 13

Şekil 3: Grey-scala histogram 16

Şekil 4: LDL ve Lp-(a) ' nın bileşenleri 25

Şekil 5: Lp(a)'nın yapısı 26

Şekil 6: Grupların TSH Düzeylerinin Dağılımı 38

Şekil 7: Grupların Total kolesterol düzeylerinin dağılımı 39

Şekil 8: Grupların Trigliserid düzeylerinin dağılımı 39

Şekil 9: Grupların LDL düzeylerinin dağılımı 40

Şekil 10: Grupların Lp(a) düzeylerinin dağılımı 41

Şekil 11: Lp(a) ve LDL arasındaki korelasyon 43

KISALTMALAR

Lp(a) : Lipoprotein(a)

Apo-B : Apolipoprotein B

TSH : Tiroid uyarıcı hormon

APUD : Amin prekürsör uptake ve dekarboksilasyon

T4 : Tiroksin

T3 : Triiodotironin

TRH : Tirotropin salgılatıcı hormon

NIS : Na/I symporter

MIT : Monoiyodotirozin

DIT : Diiyodotirozin

TPO : Tiroid peroksidaz enzimi

Total T4 :TT4

Total T3 :TT3

TBG : Tiroid bağlayan globulin

TBPA : Prealbümin

Anti-Tg : Anti–tiroglobulin

Anti- TPO : Anti–tiroid peroksidaz

FT4 : Serbest tiroksin

FT3 : Serbest triiodotironin

TSH-R : TSH reseptörü

Fas-L : Fas ligand

YA : Yağ asitleri

TG : Trigliserid

HMG-Co A : Hidroksimetil glutarik asit koenzim A

LDL : Düşük dansiteli lipoprotein

CM : Şilomikron

VLDL : Çok düşük dansiteli lipoprotein

IDL : Orta dansiteli lipoprotein

HDL : Yüksek dansiteli lipoprotein

LPL : Lipoprotein lipaz

CETP : Kolesterol ester transfer protein

HL : Hepatik lipaz

ÖZET

Amaç: Hipotiroidide aterosklerotik kalp hastalıkları riski artmıştır. Ancak nedeni tam olarak belli değildir. Lp(a) yüksekliğinin aterosklerotik kalp hastalığı oluşturma riskini arttırdığı bilinmektedir. Çalışmamızda Hashimoto tiroiditi olan hastalarda Lp(a) değerlerini ve bu değerlerle tiroid hormonları arasındaki etkileşimi araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmaya polikliniğimize başvuran, yeni tanı konmuş 150 Hashimoto tiroiditi (50 klinik hipotiroidi, 50 subklinik hipotiroidi, 50 ötiroid) hastası alınmıştır. Kontrol grubu olarak 50 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Hasta ve sağlıklı kontrol grubunda tiroid fonksiyon testleri (FT3, FT4, TSH), lipid profili ve Lp(a) değerleri ölçülmüştür.

Bulgular: Klinik, subklinik ve ötiroid Hashimoto tiroiditli olgularda; Lp(a)'nın düzeyi, kontrol grubuna göre daha yüksektir(p:0,002; p<0,01). Klinik , subklinik ve ötiroid Hashimoto gruplarındaki olguların total kolesterol ve LDL düzeyleri, kontrol grubundaki olguların total kolesterol düzeylerinden anlamlı yüksektir (p:0.001; p<0.01). Klinik hipotiroidi grubundaki olguların trigliserid düzeyleri, kontrol grubundaki olguların trigliserid düzeylerinden anlamlı yüksektir (p:0.006; p<0.01). Lp (a) düzeyleri ile LDL düzeyleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır (p:0,032 ; p<0,05)(r=0,152). Ötiroid Hashimoto grubundaki olguların TSH düzeyi ile LpA düzeyi arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (p:0,048; p<0.05).

Sonuç: Mevcut çalışmanın sonuçları göstermektedir ki; Hashimoto tiroiditinin klinik, subklinik ve ötiroid formunda kardiovasküler bir minör risk faktörü olan lipoprotein(a), LDL ve total kolesterol düzeyleri, normal populasyona göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmaktadır. Klinik ve subklinik hipotiroidi grubundaki olguların TSH düzeyleri ile LDL, Lp(a) ve Total kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamakta iken ötiroid grupta negatif yönde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hipotiroidi, Hashimoto tiroiditi, Lipoprotein(a), LDL kolesterol, total kolesterol, TSH

ABSTRACT

Objective: The risk of atherosclerotic heart diseases has increased in hypothyroidism. But, its reason is not obviously clear. It is known that high level of Lp (a) is increasing the risk of atherosclerotic heart diseases. The objective of this study is to find out the relation between Lp(a) levels at the patients who has Hashimoto thyroiditis and thyroid hormones.

Methods: A group of 150 patients, who were applied to our policlinic and diagnosed with Hashimoto thyroiditis (50 patients diagnosed with clinic hypothryoid, 50 patients diagnosed with subclinic hypothroid and 50 patients diagnosed with euthyroid) were subject to our study. 50 healthy volunteers were taken as the control group. In every group thyroid function tests (FT3, FT4, TSH), lipid profile and Lp(a) levels were measured.

Results: The Lp(a) level at patients with clinic, subclinic and euthyroid Hashimoto thyroiditis is higher than the Lp(a) level of control group (p:0,002; p<0,01). Total cholesterol and LDL levels of groups with clinic, subclinic and euthyroid Hashimoto thyroiditis are higher than the total cholesterol and LDL levels of control group. (p:0.001; p<0.01). Trigliserid levels of patients in clinic hypothyroid group is higher than the trigliserid levels of the control group (p:0.006; p<0.01). A statistically significant relation is found between Lp(a) levels and LDL levels in a positive manner (p:0,032 ; p<0,05) (r=0,152). Here is a negative significant relation between the TSH level and LP(a) level observed at the group of euthyroid Hashimoto thyroiditis.

Conclusion: As a conclusion the results of this study show that; lipoprotein(a) which is a cardiovascular minor risk factor, LDL and total cholesterol levels observed at clinic, subclinic and euthyroid forms of Hashimoto were found to be higher when compared with normal population. There is no significant relation between TSH levels and LDL, Lp(a) and total cholesterol levels observed at clinic, subclinic hypothyroid group but a negative significant relation at the group of euthyroid Hashimoto thyroiditis.

Keywords:.Hypothyroidism, Hashimoto thyroiditis, Lipoprotein(a), LDL cholesterol, total cholesterol, TSH

GİRİŞ VE AMAÇ

Türk Kardiyoloji Derneği'nin 2000 yılında yayınladığı rapora göre aterosklerozun neden olduğu koroner arter hastalıkları ve inmeden kaynaklanan ölümlerin, tüm ölüm nedenlerinin %43'ünü oluşturduğu tahmin edilmektedir[1]. Mortalite sıralamasında bu denli önemli yere sahip olduğundan, kardiyovasküler hastalıkların gelişimine zemin hazırlayan risk faktörlerini saptamak için geniş ölçekli çalışmalar yapılmış olup, her geçen gün bu çalışmalara yenisi eklenmekte ve yeni bir risk faktörü ortaya atılmaktadır.

Yeni risk faktörlerinden biri olan Lipoprotein(a)'nın [Lp(a)], LDL kolesterol, apolipoprotein B(apo-B) ve Plazminojenle yapısal benzerliği dolayısıyla ateroskleroz ve tromboz etyopatogenezinde rol alabileceği fikri ortaya atılmıştır. Bir çok vaka kontrol çalışması ve retrospektif çalışmada, Lp(a)'nın koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür[2-6]. Yüksek Lp(a) düzeyleri, yüksek LDL kolesterol ile birlikte olduğunda özellikle risk taşımaktadır.

Subklinik ve klinik hipotiroidizm genel populasyonda nispeten yaygın görülen bir endokrin bozukluktur. Subklinik hipotiroidi kadınlarda %7-8, erkeklerde %2-4 sıklıkla gözükür[7]. Subklinik hipotiroidi, serum total ve serbest T4 ve T3 düzeyleri normal iken serum tiroid uyarıcı hormon (TSH) seviyesinin yükselmesi olarak tanımlanır[8]. Tiroid hormonlarının lipidlerin sentez, metabolizma ve mobilizasyonunun regülasyonunda önemli rol oynadıkları bilinmektedir. Hipotiroidinin aterosklerotik kalp hastalığı ile olan ilişkisi çalışmalarda gösterilmiştir[9]. Ancak subklinik hipotiroidi, bazı çalışmalarda aort aterosklerozu ve miyokard infarktüsü için bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilirken, bazı çalışmalarda da subklinik hipotiroidi ile koroner arter hastalığı gelişimi arasında bir ilişki bulunamamıştır [10,11]. Subklinik hipotiroidinin serum lipidleri üzerine olan etkisi çok açık değildir [12].

Hipotiroidi gerek lipid metabolizmasında gerekse glukoz metabolizmasında değişikliklere neden olarak endotel disfonksiyonuna zemin hazırlar. Yapılan

çalışmalarda endotel disfonksiyonu lipid ve glukoz metabolizmasından bağımsız olarak da oluşabilir. Burada olası mekanizma, hipotiroidinin neden olduğu lokal inflamatuar proseslerdeki değişiklikler ve otoimmünite ile açıklanabilir.

Biz bu çalışmamızda klinik, subklinik ve ötiroid hipotiroidili hastalarda Lp(a) düzeylerini ölçerek bu hastalıkların ve ötiroid hastalarda otoimmünitenin kendisinin aterosklerotik kalp ve damar hastalıkları için yeni risk faktörlerinden olan Lp(a) düzeylerinde artmaya sebep olup olmadığı ve TSH düzeyleri ile olan ilişkisini araştırmayı planladık.

1. GENEL BİLGİLER

1.1. TİROİD BEZİ VE FONKSİYONLARI

1.1.1. Anatomi

Tiroid bezi, boynun ön tarafında bulunan ve sağ lob, sol lob, istmus ve triglossal duktusun bir kalıntısı olan piramidal lobdan oluşan bir endokrin organdır. Erişkinlerde tiroid bezi 15-20 gram ağırlığındadır ve loblar sternohyoid ve sternotiroit kaslarınca örtülür [13].

Mikroskopik olarak tiroit; 20-40 folikülden oluşan lobüllere bölünmüştür. Erişkin erkekte, tiroit bezinde yaklaşık olarak $3x10^6$ folikül vardır. Her bir folikül, küboidal epitel ile çevrilidir ve merkezinde epitelyal hücrelerden salınan kolloid içerir. Epitelyal hücreler, TSH etkisi altında salgılama yaparlar. Tiroidin, ikinci bir sekretuar hücre grubu da C hücreleri ya da parafoliküler hücrelerdir. Bu hücreler; kalsitonin içerirler ve salgılarlar. Tiroit loblarının, üst pollerinde yerleşmişlerdir ve nöroektodermal hücre kökenlidirler. Pearse tarafından tarif edilen amin prekürsör uptake ve dekarboksilasyon (APUD) serisinin bir parçasıdır [14].

1.1.2. Fizyoloji

Tiroid bezi başlıca tiroksin (T4) ve triiodotiroinin (T3) hormonlarını salgılayarak organizmada çeşitli metabolik olaylara aracılık eder. TSH hipofizin anteromedial bölgesinden pulsatil olarak diürnal varyasyon ile salgılanır [15]. T4 ve T3 hipofizer tirotropin olan TSH uyarısıyla salınırlar. TSH salınımı ise ikili mekanizma ile düzenlenir.

1. Tirotropin salgılattırıcı hormon (TRH), bu peptid yapılı hipotalamik hormon, median eminensi ön hipofize bağlayan stalktaki venöz pleksustan geçerek hipofizde TSH sentez ve salınımını uyarır.

2. Tiroid hormonları T4 ve T3 hipofizer TSH salınımını direkt etki ile baskılar. T4'ün baskılayıcı etkisi T3'ten daha fazla olup, etkisini hücre içerisinde T3'e dönüşümüyle gösterir. Tiroid hormonları hipotalamus üzerine de feedback etkiye sahip olup, TSH salınımı üzerinde dominant etkiye sahip oldukları gözlenmektedir. TSH reseptörleri tiroid folikül hücre membranında bulunur [15].

Tiroid hormonlarının oluşumunda ilk basamak iyodun ekstrasellüler sıvıdan aktif transportla tiroid hücreleri içine alınmasıdır. Bu olayda tiroid hücre membranında bulunan Na/I symporter (NIS) denilen bir protein görev yapar [16]. TSH, NIS ekspresyonunu artırırken, NIS de iyot transportunu artırır.

Sentezin ikinci basamağı iyodun okside olmasıdır. İyot, hücre içerisinde otokontrol mekanizmasıyla belli bir seviyeye ulaşıncaya kadar oksitlenir. Elementer iyot tirozin amino asidinin aromatik zincirine bağlanır. Bu olaya organifikasyon denir. Tirozine bir iyodun bağlanmasıyla monoiyodotirozin (MIT), iki iyodun bağlanmasıyla diiyodotirozin (DIT) oluşur. MIT ve DIT hormonal olarak inaktiftir [17].

Sentezin üçüncü ve son basamağı eşleşmedir (coupling). MIT ve DIT molekülü birleşerek triiyodotironini (T3), iki tane DIT molekülü birleşerek tiroksini (T4) oluşturur [17].

Dolaşımdaki T4'ün tamamı ve T3'ün %20'si tiroid bezinde üretilir. T3'ün büyük bir kısmı karaciğer ve böbrek gibi dokularda 5'-deiodinaz enzimi aracılığıyla T4'ün deiyodinasyonu sonucu ortaya çıkar. T3'ün tiroid hormon reseptörlerine olan etkisi T4'ten 4-10 kat daha fazladır. Ayrıca tiroid hormonlarının biyolojik aktivitesinin büyük kısmı T3'ün nükleer reseptörlerine bağlanması ve sonrasında tiroid hormonuna yanıtlı gen dizilerinin ekspresyonunun düzenlemesi ile oluşur. Tiroid hormonlarının yarı ömrü T4 için 1 hafta, T3 için 1- 3 gündür [16].

T3 ve T4 hormonlarının sentezi TSH uyarısı altında tiroid peroksidaz enzimi(TPO)ve hidrojen peroksite (H202) gereksinim vardır. Tiroid peroksidaz

enzimleri foliküler hücrelerde iyodun oksidasyonu, organifikasyonu ve eşleşmesini katalizler. Peroksidaz enziminin eksikliği hipotiroidizme yol açar [18].

Tiroid hormonu bağlayan proteinler ve serbest hormon

Tiroid hormonları dolasımda serbest ve bağlı olmak üzere iki formda bulunurlar. Tiroid hormonlarının metabolik olarak aktif komponentleri olan serbest hormonlar dolasımda çok küçük miktarlarda bulunurlar. Dolaşımdaki total T4 (TT4)'ün % 0.03'ü, total T3 (TT3)'ün %0.3'ü serbest hormondur. Hormonların büyük bir bölümü tiroid hormonu bağlayan proteinlere kuvvetle bağlanırlar. Bunların en önemlisi tiroid bağlayan globulin (TBG) olup, tiroid hormonlarının yaklaşık % 75'ini bağlar. Diğer bağlayıcı protein ise tiroid hormonu bağlayan prealbumin (TBPA) olup, transtiretin olarak da isimlendirilir. Albumin ve TBPA T4'ün yaklasık %10-15'ini bağlar. T3 ise TBPA veya albumine bağlanmaz.

Tiroid hormonu bağlayan proteinlerin, özellikle TBG'in serum konsantrasyonlarındaki değişiklikler TT4 ve TT3'ün serum konsantrasyonlarında değişikliklere neden olur. TBG artışı total hormon serum düzeylerinde artışa neden olurken, TBG yokluğu tiroid total hormon serum düzeylerinde azalmayla sonuçlanır. Bu durumda serbest hormon miktarları değişmeyeceğinden tirometabolik durum da değişmez. Total ve serbest hormonlar dinamik dengelerini korurlar[19].

1.1.3. Tiroid Hormonunun Genel Etkileri

1- Büyüme ve gelişme üzerine etkisi: Bilhassa fetüsün gelişme sürecinde santral sinir sistemi üzerindeki morfolojik etkileri (dendrit formasyonu, bazı nukleuslardaki nöronların ve bazı önemli sinir yollarının gelişmesi) ayrıca beynin ve iskeletin normal gelişmesinde önemli role sahiptir[20].

2- Kalorijenik etki: Tiroid hormonları enerji tüketimi ve termogenezin temel modülatorüdür. Beyin, dalak ve testisler hariç, bütün dokularda Na^+-K^+ATPaz uyarısı ile O_2 kullanımını artırırlar. Kalorijen etki T4 ile 1-2 gün sonra başlar. Bu etkiyi, bazal metabolizmadaki yükselme ile izlemek mümkündür. Dokuların O_2 tüketiminin artması ile eritropoetin yapımı da artmaktadır[20].

3- Sempatik sinir sistemine etkileri: Tiroid hormonları bazı dokuların (kalp ve iskelet adalesi, yağ dokusu, lenfositler v.s.) katekolaminlere olan hassasiyetini ve etkilerini artırmaktadır. Bunu bu dokulardaki beta adrenerjik reseptör sayısını artırarak gerçekleştirmektedirler[16].

4- Hematopoetik sisteme etkileri: Tiroid hormonları kemik iliğinin eritropoietik aktivitesini ve serum eritropoietin düzeyini arttırır. Ayrıca eritrosit 2,3 difosfogliserat miktarını arttırarak dokulara oksijen verilmesini kolaylaştırır. Hipertiroidide kemik iliği aktivitesi artıp eritrositoz görülürken, hipotiroidide anemi sıktır. Hipotiroidide demir emiliminin azalması ve menorajiye bağlı olarak mikrositik, B12 ve Folat malabsorbsiyonuna bağlı makrositik veya normositik anemi görülebilir. Pernisiyoz anemi bu grupta genel popülasyona göre 20 kat daha sık görülür [21].

5- Pulmoner sisteme etkileri: Tiroid hormonları solunum merkezinde hipoksi ve hiperkapniye normal cevabın sürdürülmesini sağlar [16].Şiddetli hipotiroidide hipoventilasyon oluşur.

6- Kemik metabolizmasına etkileri: Tiroid hormonları normal iskelet büyümesi ve kemik kütlesinin idamesi için gereklidir. Hipotiroidizm'de kemik dönüşümünde azalma, trabeküler kemik kitlesi ve korteks kalınlığında artma bildirilmiştir. Hipertiroidi de ise osteoklastik kemik formasyonunun arttığı, yeniden yapılanmanın hızlandığı , trabeküler kemik hacminin ve korteks kalınlığının azaldığı,osteoporoz ve kırıkların gelişebildiği bildirilmiştir [22].

7- Gastrointestinal sisteme etkileri: Tiroid hormonları gastrointestinal sistem motilitesini gerek direkt gerekse katekolaminler aracılığı ile indirekt olarak, intestinal kas hücre reseptörleri üzerinden etkiler. Bunun sonucunda hipertiroidide motilite artışına bağlı olarak diyare ve malabsorbsiyon ortaya çıkarken, hipotiroidide motilitenin azalmasına bağlı olarak konstipasyon, şişkinlik, gaz, ileus, atoni ve dilatasyon sık olarak görülür [23].

8- Nöromüsküler sisteme etkileri: Tiroid hormonları fizyolojik konsantrasyonlarda protein sentezi ve degradasyonunu arttırır. Ancak fizyolojik düzeyin üzerinde katabolizma daha belirgindir. Kas kasılması ve gevşemesi hipertiroidide hızlanır, hipotiroidide yavaşlar. Fetal dönemde tiroid hormon yetersizliği mental retardasyona neden olur. Erişkinlerde hipertiroidi hiperaktiviteye , hipotiroidi hareketlerde yavaşlamaya yol açar [16].

9- Karbonhidrat ve lipid metabolizmasına etkileri: Tiroid hormonları hepatik glukoneogenez, glikojenolizis ve intestinal glukoz emilimini arttırır. Yağ metabolizması üzerindeki en önemli etkisi, kolesterol sentez ve degradasyonunu artırmalarıdır. Lipid metabolizması üzerindeki diğer etkileri çok belirli değildir[20].

10- Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri: Tiroid hormonları bir kısım etkilerini kalp adalesi hücrelerindeki katekolamin reseptörlerini artırarak gerçekleştirir. Kalp üzerine kronotropik ve inotropik etkileri vardır. Fizyolojik aktif form olan T3, nükleer reseptör proteinlerine bağlandıktan sonra birkaç önemli kardiyak genin ekspresyonuna aracılık eder. Tiroid hormonunun etkilerinden biri de periferik vasküler dirençte düşmedir. Bazı araştırmacılar, tiroid hormonu verilmesinin metabolik aktiviteyi ve oksijen kullanımını arttırmasının lokal vazodilatatör etkili maddelerin salınması ile oluştuğunu ve bunun vasküler direncin düşmesine yol açtığını öne sürmüşlerdir [24]. Düşük vasküler direnç, diastolik kan basıncını azaltır ve kardiyak debiyi arttırır. Yüksek debi perifere oksijen sunumunu arttırarak, artmış bazal metabolizma hızını ve artmış oksijen tüketimini destekler.

1.2. HASHİMOTO TİROİDİTİ

Hashimoto tiroiditi, kronik otoimmun tiroiditlerdendir (Tablo 1). İlk defa, 1912 yılında Dr. Hakaru Hashimoto tarafından dört hastanın tiroid dokusunun histopatolojik değerlendirilmesi sonucunda tanımlanmış ve ilk önce "struma lenfomatoza" olarak isimlendirilmiştir [25].

Tablo 1: Kronik tiroiditlerin sınıflandırılması

1. Otoimmun tiroiditler
   a. Hashimoto tiroiditi
   b. Fibröz tiroidit
   c. Jüvenil tiroidit
   d. Atrofik tiroidit
   e. Fokal tiroidit
2. Riedel tiroiditi-Riedel Struma
3. Kronik süpüratif tiroidit
4. Kronik süpüratif olmayan tiroidit

Hastalık, daha sonra kronik tiroidit, lenfositik tiroidit, lenfadenoid guatr ve son olarak da otoimmun tiroidit gibi isimler almıştır. Otoimmun hastalıkların uluslararası kabul edilen bir sınıflandırmasının olmaması nedeniyle, bazı araştırmacılar Hashimoto tiroiditi tanımını histolojik bir tanı olarak kabul ederler. Eğer sadece lenfosit infiltrasyonu varsa lenfositik tiroidit adını verirken; atrofi, tiroid hücrelerinde eozinofilik değişiklikler ve fibrozisde varsa Hashimoto tiroiditi olarak isimlendirmektedirler[26].

İmmünolojik testlerden Anti-Tg ve Anti- TPO antikorların yüksek titrede pozitif olması hastalığın tanısı için çoğu kez yardımcıdır. Hashimoto tiroiditi, organ spesifik ve en sık görülen bir otoimmün hastalıktır[27]. Tiroid dokusunda otoimmün yıkıma bağlı olarak hipotirodizm gelişmektedir ve erişkinlerdeki hipotiroidizmin en sık nedenidir[28]. Hastalığın toplumda görülme sıklığı %2' dir. İnsidansı erkeklerde

yılda 1000 kişide 0.8, kadınlarda ise 1000 kişide 3.5'tur. Hastalık kadınlarda erkeklere göre 5-7 kat daha sıktır, olguların %95' ini kadın hastalar oluşturmaktadır. 40 – 65 yaşları arasında görülme sıklığında artar [29].

Hashimoto hastalığını klinik evresine göre 4 alt grupta toplanmıştır [30].

1.Subklinik otoimmun tiroidit: .Hastalığın erken dönemi olup, tiroid antikorları pozitiftir, tiroid bezi genellikle normaldir, guatr yoktur. Serum fT4, fT3 ve TSH düzeyleri normaldir.

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

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

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

Tiplerine göre ayıran başka bir otoimmun tiroidit sınıflaması da mevcuttur(tablo 2).

Tablo 2: Otoimmün tiroidit tipleri [31]

- Tip 1 otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi Tip 1)
  - –1A Guatr (+)
  - –1B Guatr (-)
- Tip 2 otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi Tip 2)
  - –2A Guatr (+) (klasik Hashimoto tiroiditi)
  - –2B Guatr (-) (primer miksödem, atrofik tiroidit)
  - –2C Geçici tiroidit aktivasyonu
- Tip 3 otoimmün tiroidit (Graves hastalığı)
  - –3A Hipertiroid Graves hastalığı
  - –3B Ötiroid Graves hastalığı
  - –3C Hipotiroid Graves hastalığı

1.2.1. Etyopatogenez

Hashimoto tiroiditi, tiroid glandında yaygın lenfositer infiltrasyonun olduğu bir otoimmun tiroid hastalığıdır. Genetik ve çevresel faktörlerin, tiroid glandındaki otoimmün patolojinin gelişmesinde önemli rolleri vardır. Ancak genetik komponent bu kompleks hastalığın oluşmasında daha ağır basmaktadır [32]. Çevresel faktörler arasında; fazla iyot alımı [33], bakteriyel ve viral infeksiyonlar [34], sitokin tedavisi [35] ve gebelik önemli rol oynar [36].

Epidemiyolojik çalışmalar insanlarda diyete iyot ilavesi sonucunda tiroidit sıklığının arttığını göstermiştir. İyot eksikliği bölgelerinde iyot ilavesi yapıldığı zaman tiroid dokusundaki lenfositik infiltrasyonunda, Tg ve TPO antikorlar titrelerinde belirgin artış oluştuğu gözlenmiştir. TPO, tiroid foliküler hücrelerinin apikal membranında tiroid hormon sentezinde rol alan bir membran proteinidir. Tg ise foliküler kolloidde yer alan soluble bir proteindir. İyot fazlalığında, Tg molekülünü direkt etkilenir, yeni epitopların veya kritik epitopların oluşumuna neden olur, antijen sunan hücrelerin antijen alımı kolaylaşır[37]. Ayrıca makrofajlarda myeloperoksidaz aktivite, dendritik hücre matürasyonu , B ve T lenfosit artışı yanında immunoglobulin salınımını da artar· Fazla miktardaki iyot, aynı zamanda TPO' ı da hızla okside ederek oksijen radikallerinin oluşumuna neden olur. Tirosit membranında ki bu radikaller hasara neden olarak, tirosit nekrozuna yol açarlar[38].

Hafif ve orta derecede iyot eksikliği bulunan bölgelerde yaşayan kişilerde tiroid otoantikor (TPO ve/veya Tg) varlığı %18 oranında bulunmuştur. Tiroid otoantikorları kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülmekte ve görülme sıklığı yaş ile artmaktadır[38].

İmmun ve inflamatuar cevapların regulasyonunda esas rol oynayan sitokinlerin birçok çalışmada otoimmunitede, patojenik apoptotik proseslerde ve Hashimoto tiroiditinin gelismesinde rolü olduğu gösterilmiştir [39]. GM-CSF ya da IL- 2 kullanımı geçici olarak tiroid otoantikorlarının gelişimini indükler ve hipotiroidi oluşturur. Bu bulgu hematopoetik büyüme faktörü ve sitokin kullanan hastaların hipotiroidi gelişimi açısından takibini gerektirir[32,40].

Otoimmün olayın, tiroid antijenlerine özel CD4 T-helper lenfositlerinin aktivasyonu ile başladığına inanılmaktadır[41]. Bu hücrelerin uyarılmasında, moleküler benzerlik hipotezinin rolü olduğu düşünülmektedir. Buna göre, tiroid proteinine benzer bir protein içeren virus veya bakteri infeksiyonu sonrasında, çapraz reaksiyon oluşmakta ve spesifik T hücrelerini aktive etmektedir. Bugüne kadar bunu destekleyecek, yeterli kanıtlar elde edilememiştir[42].

Diğer hipotez, otoimmun hipotez olup, tiroid epitel hücrelerinin kendilerinde intrasellüler proteinler vardır ve bunlar T-helper hücrelerine spesifiktir. Bu hipotez otoimmun tiroiditli hastalarin tiroid hücrelerinde HLA - DR, HLA - DP ve HLA - DQ moleküllerinin bulunması ile desteklenmiştir. Hashimoto tiroiditinin atrofik varyantının HLA-DR3 geni ile, guatrli varyantının ise HLA-DR5 geni ile kalıtımsal özellik gösterdiği düşünülmektedir. Bu moleküller CD4 T-hücrelerine antijen sunumu için gereklidirler. T hücrelerinden salınan interferon gama'nın da Histokompatibilite klass II moleküllerinin ekspresyonunu artırdığı ve T hücrelerinin tekrar uyarılmasına neden olduğu gösterilmiştir. Bu hipotezde T hücrelerinin başlangıçta nasıl aktive olduğu bilinmemektedir. Supressor T lenfosit disfonksiyonunun bu olayın patogenezinde önemli olduğu ileri sürülmüştür. T hücrelerinin aktivasyonu için HLA antijenleri dışında birçok stimule edici moleküllere gerek olduğu ve tiroid hücrelerinde böyle moleküllerin bulunduğu da gösterilmiştir[43].

CD4 T hücreleri aktive olduktan sonra, B hücrelerini stimule ederek tiroid antikorları salınır. Tiroid otoantikorları 3 esas antijene karşı oluşurlar. Bunlar TG, TPO veya mikrozomal antijen ve TSH reseptörü (TSH-R)' dür. TPO antikorları komplemanı fikse eder ve sitotoksik olabilir[44]. Aktive olan CD4 T hücreleri, sitotoksik CD8 T hücreleri ve B hücrelerinin tiroid bezi içine girmesine neden olur.

CD8 hücrelerinin tiroid hücrelerini öldürmesi hipotiroidizmin esas mekanizması olarak bilinmektedir. Ancak tiroid otoantikorlarının da patogenezde rolü vardır. Anti TPO antikorları TPO enzim aktivitesini inhibe ederler. Antikor yoluyla oluşan sitotoksisite de gösterilmiştir. Ancak bu olayların hipotiroidiye katkısı

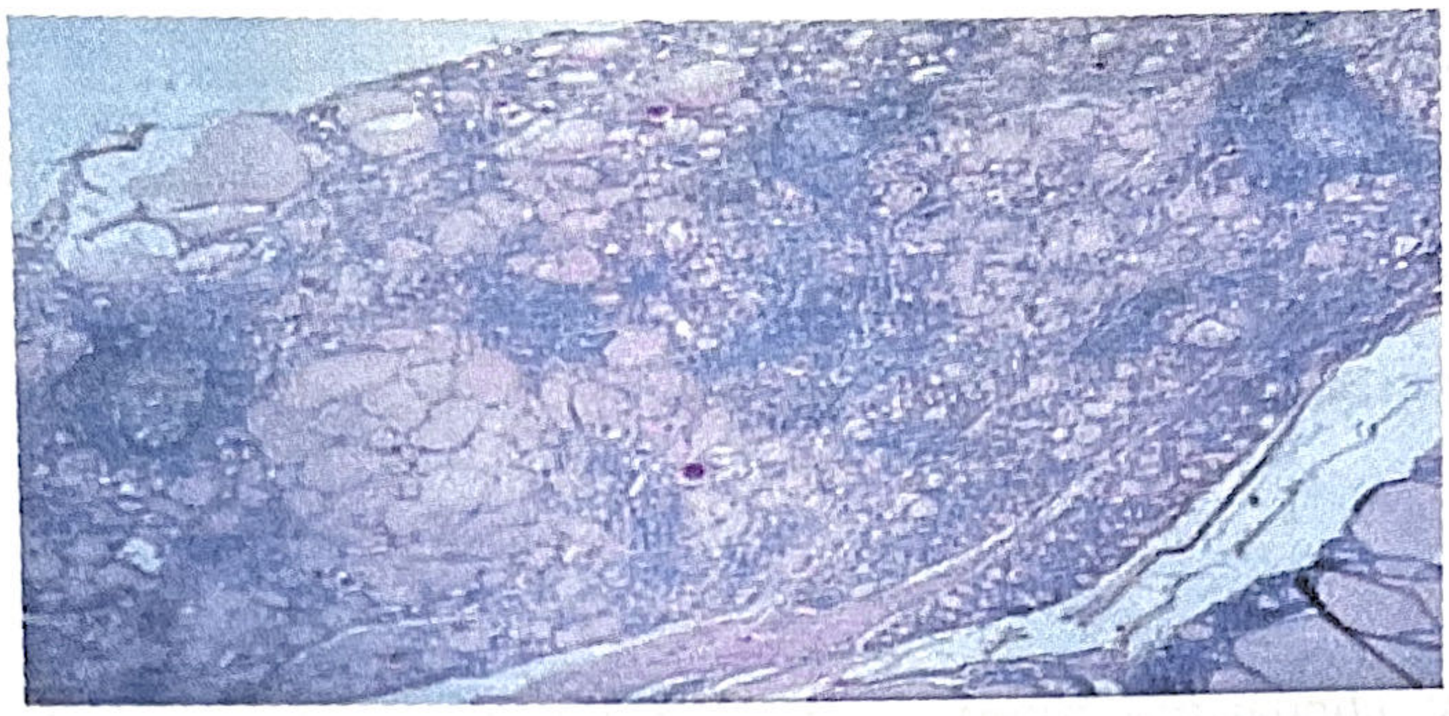
tam bilinmemektedir. O nedenle sitotoksik T hücreleri veya killer veya naturel killer hücreler daha önemli rol oynayabilir. Anti-TSH-R antikorları da TSH'nın etkisini bloke ederek hipotiroidizme neden, olabilirler. TSH-R antikorlarının guatrlı Hashimoto tiroiditinde %10, atrofik formunda ise %20 oranında bulunduğu saptanmıştır[45].

Yeni hipotez ise apoptozis hipotezidir. Otoimmun tiroid hastalıklarında veya diğer otoimmun hastalıklarda, immun sistem vücudun kendi dokularını tahrip etmektedir. Hangi killer hücrelerin bu atağı başlattığı bilinmemektedir. Diğer ilginç bir durum da birçok otoimmun hastalıkta doku yıkımı olan yerlerde killer hücrelerin az sayıda bulunmasıdır. Son yapılan çalışmalar immun sistemin son hareketi yapmadığını onun yerine target hücrelerin apoptozis (programlı hücre ölümü) denen bir proçesle intihar ettiği veya öldüğünü desteklemiştir. Apoptozis, doğal bir olay olup otoimmun olayda hızlanmaktadır. Bunun tipik örneği Hashimoto tiroiditinde gösterilmiştir[46].

Bu mekanizmayı harekete geçiren moleküllerden biri Fas adını alır. Fas ve onun ligandı olan Fas ligand (FasL) ile çapraz –bağlanma oluşturması hücre içinde bir seri olayı başlatır ve sonunda hücrenin ölümüne neden olur. Birçok hücre Fas molekülün yüzeylerinde barındırmasına rağmen Fas-L sadece immun sistemde aktive olmuş T hücrelerinde bulunur. Bu liganda sahip olan hücreler hem istenmeyen hücrelerin apoptozis ile ölmesine neden olur hem de kendi aktivasyonlarını ayarlayıp Fas ve FasL içeren T hücrelerinde apoptozisi hızlandırır. Yapılan bir çalışmada Fas molekülünün normal kişilerin tiroid hücrelerinde bulunmadığı ancak Hashimoto tiroiditli kişilerin tiroid hücrelerinde bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca interlokin-1'in Fas molekül ekspresyonunu kontrol ettiği saptanmıştır. Diğer sitokinler örneğin tümör nekrozis faktör-alfa, interferon gama, IL-6, ve IL-12 Fas ekspresyonunu etkileyememiştir. Ancak ilginç olan Fas ligandın hem normal tiroid hücrelerinde hem de Hashimoto tiroiditli hastaların tiroid hücrelerinde yüksek düzeyde bulunduğunun saptanmış olmasıdır. Bu da anormal Fas ekspresyonunun hücrenin apoptozise gitmesine neden olduğunu düşündürmüştür. Fas reseptörü ile ligand arasındaki ilişki apopitozu sağlarken bu olay protoonkogen Bcl-2 ile inhibe edilir. Bcl-2'nin programlı hücre ölümünün erken dönemlerinde downregüle edildiği gösterilmiştir[47].

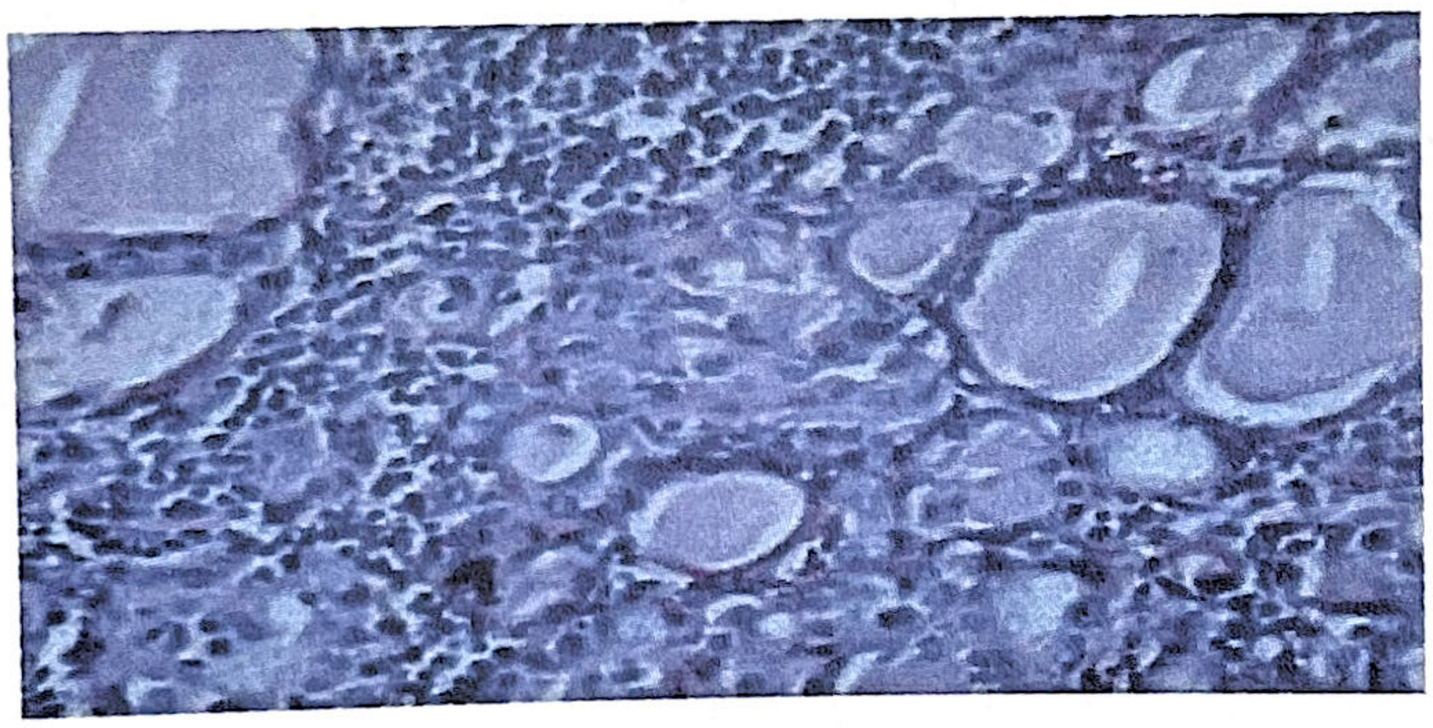
1.2.2. Patoloji

Patolojik olarak Hashimoto tiroiditi, tiroid bezinin lenfosit ve plazma hücreleri tarafından infiltrasyonu, foliküler yıkım, fibrozis ve kolloid eksikliği ile karakterizedir(Şekil 1-2).



Şekil 1: Hashimoto tiroiditi patoloji-1

Tiroid parankiminde, yer yer parankimi ortadan kaldıran çok yoğun iltihabi hücre infiltrasyonu izlenmektedir. Bu infiltrasyonun bir kaç alanda germinal merkezleri belirgin, lenfoid folliküller oluşturdukları dikkati çekmektedir



Şekil 2: Hashimoto tiroiditi patoloji-2

Orta kısımda izlenen küçük folliküllerde geniş parlak eozinofilik, granüler sitoplazma, büyük vezikülo nükleus ile karakterli Hurtle hücre metaplazisi dikkati çekmektedir. Etrafta lenfoplazmositer iltihabi hücre infiltrasyonu bulunmaktadır.

1.2.3. Klinik Bulgular

Hashimoto tiroiditli hastalarda klinik tablo, asemptomatik guatrlı olgulardan miksödem tablosuna kadar değişken olabilir. Büyük bir kısmı asemptomatiktir. Çoğu kez, rutin fizik muayene veya ultrasonografik inceleme sırasında tanı alırlar. Fibröz formla seyreden formda, hastalar hipotiroidinin semptomları ile hekime müracaat eder. En sık karşılaşılan tablo, asemptomatik guatrı olan orta yaşlı bayanlardır. Hastalar genellikle, 40-65 yaşları arasında tanı almaktadır[48]. Ortalama tanı aldığı yaş kadınlarda 59, erkeklerde ise 58'dir. Tiroid bezi genelde diffüz olarak büyümüştür, orta sertlikte ve lastik kıvamındadır. Bazı hastalarda multinodüler guatr olabilir ya da çok nadiren tek nodül görülebilir Piramidal lop belirgin olarak büyümüştür. Çoğu hastada guatr asemptomatik olsa da nadiren ağrı ve hassasiyet olabilir[16].

Hashimoto tiroiditli hastaların %2-4'ünde tiroid dokusunda yıkıma bağlı olarak hipertiroidi tablosu gelişir ve bu klinik durum Hashitoksikosiz olarak isimlendirilir. Bu dönemde, tiroid dokusunda palpasyonda hassasiyet yakınması olabilir, takiben hastalarda geçici hipotiroidi ve bunu ötiroid dönem izler. Başlangıç dönemindeki TSH değerleri ve antikor titrelerinin yüksekliği ile ilişkili olarak Hashimoto tiroiditli hastalarda % 25 oranında hipotirodi gelişir. Subklinik hipotiroidi ise her yıl %3-5 oranında aşikar hipotiroidiye ilerler. Otoimmün tiroiditli hastaların Anti-TPO antikorları hastaların %90'ında, anti- Tg antikorları ise 70-80'inde pozitif olarak bulunmaktadır[45]. Hashimoto tiroiditli hastalarda çok nadir olarak (%0.1'inde) tiroid lenfoması gelişebilmektedir.

Gebelik döneminde Hashimoto tiroiditi remisyona girer. Doğumdan sonra ise relaps gelişir. Annedeki TPO ve TG antikorları fetüse geçer, fakat bu antikorların fetüste sitotoksik etkileri olduğu gösterilememiştir. %13 olguda özellikle yaşlılarda, yaygın fibrozis büyük ve sert bir guatra neden olur ve malign hastalık ile karıştırılabilir[48]. Trakea, özafagus veya laringeal sinire bası nadirdir, bölgesel lenf adenopati çoğu kez bulunmaz. Guatrın hızlı büyümesi özellikle fibröz varyantta olur, fakat bu bulgular lenfoma veya karsinoma şüphesini arttırır. Ayırım sağlamazsa ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılır. Patolojik olarak, lenfoma ve küçük hücreli tiroid kanserleri Hashimoto tiroiditi ile karışabileceği gibi uzun sürede Hashimoto

1.2.3. Klinik Bulgular

Hashimoto tiroiditli hastalarda klinik tablo, asemptomatik guatrlı olgulardan miksödem tablosuna kadar değişken olabilir. Büyük bir kısmı asemptomatiktir. Çoğu kez, rutin fizik muayene veya ultrasonografik inceleme sırasında tanı alırlar. Fibröz formla seyreden formda, hastalar hipotiroidinin semptomları ile hekime müracaat eder. En sık karşılaşılan tablo, asemptomatik guatrı olan orta yaşlı bayanlardır. Hastalar genellikle, 40-65 yaşları arasında tanı almaktadır[48]. Ortalama tanı aldığı yaş kadınlarda 59, erkeklerde ise 58'dir. Tiroid bezi genelde diffüz olarak büyümüştür, orta sertlikte ve lastik kıvamındadır. Bazı hastalarda multinodüler guatr olabilir ya da çok nadiren tek nodül görülebilir Piramidal lop belirgin olarak büyümüştür. Çoğu hastada guatr asemptomatik olsa da nadiren ağrı ve hassasiyet olabilir[16].

Hashimoto tiroiditli hastaların %2-4'ünde tiroid dokusunda yıkıma bağlı olarak hipertiroidi tablosu gelişir ve bu klinik durum Hashitoksikosiz olarak isimlendirilir. Bu dönemde, tiroid dokusunda palpasyonda hassasiyet yakınması olabilir, takiben hastalarda geçici hipotiroidi ve bunu ötiroid dönem izler. Başlangıç dönemindeki TSH değerleri ve antikor titrelerinin yüksekliği ile ilişkili olarak Hashimoto tiroiditli hastalarda % 25 oranında hipotirodi gelişir. Subklinik hipotiroidi ise her yıl %3-5 oranında aşikar hipotiroidiye ilerler. Otoimmün tiroiditli hastaların Anti-TPO antikorları hastaların %90'ında, anti- Tg antikorları ise 70-80'inde pozitif olarak bulunmaktadır[45]. Hashimoto tiroiditli hastalarda çok nadir olarak (%0.1'inde) tiroid lenfoması gelişebilmektedir.

Gebelik döneminde Hashimoto tiroiditi remisyona girer. Doğumdan sonra ise relaps gelişir. Annedeki TPO ve TG antikorları fetüse geçer, fakat bu antikorların fetüste sitotoksik etkileri olduğu gösterilememiştir. %13 olguda özellikle yaşlılarda, yaygın fibrozis büyük ve sert bir guatra neden olur ve malign hastalık ile karıştırılabilir[48]. Trakea, özafagus veya laringeal sinire bası nadirdir, bölgesel lenf adenopati çoğu kez bulunmaz. Guatrın hızlı büyümesi özellikle fibröz varyantta olur, fakat bu bulgular lenfoma veya karsinoma şüphesini arttırır. Ayırım sağlamazsa ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılır. Patolojik olarak, lenfoma ve küçük hücreli tiroid kanserleri Hashimoto tiroiditi ile karışabileceği gibi uzun sürede Hashimoto

tiroiditi lenfoma gelişimi icin bir risk faktörüdür. Histopatolojik olarak büyük B hücreli lenfoma ve diffüz B hücreli lenfoma en sık rastlanılan formlarıdır [49]. Radyoterapi ve kemoterapi ile 5 yıllık yaşam süresi %13-92 arasında değişmektedir[50].

Ayrıca, Hashimoto tiroiditi; hipogonadizm, diabetes mellitus, hipoparatiroidizm ve pernisiyöz anemi ile de birliktelik gösterebilir. Bu kombinasyona, "poliglandüler yetmezlik" sendromu denir. Hashimoto tiroiditi ile beraber kas iskelet semptomları da beraber olabilir. Göğüs ağrısı, fibrozitis ve romatoid artrit %25 vakada oluşabilir. Diğer organlarda, spesifik otoimmün hastalıklarla (vitiligo, Myastenia Gravis, trombositik purpura, alopesi, sjögren sendromu v.b) ve sistemik otoimmün hastalıklarla (romatoid artrit, sistemik lupus eritomatozis, progresif sistemik skleroz v.b) birliktelik gösterebilmektedir[51].

1.2.4. Tanı

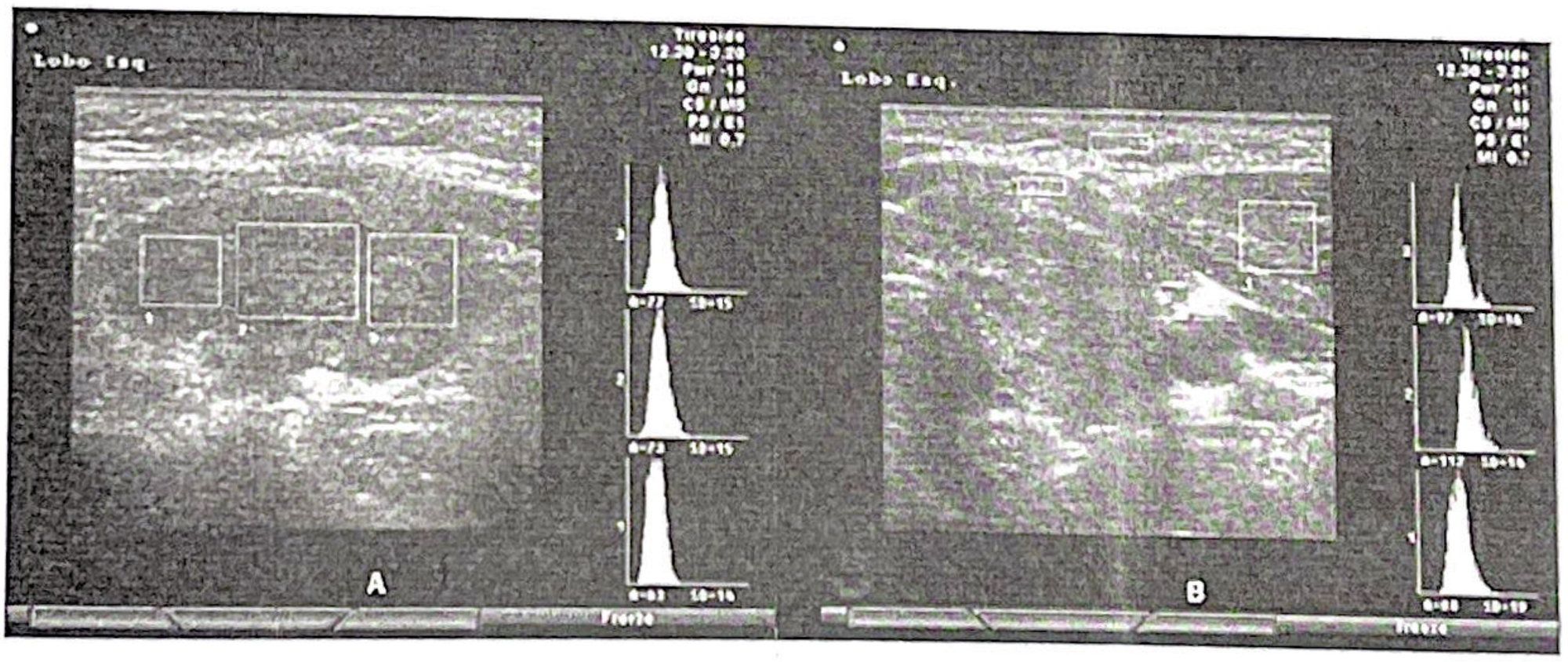
Hastaların büyük bir kısmı hekime ilk kez başvurduklarında hipo ve ötiroittir. Ancak nadiren tirotoksikoz ile gelirler. Hipotiroid hastalarda serum T3, T4 düzeyi ve T3 uptake'i azalmış, TSH düzeyi artmıştır. Hipotiroidisi hafif olanlarda (subklinik hipotiroidi) ise sadece serum TSH konsantrasyonu artmıştır[8]. Hastalarda tiroid fonksiyon testleri (fT3, fT4, TSH) hastalığın tanısı için yeterli olmayabilir, bu durum hastaların klinik ve laboratuar olarak ötiroidik olmasına bağlıdır.

Hashimoto tiroiditinin immunolojik teşhisi serumda anti mikrozomal (anti TPO) ve anti tiroglobulin (anti Tg) antikorlarının saptanması ile konulur. Anti tiroid peroksidaz (Anti TPO) antikor hastalığın tanısında önemlidir. Ancak antitiroid antikorlar düşük titrelerde diğer tiroid hastalıklarında ve hatta normal kişilerde de bulunabilir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi rutin olarak tanıda gerekli değildir. Ancak antikor pozitifliği olmadan latent veya kinik hipotiroidili olgularda Hashimoto tiroiditi tanısını koymak çoğu kez histopatolojik olarak mümkün olmaktadır. Ayrıca tek nodülü olan hastalarda malignitenin ekarte edilmesi için gereklidir[52].

Diffüz guatrı veya hipotiroidisi olan pek çok hastada tiroid radyoaktif iyot uptake'i değerlendirmede şart değildir. Sintigrafik bulgular ise çok değişken olabililir. Tiroid sintigrafisinde diffüz, nodüler veya multinodüler görünüm tespit edilebilir [53].

Ancak hasta tek bir nodül ile başvurduğunda ve yapılan nükleer değerlendirmede soğuk nodulun tespiti malignensi icin yüksek bir risk oluşturur ve biyopsi yapılmasını gerektirir[53].

Otoimmün tiroid hastalıklarında lenfosit infiltrasyonu ve doku mimarisindeki değişiklikler tiroid ekojenitesinin artmasına neden olur. Ultrasonografi ile grey-scale histogram analizi, tiroid glandında azalan ekojenitenin kantitatif olarak ölçülmesine olanak sağlamaktadır. Greyscale histogramda (şekil-3) tiroid ekojenitesinin analizi boyun kasları ile karşılaştırılarak yapılmaktadır. Hashimoto tiroiditinde grey-scale ile ekojenitede azalma tespit edilir. Tiroid glandında hipoekojenitenin yaygınlığı, TPO antikor düzeyi ve TSH ile ilişkili bulunmuştur[54].



Şekil 3: Grey-scala histogram: (Solda, tiroid parenkiminin longitudinal görüntüsünün hesaplanmış histogramı: Sağda sternocleidomastoid kasının tranvers görüntüsü (1) pretiroid kaslar(2) ve subkutan yağ dokusu(3) Kronik otoimmun tiroiditisin hipoekojenik dokusu ve tiroid parenkiminin ekojenitesinin ortalama değerinin bitişik kaslardan daha düşük olduğu gözlemlenebilir).

1.2.5.Tedavi

Aşikar hipotiroidisi olan tüm Hashimoto tiroiditli hastalar, TSH düzeylerini normalin alt sınırına (0.3-1.0 IU/L) getirecek dozda L-tiroksin ile tedavi edilmelidir. Subklinik hipotiroid hastalarda ise tiroid otoantikorlarının, hipotiroidisemptomlarının ve guatrın varlığında tiroid hormon replasman tedavisinin yapılması gerekir. Ayrıca hiperlipidemi, diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin bulunması ve ailede tiroid hastalığı öyküsünün olması L-tiroksin tedavisini gerektirir. Hashimoto tiroiditli hipotiroid olgularda takipte %25 oranında ötiroidi geliştiği tespit edilmiştir. Özellikle gebelik durumunda, Hashimoto tiroiditli hipotiroid veya subklinik hipotiroid hastaların daha dikkatli takip edilmeleri gerekir.

Ötiroid Hashimoto tiroiditli hastalara proflaktik amaçla verilen L-tiroksin tedavisinin otoimmün tiroiditin sellüler (B lenfosit) ve serolojik (Anti-TPO) göstergelerinde azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir. Uzun süreli klinik faydaları henüz bilinmese de Hashimoto tiroiditli ötiroid kisilerde hastalığın ilerlemesini kontrol etmek amacıyla L-tiroksin tedavisi uygulanabilir[55].

1.3. LİPİDLER VE LİPOPROTEİNLER

1.3.1. Lipid Türleri, Yapı ve Fonksiyonları

Lipidler hidrofob özelliğe sahip oldukları için suda çözünmeyen veya çok az çözünen organik moleküllerdir. Besin deposu ana formu (trigliseridler), adrenal steroidler, cinsiyet hormonları ve safra asitlerinin yapı taşları (kolesterol) ve hücre içi ve dışı aracı (prostaglandinler ve fosfatidil inositol) olarak işlev görmektedirler. Lipidler yağ asitleri ve kompleks lipidler olmak üzere iki ana grupta incelenebilirler[56].

1. Yağ asitleri : Yağ asitleri (YA), başlıca doğal katı ve sıvı yağlarda esterler halinde bulunur. Yağ asitleri, lipidlerin moleküler yapı yönünden en basit şeklidir. Yağların büyük bir kısmı diyetle alınır. Bununla birlikte insan, yağ asitlerinin birçoğunu sentezleyebilir. YA, dokularda kompleks lipidleri, yani trigliseridleri (TG) oluşturmak üzere diğer organik moleküllerle esterleştirilir. Kanda ise, serbest yağ asitleri şeklinde, albumine bağlı olarak ya da kompleks lipidler halinde lipoproteinlerin üzerinde taşınırlar. YA, önemli enerji kaynaklarından olup kompleks lipidlerin biyosentezinde de kullanılmaktadır[57].

2. Kompleks lipidler: Trigliseridler, fosfolipidler ve kolesterol bu gruba girer.

Trigliseridler : En çok bulunan kompleks lipidlerdir ve yağ asitlerinin depo şekli olarak görev alırlar. TG sentezi karaciğer ve yağ dokusunda gliserol fosfat yoluyla, ince barsakta ise yağ absorbsiyonu sırasında monogliserid üzerinden meydana gelir. Diyet trigliseridleri, şilomikronlar şeklinde emildikten sonra intestinal lenf kanalcıklarına ve daha sonra da duktus torasikus yoluyla sistemik dolaşıma girerler. Endojen yağ asitlerinden türeyen TG'ler ince bağırsaktan köken alırsa da asıl sentez yeri karaciğerdir ve buradan kana çok düşük yoğunluklu lipoprotein olarak salgılanırlar[58].

Fosfolipidler: Gliserol yapısının üç hidroksil grubundan ikisinde esterleştirilmiş YA, üçüncüsünde ise fosfat esteri bulunduğundan bu ismi alırlar. Fosfolipid molekülleri hücre membranlarının ve lipoproteinlerin yüzey tabakalarının ideal birer elemanıdırlar. Kompleks lipidler içerisinde en fazla hidrofilik özelliğe sahip olanı fosfolipidlerdir[57].

Kolesterol: Dokular ve plazma lipoproteinlerinde hem serbest kolesterol olarak hem de uzun zincirli yağ asitlerinden biriyle esterleşmiş olarak bulunur. Kolesterol sentezi, iki asetil-Co A molekülünün esterleşmesi ile başlar. Kolesterol biyosentezinde HMG-co A redüktaz önemli bir rol oynar ve sentezde hız kısıtlayıcı basamağı katalizler. Bu enzimin inhibisyonu kolesterol biyosentezini azalttığı için HMG-co A redüktaz inhibitörleri yani statinler klinikte hücresel kolesterol sentezini inhibe etmek için kullanılır. Hücrelerdeki kolesterol artışı da "feed-back" etkisi ile HMG-co A redüktaz aktivitesini ve kolesterol biyosentezini azaltır. HMG CoA' dan Mevalonik asit oluşumunu katalizleyen enzim olan HMG CoA redüktaz, endoplazmik retikulumun bir iç membran proteinidir. Kolesterol, HMG CoA redüktazın geri beslemeli bir inhibitörüdür, böylece daha fazla kolesterol sentezi önlenmiş olur.

Serbest kolesterol bütün hücre membranlarının bir komponenti olduğu gibi, birçok dokuda da başlıca bu şekilde bulunur. Ancak adrenal korteks, plazma ve ateromatöz plaklarda daha ziyade esterleşmiş formda bulunur. Ayrıca intestinal lenfoid sistem ve karaciğerdeki kolesterolün önemli bir bölümü esterleşmiştir. Birçok dokunun kolesterol sentezleme yeteneği olmakla birlikte, normalde vücutta yeni sentezlenen kolesterolün hepsi karaciğer ve ince barsağın distal kesiminde oluşur. Kolesterol karaciğer, adrenal bez, beyin ve barsaklar gibi birçok organın farklı hücrelerinde üretilmektedir.

Kandaki kolesterol düzeyi, esas olarak düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptörleri tarafından kontrol edilir. Bu LDL reseptörleri, hepatositler dahil olmak üzere vücuttaki tüm hücrelerin yüzeyinde bulunurlar ve kandan kolesterol bakımından zengin lipoproteinlerin(LDL) alımını düzenleyici olarak işlev görürler. Lipoproteinler, yüzeylerinde bulunan apo-B100 ve apo-E adı verilen proteinler

aracılığıyla LDL reseptörlerine bağlanırlar. LDL reseptörleri tarafından alınan bu lipoproteinler, proteinlerin ve lipidlerin hidrolize edildiği lizozomlara iletilirken reseptörler yeniden hücre yüzeyine dönerler. Hücre yüzeyindeki LDL reseptörlerinin sayısı, bu hücrelerdeki kolesterol miktarı tarafından kontrol edilir. Kolesterol miktarı arttıkça, sentez edilen reseptör sayısında azalma meydana gelir, hücrenin kolesterol gereksinimi varsa reseptör sayısı da artar.[59] .

1.3.2. Lipoproteinler

Lipoproteinler (LP) kolesterol, trigliserid (TG) ve yağda çözünen vitaminlerin transportu için gerekli olan lipid-protein kompleksleridir. Lipoproteinler diyet kolesterolünün, uzun zincirli yağ asitlerinin, yağda çözünen vitaminlerin emiliminde, TG, kolesterol, ve yağda çözünen vitaminlerin karaciğerden periferik dokulara ve kolesterolün periferik dokulardan karaciğere taşınmasında hayati rol oynar.

Lipoproteinlerin çeşitleri: Lipoproteinler, vücut sıvılarıyla temastaki hidrofilik lipidler ile (fosfolipidler, esterleşmemiş kolesterol), "apolipoprotein" olarak isimlendirilen proteinleri içeren dış tabaka ve hidrofobik lipidleri (TG, kolesteril esterler) içeren çekirdekten oluşur.

Yoğunluklarına göre şilomikronlar (CM), çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), ara yoğunluklu lipoprotein (IDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) olarak (tablo 3) beş ana sınıfa ayrılırlar[93]. Lipoproteinler elektroforetik mobilitelerine göre de farklılaşırlar (pre-beta, beta ve alfa).

Tablo 3: Lipoproteinlerin özellikleri

Lipoprotein [a]	Yoğunluk gr/ml [b]	Boyut nm [c]	Elektroforetik Hareket [d]	Apolipoproteinler		Diğer içerikleri
				Majör	Diğerleri	
Şilomikronlar (CM)	0,93	75-1200	Orijin	Apo-B48	AI,AIV,CI,CII, CIII	Retinil esterler
Şilomikron Artıkları	0,93-1,006	30-80	Yavaş pre-β	Apo-B48	E,AI,AIV,CI, CII,CIII	Retinil esterler
VLDL	0,93-1,006	30-80	Pre- β	Apo-B100	E,AI,AII,AV, CI,CII,CIII	Vitamin E
IDL	1,006-1,019	25-35	Yavaş pre- β	Apo-B100	E,CI,CII,CIII	Vitamin E
LDL	1,019-1,063	18-25	β	Apo-B100		Vitamin E
HDL	1,063-1,210	5-12	α	Apo-AI	AII,AIV,E, CIII	LCAT,CETP paroksonaz
Lp-(a)	1,050-1,120	25	Pre- β	Apo-B100	Apo-(a)	-

[a] Tüm lipoprotein sınıfları, değişen oranlarda fosfolipidler, esterleşmiş ve esterleşmemiş kolesterol ve trigliserid içerirler.

[b] Partikül yoğunluğu, ultra-sentrifügasyon ile belirlenir.

[c] Partikül boyutu, jel elektroforezi kullanılarak ölçülür.

[d] Partikülün agaroz jel elektroforezindeki hareketi, büyüklüğünü ve yüzey elektriksel yükünü yansıtır; LDL'nin pozisyonu β, HDL'nin pozisyonu α olarak adlandırılır.

Lipoproteinlerin genel görevi, çözünmeyen lipidlerin kanda çözünebilir lipid ve protein kompleksleri şeklinde taşınması için bir araç işlevi görmeleridir[92] (tablo 4).

Tablo 4: Lipoproteinlerin içerik yüzdeleri [94].

% ağırlık	CM	VLDL	IDL	LDL	HDL
Total lipid	98-99	90-92	VLDL ile LDL arasındaki değerler	75-80	40-48
TG	80-95	45-65		4-8	2-7
Kolesterol esterler	2-4	15-23		47-51	24-45
Fosfolipidler	7-9	15-21		28-30	42-51
Protein	1-2	6-10		18-22	45-55

Apolipoproteinler LP' lerin yapısı ve bütünlüğü için gerekli olmakla birlikte LP'lerin hücre yüzey reseptörlerine bağlanmasına ve LP metabolizmasında görevli

enzimlerin aktivasyonuna da aracılık ederler. Karaciğer ve barsakta sentezlenen ApoA-I, tüm HDL partiküllerinde bulunurken, ApoA-II HDL' lerin 2/3' ünde bulunur. ApoB CM, VLDL, IDL ve LDL'in ana yapısal proteini olup, her bir LP partikülü Apo B- 48 (CM) veya ApoB- 100 (VLDL, IDL, LDL)' den birini taşır. Apo B- 48 barsakta sentezlenirken, Apo B-100 karaciğerde sentezlenir. ApoE çok sayıda kopya halinde CM, VLDL ve IDL' de bulunur ve Apo- C' lerin her üç serisi gibi TG'den zengin parçacıkların metabolizma ve klirensinde görev alır[60](Tablo 3).

Tablo 5: Majör apolipoproteinler[60].

Apolipoprotein	Kaynak	İlişkili Lipoprotein	İşlevi
Apo A-I	Bağırsak, karaciğer	HDL, CM	HDL' nin yapısal proteini! LCAT' i aktive eder.
Apo A-II	Karaciğer	HDL, CM	HDL' nin yapısal proteini!
Apo A-IV	Bağırsak	HDL, CM	Bilinmiyor
Apo A-V	Karaciğer	VLDL	Bilinmiyor
Apo B-48	Bağırsak	CM	Şilomikronun yapısal proteini!
Apo B-100	Karaciğer	VLDL, IDL, LDL, Lp(a)	VLDL, LDL, IDL ve Lp(a)' nın yapısal proteini! LDL reseptör ligandı!
Apo C-I	Karaciğer	CM, VLDL, HDL	Bilinmiyor
Apo C-II	Karaciğer	CM, VLDL, HDL	LPL'ın kofaktörü!
Apo C-III	Karaciğer	CM, VLDL, HDL	Lipoproteinlerin reseptörlere bağlanmasını inhibe eder.
Apo D	Dalak, beyin, testis, adrenaller	HDL	Bilinmiyor
Apo E	Karaciğer	CM artıkları, IDL, HDL	LDL reseptör ligandı!
Apo H	Karaciğer	CM, VLDL, LDL, HDL	Fosfatidil serine bağlanmada yüksek affiniteli!
Apo J	Karaciğer	HDL	Bilinmiyor
Apo L	Bilinmiyor	HDL	Bilinmiyor
Apo (a)	Karaciğer	Lp(a)	Bilinmiyor

Şilomikronlar: En büyük lipoprotein olarak plazmanın ultrasantrifüjü ile kolaylıkla ayrılabilirler. Ana işlevleri, dışarıdan alınan kolesterol ve trigliseridlerin, metabolize edilecekleri veya depolanacakları dokulara taşınmalarıdır. Şilomikron kalıntıları, karaciğer tarafından plazmadan temizlenir. Şilomikron kalıntılarının damar endotelini zedeleyerek aterojenik oldukları düşünülür. Bu nedenle kandan temizlenmelerinin gecikmesi istenmemektedir. LPL ve apo C-II' nin kalıtımsal

olarak eksikliği, şilomikronların temizlenmelerinin gecikmesine neden olabilir. Bu da hastaların klinik olarak aterogenezle karşımıza çıkmasına neden olur[61].

VLDL: Yapı ve içerik olarak şilomikronlara benzerse de, TG içeriğinin daha az, kolesterol, fosfolipid ve protein içeriğinin daha fazla, sentez yeri ve taşıdıkları TG'in türünün faklı olması ile şilomikron lardan ayrılır. VLDL en çok karaciğerde sentezlenir ve başlıca görevi endojen TG'i taşımaktır. Aşırı karbonhidrat alımına bağlı olarak endojen yağ asitlerinin hepatik sentez hızının ve karaciğere serbest YA akışının fazlalaştığı durumlarda VLDL sentezinde de artış görülür. Lipoliz sonucu VLDL partikülleri daha da küçülür ve "VLDL kalıntıları" ya da "IDL (orta yoğunluklu lipoprotein)" adını alır. Orta (ara) yoğunluklu lipoprotein tanımı VLDL'nin LDL'ye dönüşürken ara ürün olmasından kaynaklanır[62].

IDL: Ailesel hiperkolesterolemide IDL birikiminin görülmesi, onun normalde LDL reseptörlerince temizlendiğini göstermektedir. Bu bağlanmada, IDL yüzeyinde yerleşmiş olan apo E aktif rol oynar.

LDL: İnsanlarda kan kolesterolünün % 60-75'i dolaşımdaki kolesterolün ana kaynağı olan LDL ile taşınır. Plazmada LDL' nin yarılanma ömrü 2-3 gündür.

LDL partikülleri boyut, yoğunluk ve kimyasal kompozisyon bakımından farklılıklar göstermektedir. LDL' yi tip A(büyük: çapları>25.5 nm ve daha az yoğun) ve tip B (küçük: çapları<25.5 nm ve yoğun) olmak üzere başlıca iki sınıfa ayrılmıştır. B fenotipinin artmış kardiyovaskiler riskle ilişkili olduğu bilinmektedir. Oksidasyona daha yatkın olan küçük yoğun LDL, büyük LDL'ye oranla dolaşımdan daha geç temizlenmektedir[63]. LDL' nin 2/3'ü karaciğer tarafından ve LDL reseptörleri ile tanınıp alınırken, 1/3'ü periferik hücreler tarafından alınırlar.. Doymuş yağdan ve kolesterolden zengin bir diyet LDL reseptörü sayısını azaltırken, kan LDL kolesterol düzeylerinin artmasına sebep olmaktadır.

HDL: HDL lipoproteinler içerisinde en heterojen olanıdır, yapısı ile fonksiyonu arasında sıkı bir ilişki bulunmaktadır. Kompozisyon farklılığı şekil, boyut, yoğunluk ve yüzey yük farklılıklarına neden olduğundan heterojeniteden

sorumludur. Ultrasantrifügasyon ile HDL, yoğunluklarına göre HDL_2 ve HDL_3 olarak iki fraksiyona ayrıştırılmaktadır. HDL_2' nin plazmadaki konsantrasyonu ve içerdiği protein, HDL_3'ten daha azdır. Son çalışmalarda HDL'nin daha fazla alt grupları olduğu gösterilmiştir[64].

1.3.3. Lipoprotein(a)

Kare Berg ve arkadaşları tarafından LDL' nin farklı bir çeşidi olarak tanımlanan ve 1987'de yapısı belirlenen Lipoprotein(a) [Lp(a)] son zamanlarda, özellikle kardiyovasküler sistemdeki etkileri de ortaya çıktıktan sonra, yoğun araştırmaların hedefi haline gelmiştir.

Ateroskleroz için güçlü, bağımsız ve genetik bir risk faktörü olarak kabul edilen Lp(a) vücutta iki önemli fonksiyon ile ilişkilendirilmiştir:

1- Lipid transport sistemi,

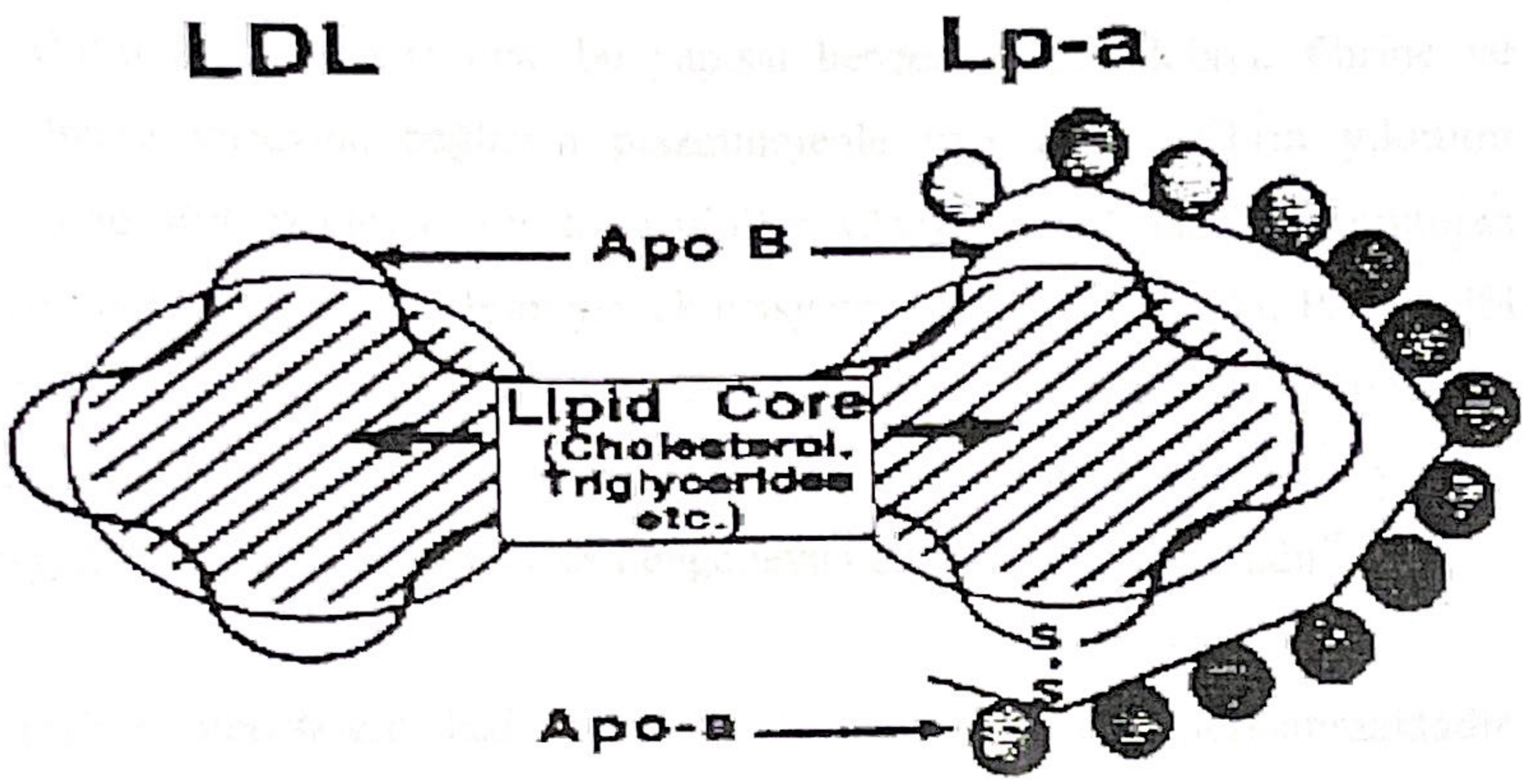
2- Pıhtılaşma sistemi.

İşte bu yüzden, Lp(a)'nın ateroskleroz ve tromboz alanları arasında potansiyel bir köprü kurduğu ve lipid hastalıkları ile koroner arter hastalıkları (KAH) arasındaki anahtar bağlantıyı oluşturduğu düşünülmüş ve aterosklerotik ve trombotik hastalıklarla ilişkisi geniş olarak ele alınmaya başlanmıştır[65].

Lp(a), plazma lipoprotein ailesindeki heterojenitenin en iyi örneklerinden biridir. Agaroz jelde VLDL gibi pre-beta bandında yer alır, hidrate edilmiş dansitesinin 1.063 gr/ml'den yüksek olması dolayısıyla HDL gibi yüksek yoğunluklu lipoproteinler arasında sayılır. Büyüklük ve lipid içeriği açısından LDL' ye benzemekle beraber, LDL'den daha büyüktür daha fazla protein molekülüne sahiptir ve daha yüksek oranda glikozile olmuştur. Lp(a) Apo-B100'e bir disülfid bağıyla bağlanan ve apo-(a) olarak isimlendirilen ayrı bir ek antijene sahip olması nedeniyle diğer lipoproteinlerden ayrılır. Yine plazma konsantrasyonları <0.1 ile >180 nmol/lt gibi geniş bir aralıkta değiştiğinden, diğer lipid risk faktörlerinden plazma konsantrasyonu açısından da ayrılmaktadır.

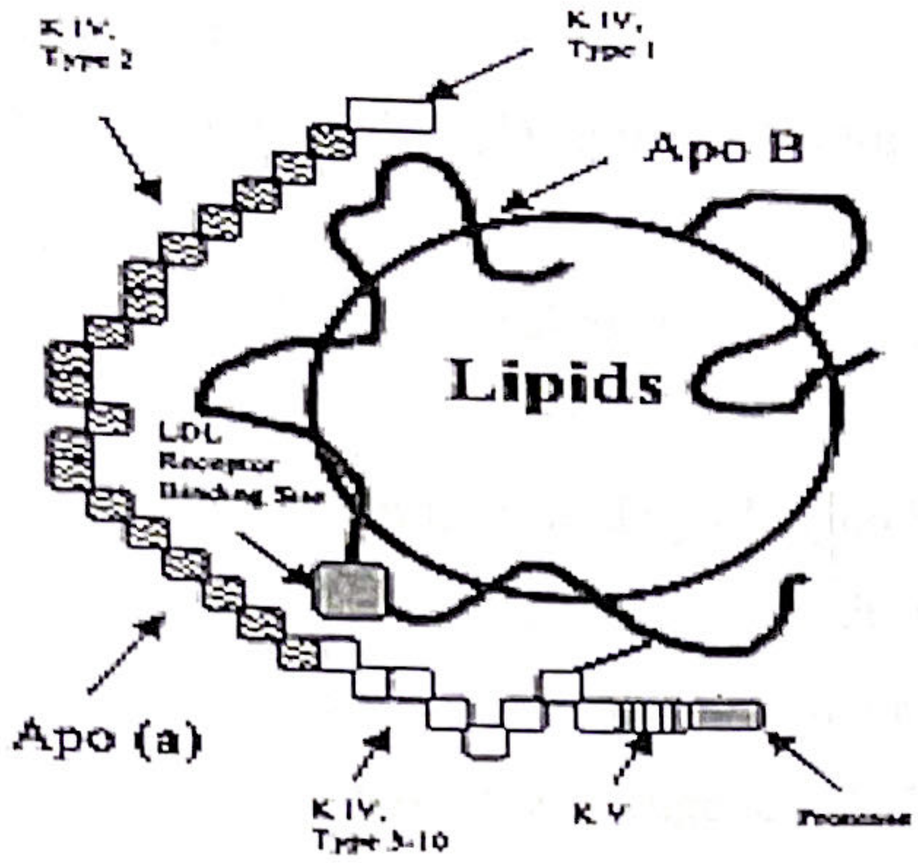
Lp(a)'nın toplam kütlesinin % 40'ını serbest veya esterleşmemiş kolesterol oluştururken, % 17-24'ünü fosfolipidler, % 17-29'unu proteinler, ancak % 9'dan daha az bir kısmını trigliseridler oluşturur. 300- 800 kD kadar olan apo-(a) kütlesinin % 23'ünü, Lp(a)'nın elektronegatif potansiyelinden sorumlu olan O- ve N-glikozidler kaplar.

Lp(a), merkezde LDL, çevrede oldukça polimorfik karakterli, glikoprotein yapıda ve yapısında hiç amfipatik heliks taşımayan apolipoprotein-(a) içermektedir. Aynen LDL'de olduğu gibi, her bir Lp(a) partikülü tek bir molekül apolipoprotein B-100 (apo B-100) içermektedir. Hem apo-B hem de lipid-merkez proaterojeniktir.



Şekil 4: LDL ve Lp-(a) ' nın bileşenleri

Lp(a) birleşiminin ilk olarak, apo-B ile apo-(a) arasındaki, Lizin ve Lizin analoglarıyla etkili biçimde engellenebilen, non-kovalent bağla kurulduğu ve sonra iki apolipoprotein arasındaki di-sülfid bağla güçlendirildiği bilinmektedir . Apo-(a) glikoproteininin, plazminojenle çok çarpıcı bir aminoasit sıralanma homolojisine sahip olduğu ve Lp(a)'nın plazminojen gen süper-ailesinin bir üyesi olduğu[107] bilinmektedir. Plazminojen ve apo-(a) genleri, zincir içi disülfid bağlarla stabilize edilen kıvrımlı yapıları kodlayan dizelere sahiptirler ve bu dizeler 'kringle (K) domain' olarak adlandırılır[66].



Şekil 5: Lp(a)'nın yapısı

Lp(a)'nın plazminojene olan bu yapısal benzerliğinden dolayı, fibrine ve endotelyal hücre yüzeyine bağlanan plazminojenle yarıştığı ve fibrin yıkımını engellediği öne sürülmektedir. Lp-(a), vasküler yüzeylere bağlanan plazminojen aktivatörleri ile de yarışarak plazminojen aktivasyonunu engellediği gibi, PAI-1 gibi plazminojen aktivasyonunun geri dönüşümsüz inhibitörleri ile yarışarak plazminojen aktivasyon süresinin daha da uzamasına yol açabilir. Ancak yüksek konsantrasyonlarda fibrinolitik aktiviteyi engelleyici etkisi ağır basmaktadır[67].

Lp(a)'nın aterosklerozdaki rolü değişik mekanizmalarla açıklanmaktadır. Lp(a)'nın aterojenik ve trombojenik özelliklerinin altında yatan olası mekanizmalar şu şekilde sıralanabilir[68]

1- Plazminojenin yarışmalı inhibisyonu sonucu fibrinolizin engellenmesi: Fibrin ve hücre yüzeyine bağlanmada plazminojenle yarışarak plazminojen aktivasyonunu azaltır.

2- Transforming growth factor-beta (TGF-β) 'yı inhibe eder ve düz kas hücre büyümesi ve gelişimini arttırır.

3- Köpük hücreleri içine girer.

4- Plazminojen aktivatörünün bağlanma noktalarına bağlanır ve endotel hücrelerinden PAI-1 salınımını arttırır.

5- Fibrin, monosit, endotel hücreleri ve çeşitli doku faktörlerine bağlanarak bunları aktive eder.

6- LDL oksidasyonunu arttırır.

7- Endotelyal ICAM–1 (intersellüler adhezyon molekülü–1) ekspresyonunu arttırır.

8- TFPI(Doku faktörü yolu inhibitörü) inaktivasyonuna yol açar.

Apo-(a) plazminojene ciddi anlamda homolog olduğundan, plazminojenle periferal kan damarları ve vasküler endotel hücreleri üzerinde yerleşmiş bulunan reseptörlere bağlanmak için yarışarak, plazmin oluşumunu ve transforme edici (dönüştürücü) büyüme faktörü –β aktivasyonunu engeller[69]. Bu da fibrinolizin gecikmesine ve vasküler düz kas hücresi büyümesinin hızlanmasına yol açar[70]. Aynı zamanda Lp-(a)'nın aortanın aterosklerotik lezyonlarında biriktiği ve köpük hücresi oluşumunu kolaylaştırdığı gösterilmiştir[71].

Apo-(a), kan damarlarına kolayca bağlanmasını sağlayan yapışkan bir yapıya sahiptir. Fibrin/fibrinojenin yanı sıra kollajen, elastin, fibronektin ve glikozaminoglikanlar gibi damar duvarının hücresel ve hücre dışı birçok komponentine ve monosit membran proteinlerine bağlanma yetisindeki Lp(a)'nın, insan gelişimi sırasında esansiyel hale gelen askorbik asitin yerine, hasarlanan damar duvarını tamir etme görevini üstlendiği ileri sürülmektedir. Ancak apo-(a)' nın yapışkanlığı LDL, VLDL ve kalsiyum gibi diğer kan akımı infiltratları için ideal bir kapan işlevi görür. Dolaşımdaki bu maddeler, debrisin üzerine tabakalar halinde yığılarak ateromatöz kitlenin daha da büyümesine yol açar. Plak biriktikçe, daralma alanına daha fazla Lp(a) oturur. Lp-(a) damar duvarının hücre dışı matriksinde, duvardan kolayca ayrılabilecek değişime uğramamış ayrı lipoprotein partikülleri halinde birikir. Bu bulgu damar duvarındaki Lp(a) birikiminin geri dönüşümlü olduğu görüşünü destekler.

Bu lipid moleküllerinin arter duvarına nasıl yapıştığı sorusuna verilen cevap Nobel ödülüne layık görülmüş ve lipoprotein üzerinde yerleşmiş Lizin (ve Prolin) Bağlayıcı Alanlar (Lysine Bindind Sites-LBS) terimi literatüre girmiştir. Lp(a) veya kolesterolü bağlayan alanlar, damar duvarı zedelendiğinde kanla arasındaki bariyer ortadan kalkan kollajenin Lizin veya Prolin aminoasitleridir. Lp(a)'nın lizine

bağlanmasında dominant rolü, apo-(a) kringle IV-10'un lizin bağlayıcı alanlarından özellikle Trp72'nin oynadığı ortaya çıkmıştır.

Apo-(a)'nın kringle IV tip 5-8 domaininin kendine has bir hücre yüzeyine bağlanıcı özelliği olup, yapısında doğal olarak bu domaini taşıyan apo-(a) fragmanlarının insanlarda aterojenik olduğu düşünülmektedir[72].

Lp(a) partikülünün koroner arter hastalığında ilk evrelerden biri olan lipid oksidasyonuna ileri derecede yatkın olduğu ve makrofajlarca fagosite edilerek aterosklerotik plağın gelişimini hızlandırdığı bilinmektedir[116]. Her ne kadar aterojenik olsa da, Lp-(a)'ya damarsal lezyonların ve doku hasarının tamirinde, yara iyileşmesinin sağlanması ve hızlandırılmasında etkili, evrimsel bir avantaj olarak bakılabilir. C. Pauling ve M. Rath'e Nobel ödülü kazandıran klasik "birleşik teori"ye göre, insanlardaki tıkayıcı kardiyovasküler hastalıklar kronik askorbat (vitamin C) eksikliğinden kaynaklanan dejeneratif bir sonuçtur ve Lp(a)'nın ekstrasellüler alanda fazla miktarda birikimi aslında güçlü biyolojik savunma mekanizmalarından biridir[73]. Lp(a)'nın büyüme faktörü benzeri özellikleri, damarsal hasarın tamirine ve lipoproteince taşınan çok miktardaki kolesterolün de yardımıyla hücre rejenerasyonuna neden olur. Lp(a)'nın bir akut faz reaktanı olarak davrandığı düşünülmektedir.İşte bu yüzden, Lp(a) düzeylerinin akut miyokard infarktüsü sırasında, gebelikte, son dönem böbrek yetersizliğinde ve onkolojik hastalarda yükselebileceği de akılda tutulmalıdır.

Metabolik çalışmalar Lp(a)' nın apo-(B) içeren diğer lipoproteinlerin bir ürünü olmadığını, ayrı olgun bir lipoprotein olarak karaciğerden salgılandığını göstermiştir. Her ne kadar son yapılan araştırmalarda adrenal bezler, akciğer, hipofiz, beyin ve testis gibi dokularda apo-(a) transkriptleri saptanmış olsa da, dolaşımdaki apo-(a) başlıca daha düşük moleküler ağırlıklı bir prekürsör olarak karaciğerde sentezlenip olgun forma dönüştürüldükten sonra kan akımına salınır. Dolaşımdaki LDL ile apo-(a), hücre dışı alanda birleşerek Lp(a) oluştururlar.

Yapılan çok sayıda çalışmada normal kontrol gruplarında ortalama Lp(a) düzeylerinin 5-20 mg/dl aralığında olduğu gösterilmiştir. Lp(a) plazma düzeylerinin, büyük ölçüde apo-(a) geni ile belirlendiği ve kalıtsal bir geçiş olduğu

düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar apo-(a)'nın, 6. kromozomun Mendelian dominant olarak kalıtıldığını göstermiştir, yani Lp(a) seviyeleri yüksek olan ebeveynlerin çocukları % 50 ihtimalle yüksek Lp(a) seviyelerine sahip olacaktır[74].

Lp(a) konsantrasyonunun neredeyse % 90'ı genetik regülasyon altındadır[74]. Bu genetik düzenlemeye rağmen, bazı metabolik anormallikler plazma Lp(a) düzeylerini etkiler. Hipotiroidi, akromegali, tiroglitazon kullanımı ve inflamasyon Lp(a) düzeylerini arttırırken, hipertiroidi, karaciğer hastalığı ve aşırı alkol alımı Lp(a) düzeylerini azaltmaktadır. Yine aynı şekilde, özellikle proteinürik olan diyabetik nefropati, nefrotik sendrom, böbrek yetmezliği, böbrek nakli ve diyaliz hastalarının, özellikle de sürekli ayaktan periton diyalizi tedavisi gören hastaların[75] Lp(a) seviyelerinin kontrollerden daha yüksek olduğu bilinmektedir[76-77]. Renal hastalıklarda hem diyabetik hem de diyabetik olmayanlarda Lp(a) düzeyleri proteinüri ile doğru olarak artmaktadır[78].

Plazma Lp(a) seviyeleri apo-(a)'nın boyut heterojenitesinden ciddi düzeyde etkilendiğinden, apo-(a)'nın boyut değişikliklerinin özellikle erkeklerde kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi olabileceğine dair çalışmalar yapılmıştır[79]İ İzoforma veya allele özel seviyelerin kullanımının Lp(a)'nın risk faktörü olarak değerlendirilmesinde özellikle erkeklerde daha tanımlayıcı olabileceği öne sürülmüştür [80].

Plazmadaki Lp(a) konsantrasyonu yaşla birlikte hafifçe artar ve ırklara göre değişir. Örneğin siyah ırkta Lp(a) konsantrasyonu, beyaz ırka göre daha yüksektir[81]. Lp(a) düzeyi diğer lipoproteinlerden farklı olarak sigara kullanımı, diyet, kilo, yaş ve cinsiyetten daha az etkilenir. Menopoz sonrası değerler yüksek olmasına karşın, yaş ve cinsiyetle kesin bir ilişki gösterilememiştir. WHO-MONİCA projesinde hem kadın hem de erkeklerde yaşla zayıf bir korelasyon bildirilmiştir[82]. Lp(a) seviyeleri ile LDL, HDL ve total kolesterol seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Ancak kardiyovasküler riski değerlendirmede Lp-(a) ve LDL kolesterolü karşılaştırırken dikkat edilmesi gereken bir nokta da, LDL konsantrasyonları ölçümlerinde sadece kolesterol seviyeleri belirtilirken, Lp(a)

seviyesi ölçümlerinde tüm partikülün konsantrasyonunun yani hem lipid hem de protein içeriğinin hesaba katılmakta olduğudur.

Diyetteki yağ miktarının apo(a) m-RNA düzeylerini arttırdığı yönünde de bulgular mevcuttur[83]. Lp(a), insan plazmasında, lizin sefaroza bağlanma yeteneklerine göre gruplandırılmış dört farklı alt grup halinde bulunur: Lp(a)Lys-, Lp(a)Lys+1, Lp(a)Lys+2, Lp(a)Lys+3. Kardiyovasküler hastalık risk faktörü olarak Lp(a)'nın patojenitesi, lizin bağlayıcı bölgenin aktivitesine bağlı olabilir ki bu aktivite Lp(a)'ya fibrinolizi engelleme yetisi verir. Yapılan çalışmalar, Lp(a)Lys+, Lp(a)Lys+2 ve Lp(a)Lys+3' ün aterotrombotik özelliğe sahip olduğunu göstermiştir[84]. Yine aynı çalışmada bakır iyonunun, Lp(a)'nın lizin bağlayıcı bölgesinin aktivitesini arttırıp, aterotromboza eğilimi arttıracak şekilde kimyasal modifikasyona yol açtığı ortaya çıkmıştır[84].

1.4. TİROİD HORMONLARININ LİPOPROTEİN METABOLİZMASINA ETKİSİ

Klinik ve subklinik hipotiroidizm; genellikle serum LDL düzeyinin yüksek ancak HDL'nin normal yada yüksek seyrettiği hiperkolesterolemi ile ilişkilidir[85-86]. Buna rağmen hipertiroidizm (klinik ve subklinik) serum LDL ve HDL kolesterol düzeyinde total bir düşüklüğe neden olur[85-86].

Lipid profilindeki bu değişiklikler, tiroid hormonlarının lipoprotein metabolizmasındaki anahtar enzimler üzerine etkisiyle açıklanabilir. Tiroid hormonu özellikle, kolesterol biyosentezinin ilk basamağında rol alan 3-hidroksi-3-metilglutaril-coenzim-A (HMG-CoA) redüktaz enzimini indükleyerek HMG-CoA'yı mevalonata çevirir[87]. Bu nedenle intrasellüler kolesterol konsantrasyonu hipetiroidizmde artarken hipotiroidizmde azalır. Aynı zamanda tiroid hormonu LDL reseptör aktivatörüdür. LDL reseptör geni T_3'ün LDL reseptör gen ekspresyonunun upregulasyonuna neden olan tiroid hormon responsiv element (TRE)'i içerir[87]. Tiroid hormonu aynı zamanda, kolesterol esterleri HDL_2'den VLDL ve trigliseride taşıyan kolesterol ester transfer protein (CETP) enzimini de stimule eder[88]. Sonunda

tiroid hormonu, trigliseridden zengin lipoproteini katabolize eden lipoprotein lipaz (LPL)'ı ve HDL_2'yi HDL_3'e hidroliz eden hepatik lipaz (HL)'yi stimule eder[88].

Hipotiroid hastalarda HMG-CoA reduktaz aktivitesi azalmasına rağmen serum LDL ve IDL kolesterol düzeyleri artmasından dolayı total kolesterol düzeyleri artar [86-88]. Hipotiroidi hastalarında, LDL reseptör aktivitesinin azalması sonucu reseptör aracılı LDL ve IDL katabolizmasının azaldığı gözlenmiştir[90]. Hipertriglisemi, bu populasyonda daha az rastlanan VLDL ve açlık şilomikron düzeyinin artmasıyla ilgilidir[90]. Bu değişiklikler trigliseridden zengin lipoprotein klirensinin azalmasıyla sonuçlanan LPL aktivitesinin azalmasına bağlanabilir. Tip III hiperlipoproteneminin β-VLDL patiküllerine benzediğinden hipotiroidizm de VLDL ve IDL patikülleri kolesterolden ve apolipoprotein E'den zengindir[91].

Hipotiroid hastalarda sıklıkla HDL_2 moleküllerinin artmasına bağlı HDL seviyeleri artar[92]. CETP aktivitesinin artması kolesterol esterlerinin HDL'den VLDL transferi ile sonuçlanır bundan dolayı HDL kolesterol seviyesi artar. Bunun yanında HL aktivitesinin artması HDL partiküllerinin katabolizmasının azalmasına neden olur[93]. Kardiyovasküler risk faktürüyle ilgili olan Lp(a) seviyeleri de hipotiroid hastalarda yükselir[94-95].

Yukarıda açıklanan lipid metabolizmasına bağlı anormallikler, aterosklerotik koroner arter hastalıklarına predispozan olabilirler[96].

Bunun yanında hipotiroidizm şu sebeplerden dolayı ateroskleroza neden olabilir;

a) Tiroid fonksiyonunun azalması sadece LDL partikül sayısını arttırmaz aynı zamanda LDL oksidasyonuna öncü olur. T_4, 3 adet spesifik apoprotein (apo) B içerir ve LDL oksidasyonunu invitro inhibe eder.

b) Tiroid yetmezliğin plazma homosistein düzeyinini artışıyla ilgilidir ve bunun kardiyovasküler sistemle zıt etkiye sahip olduğu bilinir[97,98].

c) Hipotiroidizm, sempatik ve adrenal aktivasyon ve aortik rijiditeyi arttırarak arteriyel hipertansiyon (özellikle diyastolik) artışıyla güçlü ilişkilidir[99].

d) Tiroid hormon yetersizliği hiperkoagülabiliteyi indükler[100]. Klinik hipotiroidizm ve CAD arasındaki ilişki otopsi çalışmalarında gösterilememiştir[96].

L-tiroksinle tedavi lipid metabolizmasına bağlı yukarıda açıklanan anomalileri anlamlı derecede düzeltir ve önceki düşük biliyer kolesterol atılımını arttırır[101].

Yakın meta analiz çalışmalarında T4 tedavisinden sonra ortalama LDL kolesterol düzeylerinin sırayla -7,9 mg /dl ve -10 mg /dl azalmıştır. Tedavi öncesi daha yüksek kolesterol sahip ve önceden suboptimal T4 alan hipotiroid bireylerde bu düşüş daha fazla olmuştur[101]. Serum HDL kolesterol düzeyleri tiroid hormon tedavisinden sonra düşmeye meyillidir ancak bu tutarlı bulunmamıştır. Aynı zamanda serum Lp(a) düzeyleride ötiroidizmle düşmeye meyillidir[93-95]. Hipotiroid hastalarda genelde serum lipoprotein düzey değişikliği serbest tiroksin fT4 değişikliği ile koreledir [102].

2. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Sağlık Bakanlığı İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi yerel etik kurulu tarafından onanmış olup hastalardan ayrıca bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Çalışma; Haziran 2009 - Mart 2010 tarihleri arasında Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi , Endokrinoloji ve Genel Dahiliye polikliniklerine başvuran Hashimoto tiroiditi tanısı konulan 18 yaş üstü 150 denekte ve Genel dahiliye polikliniklerine tıbbi check-up a gelen,geçmişte hastalığı bulunmayan,fizik muayenesi normal ve rutin biokimya tahlillerinde herhangi bir patolojiye rastlanmamış 50 denekte gerçekleştirildi.

A-Çalışmaya alınma kriterleri:

- 18 yaş üstünde erkek veya kadın

- Anti TPO düzeyi 34 IU/ml nin üzerinde olup Hashimoto tiroiditi tanısı konan ve ;

TSH düzeyi 4,2 uIU/mL'nin üzerinde , fT4 düzeyleri 0,93 ng/mL'nin, fT3 düzeyleri 2,5 ng/mL'nin altında hastalar klinik hipotiroidi,

fT3:2,5-4,3 ng/mL arasında normal,fT4:0,93-1,7 ng/mL arasında normal ve TSH düzeyleri 4,2 uIU/mL'nin üzerinde olan hastalar subklinik hipotiroidi,

fT3,fT4,TSH düzeyleri normal olan hastalar ötiroid Hashimoto tiroiditli hasta grubu olarak

fT3,fT4,TSH,T.KOL,LDL,Trigliserid değerleri normal olup, Dahiliye polikliniklerinde yapılan fizik muayene ve rutin biokimya tetkikleri ile normal olduğu saptanmış hastalar kontrol grubu olarak çalışmaya alınmıştır.

B-Çalışmaya alınmama kriterleri:

-Diabetes Mellitus

-Hepatik ve renal fonksiyonlarında bozukluk saptanması

-Malignensisi olduğu bilinen hastalar

-Hamile olan veya halen emzirenler

-Batında asit veya kitlesi olanlar

-Alkol ve ilaç bağımlılığı

-Akromegali

-Sekonder dislipidemiye neden olabilecek durumları (oral kontraseptif/hormon replasman tedavisi, glukokortikoid ve bağımlılık düzeyinde alkol kullanımı gibi) taşıyan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmaya alınan olguların ayrıntılı öyküsü alındı, fizik muayeneleri yapıldı, yaş, cinsiyet, hastalık ve izlem süreleri, sigara ve alkol alışkanlıkları, kullandıkları ilaçlar, özgeçmişleri, soygeçmişte kardiyovasküler hastalık ve tiroid hastalıkları ile ilgili verileri kayıt edildi.

Çalışmaya alınma kriterlerine uyan ve çalışmaya katılmaya onay veren toplam 200 kişiden kan alındı. Biokimya parametreleri için, kuru düz tüpe alınan kan örnekleri pıhtılaşma süresi beklendikten sonra 3000 devir/dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. -20 derece buzdolabında saklanarak çalışma sonunda tek seferde lipoprotein(a) düzeyine bakıldı.

Lipoprotein (a) düzeyleri Özel Gelişim Laboratuvarı'nda CRONY marka JOOLY 100 model spektrofotometri cihazı ile türbidimetrik yöntemle ölçüldü. Kullanılan kit SPINREACT marka olup içerisindeki R1 reaktifi glisinbuffer içermektedir. R2 içerisinde Latex Lp(a) reaktifi olup Latex Lp(a) reaktifi içeren

monoklonal fare antikorları bulunmaktadır. Kalibrasyon için 100 mg/dl Lp(a) içeren kalibratör kullanıldı. 5 noktalı kalibrasyon eğrisi elde edilerek, sonuçlar bu eğri üzerinden değerlendirilmiştir. Sonuçlar mg/dl olarak verildi. Lipoprotein(a) için referans aralıkları 0-30 mg/dl olarak alındı.

Çalışmada hastaların bütün verileri çalışma formuna kaydedildi (EK-1). Çalışma Helsinki deklerasyonuna uygun olarak düzenlendi ve etik kurul onayı (tarih: 02.06.2009, karar no: 57/DH8) alındı. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar tarafından bilgilendirilmiş hasta olur formu okunup, çalışmayı kabul ettiğine dair yazılı onayları alındı (EK-2).

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Tukey HDS testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman's rho test kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

3.BULGULAR

Çalışma Haziran 2009-Mart 2010 tarihleri arasında 176'sı (%88) kadın ve 24'ü (%12) erkek olmak üzere dört grupta toplam 200 olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların yaşları 18 ile 77 arasında değişmekte olup, ortalama yaşları 40.74±12.51'dir.

Tablo 6: Demografik Özelliklere Göre Grupların Değerlendirilmesi

	Subklinik Hipotiroidi	**Klinik Hipotiroidi**	**Ötiroid Hashimato**	**Kontrol**	*p*
	Ort±SS	**Ort±SS**	**Ort±SS**	**Ort±SS**	
Yaş	41,60±12,63	41,88±12,35	42,78±12,14	36,72±12,40	*0,066*
Cinsiyet	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	*p*
Kadın	45 (%92)	45 (%90)	46 (%92)	39 (%78)	*0,092*
Erkek	4 (%8)	5 (%10)	4 (%8)	11 (%22)	

Olguların yaş ortalamalarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Gruplardaki olguların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

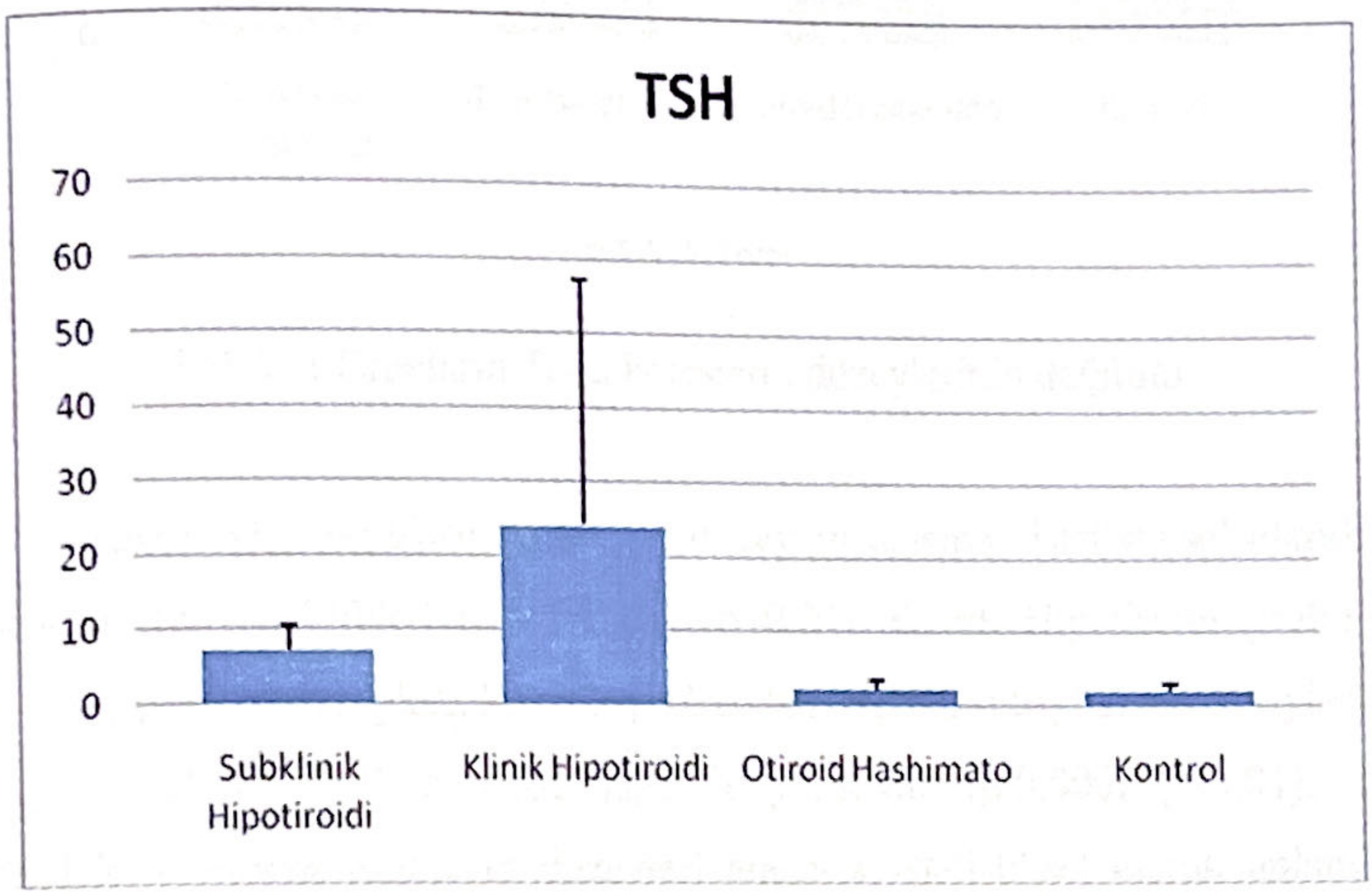
Tablo 7: Biyokimyasal ölçümlerin gruplara göre değerlendirilmesi

	Subklinik Hipotiroidi	Klinik Hipotiroidi	Ötiroid Hashimato	Kontrol	*P*
	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	
TSH	7,21±3,37 (6,00)	24,20±32,99 (8,38)	2,30±1,13 (2,39)	1,98±1,10 (1,67)	*0,001*
T.kolesterol	208,82±53,63	224,42±42,97	204,00±41,94	171,00±19,04	*0,001*
Trigliserid	122,62±79,67	132,54±47,19	120,06±60,67	93,74±35,94	*0,008*
HDL	56,34±12,07	57,30±14,08	57,22±11,24	54,68±10,96	*0,682*
LDL	133,04±42,00	143,92±32,86	128,40±30,93	106,84±15,17	*0,001*
Lp(a)	31,62±26,50 (17,25)	36,38±32,02 (21,40)	28,73±23,11 (17,65)	19,63±10,52 (18,85)	*0,273*
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	
***Lp(a) grup**					
Normal	32 (%64)	28 (%56)	35 (%70)	45 (%90)	*0,002*
Anormal	18 (%36)	22 (%44)	15 (%30)	5 (%10)	

Tablo 8: Biyokimyasal ölçümlerin Post Hoc değerlendirilme sonuçları

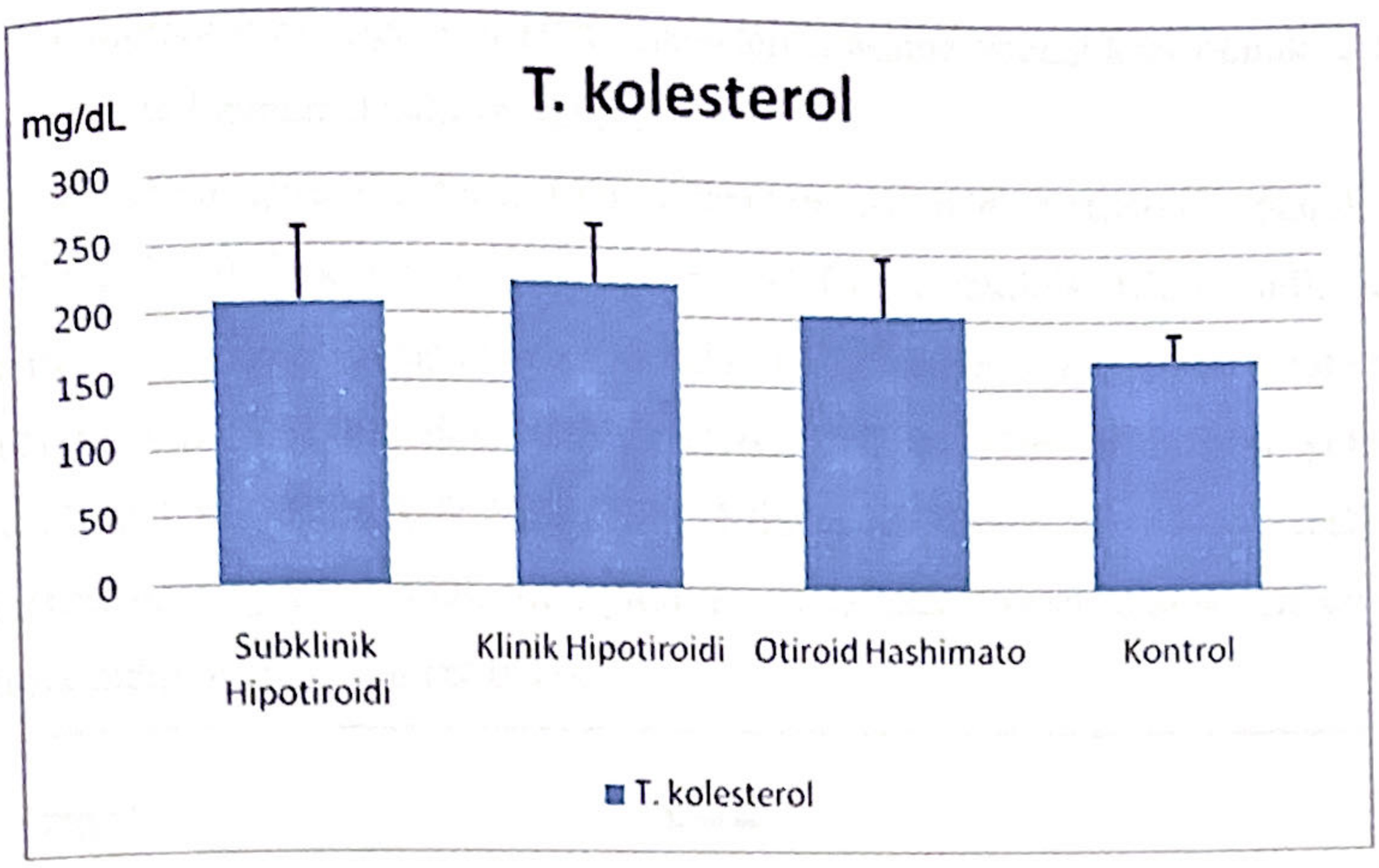
		TSH	T.kolesterol	Trigliserit	HDL	LDL
Subklinik	**Klinik**	**0,001**	0,238	0,829	0,979	0,324
	Otiroid	0,451	0,937	0,996	0,984	0,885
	Kontrol	0,395	**0,001**	0,066	0,903	**0,001**
Klinik	**Subklinik**	**0,001**	0,238	0,829	0,979	0,324
	Otiroid	**0,001**	0,068	0,707	1,000	0,074
	Kontrol	**0,001**	**0,001**	0,006	0,703	**0,001**
Otiroid	**Subklinik**	0,451	0,937	0,996	0,984	0,885
	Klinik	**0,001**	0,068	0,707	1,000	0,074
	Kontrol	1,000	**0,001**	0,111	0,723	**0,005**
Kontrol	**Subklinik**	0,395	**0,001**	0,066	0,903	**0,001**
	Klinik	**0,001**	**0,001**	**0,006**	0,703	**0,001**
	Otiroid	1,000	**0,001**	0,111	0,723	**0,005**

Gruplara göre olguların TSH düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.01$). Klinik Hipotiroidi grubundaki olguların TSH düzeyleri, diğer gruplardaki olguların TSH düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p:0.001$; $p<0.01$). Subklinik Hipotiroidi, Ötiroid Hashimato ve Kontrol gruplarındaki olguların TSH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).



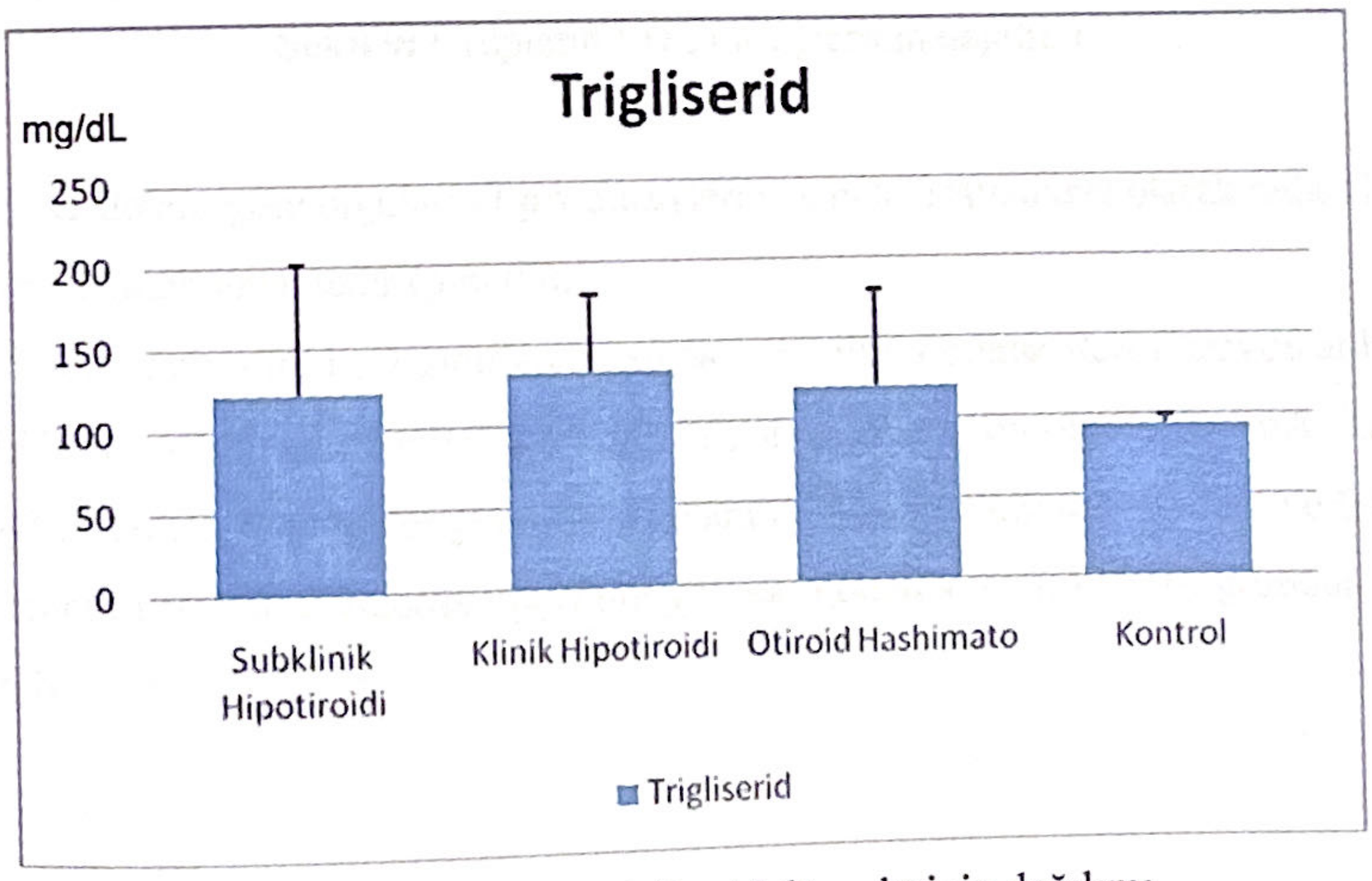
Şekil 6: Grupların TSH Düzeylerinin Dağılımı

Gruplara göre olguların total kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.01$). Subklinik Hipotiroidi, Klinik Hipotiroidi ve Ötiroid Hashimato gruplarındaki olguların total kolesterol düzeyleri Kontrol grubundaki olguların total kolesterol düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p:0.001$; $p<0.01$). Subklinik Hipotiroidi, Klinik Hipotiroidi ve Otiroid Hashimato gruplarındaki olguların total kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).



Şekil 7: Grupların Total kolesterol düzeylerinin dağılımı

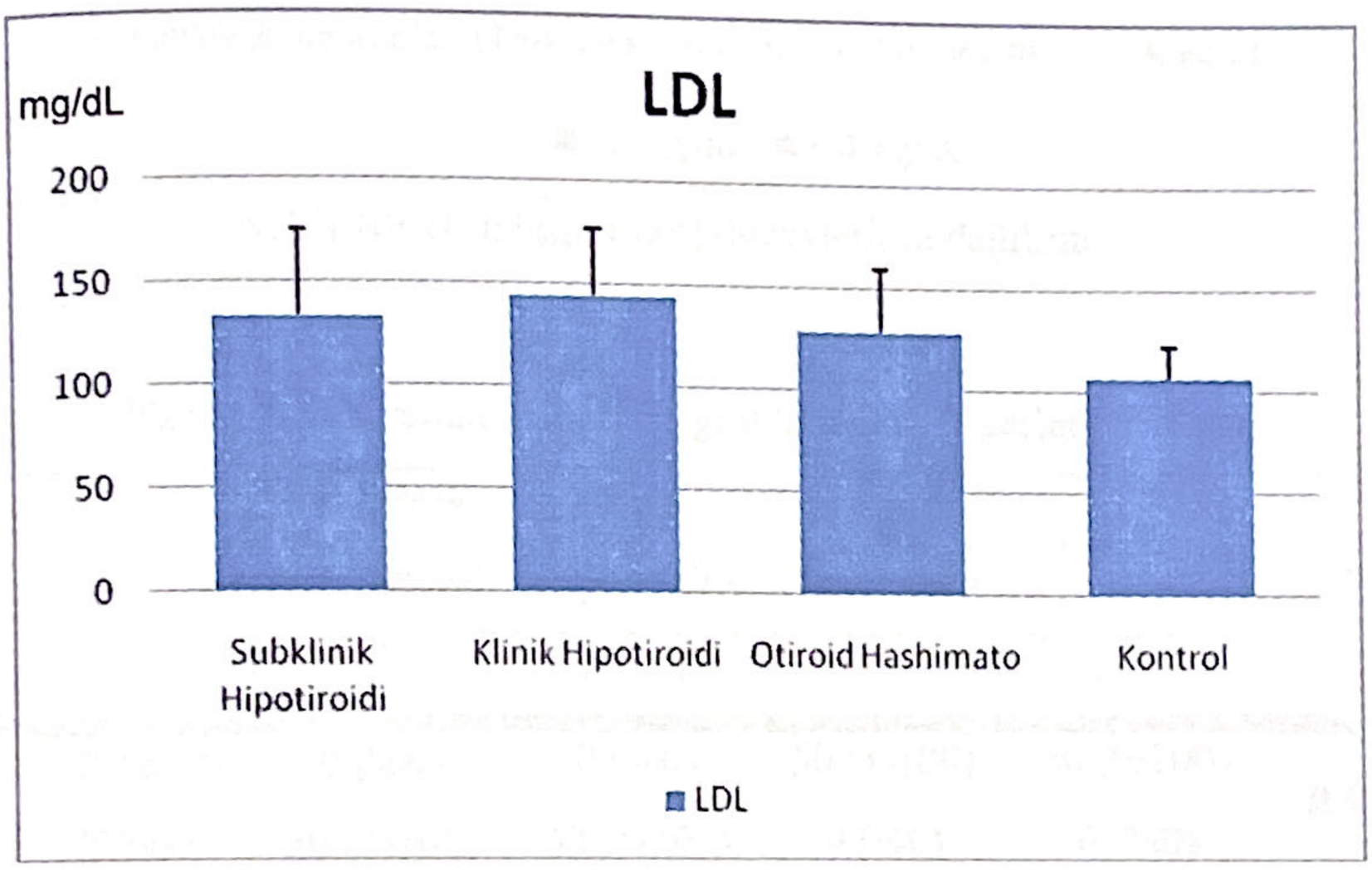
Gruplara göre olguların trigliserid düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.01$). Klinik Hipotiroidi grubundaki olguların trigliserid düzeyleri, Kontrol grubundaki olguların trigliserid düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p:0.006$; $p<0.01$). Diğer gruplardaki olguların trigliserid düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).



Şekil 8: Grupların Trigliserid düzeylerinin dağılımı

Gruplara göre olguların HDL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

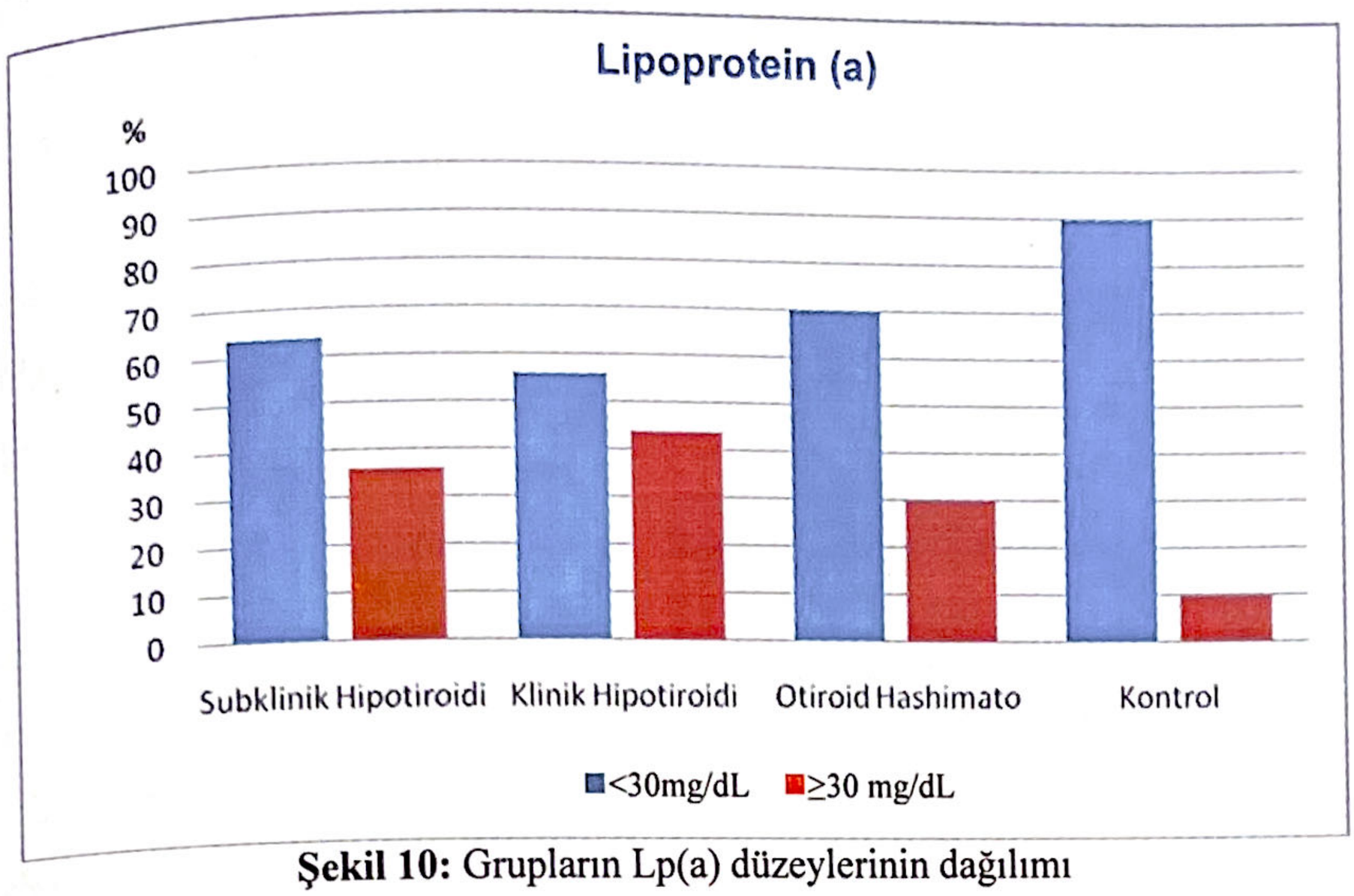
Gruplara göre olguların LDL düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.01$). Subklinik Hipotiroidi, Klinik Hipotiroidi ve Otiroid gruplarındaki olguların LDL düzeyleri, Kontrol grubundaki olguların LDL düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p:0.001$; $p<0.01$). Subklinik Hipotiroidi, Klinik Hipotiroidi ve Ötiroid Hashimato gruplarındaki olguların LDL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).



Şekil 9: Grupların LDL düzeylerinin dağılımı

Gruplara göre olguların LpA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Gruplara göre LpA sınıfları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.01$); Klinik Hipotiroidi görülen olgularda LpA düzeyi 30 ve üzeri olma oranı diğer gruplardan anlamlı yüksektir. Klinik,subklinik ve ötiroid Hashimoto tiroiditli olgularda Lp(a)'nın yüksek bulunma oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksektir.



Şekil 10: Grupların Lp(a) düzeylerinin dağılımı

Tablo 9: Laboratuar testlerinin gruplara göre değerlendirilmesi

		Subklinik Hipotiroidi	Klinik Hipotiroidi	Ötiroid Hashimato	Kontrol	*P*
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
TSH	**Normal**	0 (%0)	0 (%0)	50 (%100)	50 (%100)	***0,001***
	Yüksek	50 (%100)	50 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	
T. Kol	**Normal**	22 (%44)	13 (%26)	28 (%56)	49 (%98)	***0,001***
	Yüksek	28 (%56)	37 (%74)	22 (%44)	1 (%2)	
TG	**Normal**	40 (%80)	35 (%70)	38 (%76)	48 (%96)	***0,008***
	Yüksek	10 (%20)	15 (%30)	12 (%24)	2 (%4)	
HDL	**Normal**	25 (%50)	24 (%48)	19 (%38)	27 (%54)	*0,426*
	Yüksek	25 (%50)	26 (%52)	31 (%62)	23 (%46)	
LDL	**Normal**	23 (%46)	16 (%32)	32 (%64)	49 (%98)	***0,001***
	Yüksek	27 (%54)	34 (%68)	18 (%36)	1 (%2)	

Gruplara göre Total kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,01$). Kontrol grubunda total kolesterol düzeyi normal

olan olguların oranı Ötiroid Hashimato, Subklinik Hipotiroidi ve Klinik Hipotiroidi gruplarından yüksektir.

Gruplara göre Trigliserit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,01$); Kontrol grubunda trigliserit düzeyi normal olan olguların oranı Otiroid Hashimato, Subklinik Hipotiroidi ve Klinik Hipotiroidi gruplarından yüksektir.

Gruplara göre HDL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,01$).

Gruplara göre LDL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,01$); Kontrol grubunda LDL düzeyi normal olan olguların oranı Ötiroid Hashimato, Subklinik Hipotiroidi ve Klinik Hipotiroidi gruplarından yüksektir.

Tablo 10: Gruplarda TSH düzeyine ilişkin korelasyonlar

		TSH	
		r	*p*
Subklinik Hipotiroidi	**LDL**	0,100	*0,488*
	Lp(a)	-0,112	*0,439*
	T. kolesterol	0,085	*0,557*
Klinik Hipotiroidi	**LDL**	0,080	*0,587*
	Lp(a)	0,117	*0,419*
	T. kolesterol	0,135	*0,350*
Otiroid Hashimato	**LDL**	-0,226	*0,114*
	Lp(a)	-0,281	***0,048***
	T. kolesterol	-0,211	*0,141*
Kontrol	**LDL**	0,164	*0,256*
	Lp(a)	-0,002	*0,990*
	T. kolesterol	0,237	*0,097*

Subklinik Hipotiroidi grubundaki olguların TSH düzeyleri ile LDL, LpA ve Total kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Klinik Hipotiroidi grubundaki olguların TSH düzeyleri ile LDL, LpA ve Total kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

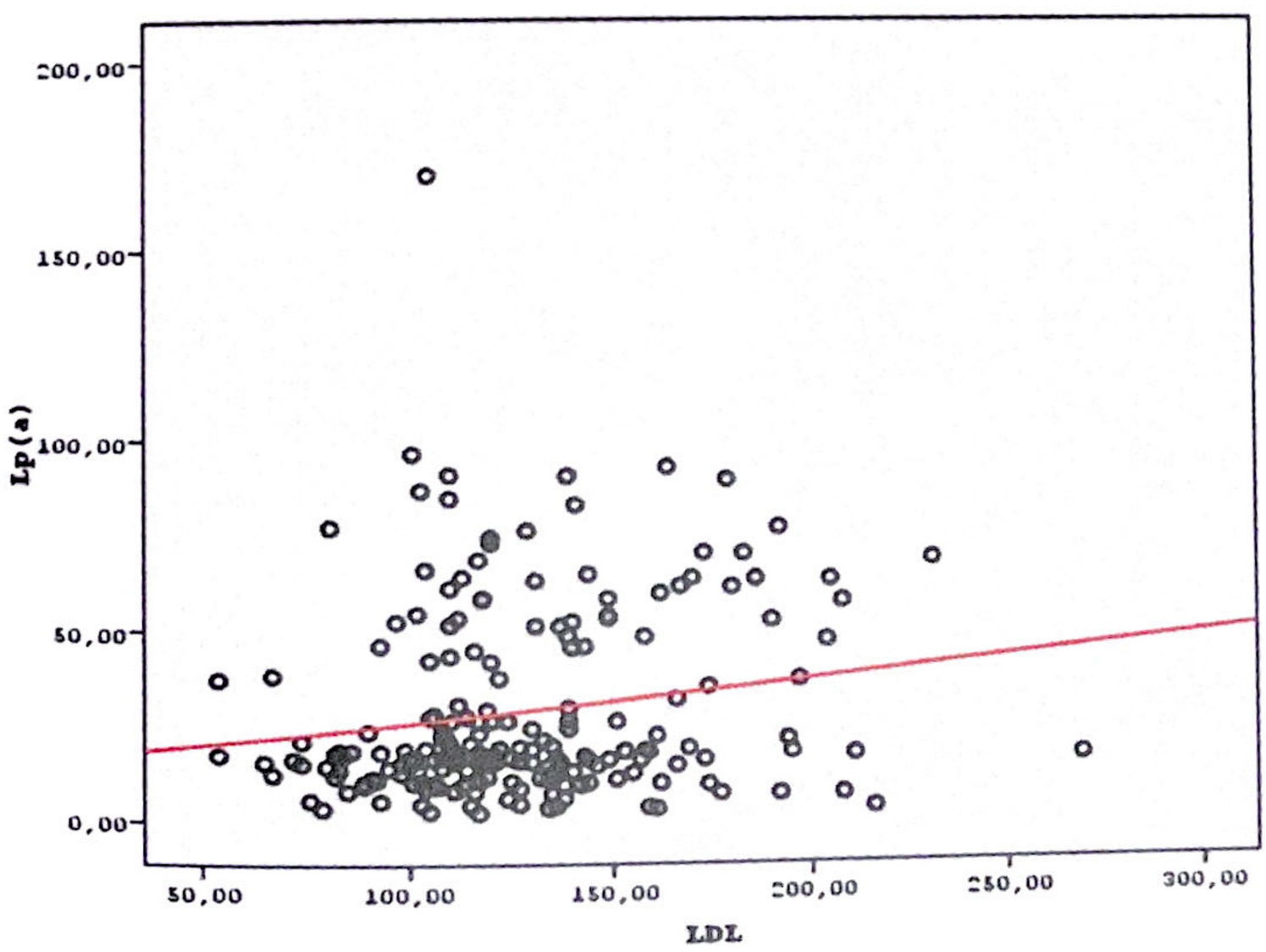
Ötiroid Hashimato grubundaki olguların TSH düzeyleri ile LDL ve Total kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmazken ($p>0.05$); TSH düzeyi ile LpA düzeyi arasında negatif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$).

Kontrol grubundaki olguların TSH düzeyleri ile LDL, LpA ve Total kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 11: Lp(a) ve LDL arasındaki korelasyon

		Lp (a)
LDL	**r**	0,152
	p	***0,032***

Lp (a) düzeyleri ile LDL düzeyleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$; $r=0,152$).



Şekil 11: Lp(a) ve LDL arasındaki korelasyon

4.TARTIŞMA

Dislipideminin, çağımızın hastalığı kabul edilen aterosklerozdaki rolü yadsınamayacak bir gerçektir. Yapılan deneysel klinik çalışmalarla, majör lipid fraksiyonlarının aterosklerotik lezyonun gelişimine yaptığı katkı açıkça ortaya konmuş olduğundan, çalışmalar artık yeni lipid fraksiyonları ve diğer minör risk faktörleri üzerinde yoğunlaştırılmıştır.

Lp(a) ve ateroskleroz ilişkisi birçok çalışmaya konu olmuş ve birçok olgu-kontrol çalışmasında miyokard infarktüsü ve koroner arter hastalığından ölüm için risk oluşturduğu gösterilmiştir[105].

Otoimmun bir tiroit hastalığı olan Hashimoto tiroiditli hastaların, ileride kardiyovasküler hastalıkla karşılaşma ihtimali yüksek vakalar olduğu ve bu kişilerin Lp(a) düzeylerinin yüksek olabileceği varsayımından yola çıkarak planlanan bu çalışmada; klinik, subklinik ve ötiroid Hashimoto tiroiditli hastalarda, Lipoprotein(a) düzeylerini ölçerek bu hastalıkların ve ötiroid Hashimoto tiroiditli hastalarda otoimmünitenin kendisinin aterosklerotik kalp ve damar hastalıkları için risk oluşturup oluşturmadığı ve TSH düzeyleri ile olan ilişkisini araştırdık.

Çalışma sonucunda gruplara göre Lp(a) sınıfları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulundu($p<0.01$). Klinik Hipotiroidi görülen olgularda Lp(a) düzeyi diğer gruplardan anlamlı yüksekti. Klinik, subklinik ve ötiroid Hashimoto tiroiditli olgularda Lp(a) düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti.

1997de İtalya'da Helga Lotz ve ark'nın Klinik Hashimoto Tiroiditli hastalar üzerinde yaptıkları araştırmada, Lp(a) düzeyi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur[103]. 1993 'te Bruin ve ark, 19 klinik hipotiroidili ,27 hipertiroidili hasta grubunu, ötiroid ve normal populasyonla karşılaştırılmış, hipotiroidili hastaların Lp(a) düzeyi yüksek, hipertiroidi grubunun Lp(a) düzeyi normal

bulunmuştur[94].Yine 1993 'te 32 klinik hipotiroidili ve 30 klinik hipertiroidili hasta grubu üzerinde yapılan bir çalışmada hipotiroidi grubunda, Lp(a) seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ve L-tiroksin tedavisi sonrası Lp(a) düzeylerinde %10 'luk bir düşüş gözlenmiştir[104]. Bu veriler bize tiroid hormonlarının, Lp(a) sentezi üzerinde doğrudan etkisi olduğu fikrini vermektedir. Bizim çalışmamızda da klinik hipotiroidi grubundaki Lp (a) düzeyleri bu çalışmalar ile koreleydi ve hasta sayımız (n=50) diğer çalışmalardaki hasta sayısından daha yüksekti[94,103,104].

Çalışmada Lp(a)'nın yanı sıra, diğer lipid parametreler de değerlendirildi. Klinik Hashimotolu hasta grubunda Total kolesterol, LDL ve trigliserid düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

Daha önce çok sayıda yapılan çalışmada lipid parametreleri klinik hipotiroidi grubunda kontrol grubuna kıyasla yüksekti[94,104,106].Bu açıdan bizim çalışmamız da diğer çalışmaların sonuçları ile tutarlıdır.

Klinik hipotiroidizm, aterosklerotik koroner arter hastalığının gelişmesini tetikleyebilen lipit metabolizma bozuklukları ile ilişkilidir[94].Otopsi çalışmalarında bu iki koşulu birbirine bağlayan veriler bulunmuş olsa da, klinik hipotiroidizm ile koroner arter hastalığı arasında kesin bir ilişkinin bulunduğu doğrulanmamıştır[94]. T4 ve T3 normal seviyelerini korurken TSH seviyelerinin yükselmesi ile ilişkili klinik durum olarak tanımlanan subklinik hipotiroidizm, yaşlı nüfuslarda ve özellikle kadınlarda daha yüksek yüzdeler ile %1.4-7.8 seviyesinde görülen ve klinik hipotiroidizme oranla daha sık karşılaşılan bir bozukluktur[8]. Bazı çalışmalar, tiroit fonksiyonundaki bu temel değişimi koroner arter hastalığı riskinin artmasıyla ilişkilendirmiştir[95]. Riskin artmasına ilişkin en iyi açıklama, görülen lipit bozukluklardır.Fakat farklı çalışmalar, hem subklinik hipotiroidizm 'deki lipit değişimlerinin derecesi hem de L-tiroksin ikame tedavisinin etkisi bakımından çelişkili sonuçlar göstermiştir.

Subklinik hipotiroidi ile serum lipit seviyeleri arasındaki ilişkiyi açıklamadaki zorluğun bir kısmı, konuya değinen çalışma boyutlarının ve çalışma tasarımlarının farklılığından kaynaklanmaktadır.

Bazı kesitsel çalışmalar, serum kolesterol seviyelerinin, hafif tiroit bozukluğuna sahip bireylerde, ötiroit bireylere oranla çok daha yüksek olduğunu öne sürmektedir[107-110]. Başka kesitsel çalışmalar ise farkların istatistiksel önem taşımadığını göstermektedir[111-112]. Bununla birlikte, hiperkolesterolemik bireyler üzerinde gerçekleştirilen başka kesitsel çalışmalarda, normokolesterolemik kontrol gruplarına oranla hafif veya klinik tiroit bozukluğuna daha çok rastlanıldığı bildirilmektedir[113-114]. Serum kolesterol konsantrasyonun yükselmesi ile aterosklerotik vasküler bozukluk arasında güçlü bir ilişki bulunduğu için, hafif tiroit bozukluğunun T4 ile tedavisinin lipit profilleri iyileştirme potansiyeline sahip olup olmadığının anlaşılması önemlidir[115].

Çok sayıda çalışmada kontrol gruplrıyla karşılaştırıldığında subklinik hipotiroidide Total kolesterol ve LDL ve LP(a)seviyelerinin yükseldiği görülmektedir[108,110,116,117].Ancak bu gözlemi doğrulamayan çalışmalar da mevcuttur[111,118].

Bizim çalışmamızda da subklinik hipotiroidi grubunda Lp(a), LDL ve total kolesterol değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Trigliserid düzeyi kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı fark gözlenmedi. Bu bakımdan çalışmada subklinik hashimotolu gönüllüler sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında daha aterojenik bir lipid profili göstermişlerdir.

Lp(a) nın tiroid hormonları etkisiyle yükselebileceği çeşitli mekanizmalarla açıklanmıştır ancak çalışmamızda tiroid hormonları normal olan ötiroid gruptada da tiroid hormonundan bağımsız, otoimmünitenin kendisinin Lp(a) düzeyinde ve diğer lipid parametrelerde yükselmeye sebep olup olmadığı araştırıldı.

Otoimmün süreçlerde; inflamasyonun, plak oluşumunda ve agregasyonunda önemli rolü olduğu gösterilmiştir[119]. Vaka kontrollerinde ve önemli temel çalışmalarda; serum lipid, apolipoprotein ve immun otoimmun markırlar arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir[120]. Tip I diyabet ve romatoid artrit gibi inflamasyon ve immun süreçlerde de Lp(a) düzeyinin arttığı gösterilmiştir[121].

Anjiyografik olarak koroner arter hastası olduğu kanıtlanmış erkeklerde Lp(a) artışının, HLA DR13a ve HLA DR17 çeşidiyle ile ilişkili interlökin 6 artışıyla ve IgG, IgA artışının görüldüğü klamidya pnömonisi ile ilişkili olduğu bulunmuştur[122]. 1997 de İtalya'da Helga Lotz ve Giovanni B Salabe'nin yaptıkları çalışmada 59-67 yaşları arasında 21 postmenapozal , normolipidemik otoimmun tiroiditli hasta ve 48 postmenapozal, tiroid otoimmünitesi olmayan hasta karşılaştırılmış ve otoimmün tiroiditli grupta istatistiksel olarak anlamlı Lp(a) yüksekliği saptanmıştır[103]. Bununla birlikte 1999 'da Yunanistan da yapılan bir çalışmada 31-52 arasında tiroid otoimmüniteli 22 denek ve tiroid otoimmünitesi olmayan 64 denek üzerinde yapılan bir çalışmada her iki grup arasında serum Lp(a) düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır[123].

Bizim çalışmamızda ise tiroid otoimmünitesi olan tiroid hormonları normal grubun Lp(a) değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti.Bu durum bize tiroid hormonlarından bağımsız otoimmünitenin kendisinin kardiovasküler olaylar için risk teşkil ettiğini düşündürmektedir.

TSH düzeyleri artıkça Lipoprotein (a) düzeyi de artarmı? sorusuna cevap aranan bu çalışmada, TSH düzeyleri ile Lp(a) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak ötiroid grupta TSH düzeyi ile Lp(a) düzeyi arasında negatif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$) Başka çalışmalarda böyle bir sonuç gözlenmemiştir. Çalışmamızın total ötiroid gönüllü sayısının 50 ile sınırlı olması dolayısıyla daha fazla hasta grubu ile yapılan başka çalışmalara ihtiyaç vardır bu da çalışmamızın kısıtlayıcı yanlarından biridir.

İkincisi çalışmada kullanılan Lp(a) ölçüm metodu, total Lp(a) kitlesini ölçmekte olup apo(a) boyut heterojenitesini saptayamamaktadır. Çalışma kiti, ateroskleroz açısından daha riskli olduğu bilinen küçük boyutlu apo(a)'nın oranını saptayamadığından, Lp(a)'nın risk faktörü olarak değerlendirilemeyeceği sonucu çıkmış olabilir. İzoforma veya allele özel seviyelerin kullanımının Lp-(a)'nın risk faktörü olarak değerlendirilmesinde özellikle erkeklerde daha tanımlayıcı olabileceği bilinmektedir[124,125].

Yüksek Lp(a) düzeyleri , yüksek LDL kolesterol ile birlikte olduğunda özellikle risk taşımaktadır. Çalışmada Lp (a) düzeyleri ile LDL düzeyleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$ r:).Bu da Hashimoto tiroiditli hastaların koroner arter hastalıkları için daha fazla risk taşıdığını bize düşündürmektedir.

Serum Lp(a) düzeyi ile ciddi kardiyovasküler olaylar arasında bir ilişki olduğunu savunan birçok güvenilir çalışma bulunmakla birlikte, yükselmiş Lp(a) düzeyinin tedavisinin ileride oluşacak kardiyovasküler olayları azalttığına dair geçerli veri olmaması nedeniyle, Lp(a) ölçümünün klinikte kullanımının günümüz şartlarında etraflıca sorgulanması gerektiği de bir gerçektir. Ancak ATP-III kılavuzu temel alındığında, Lp(a) KVH için gittikçe önem kazanan lipid risk faktörlerinden biridir[126].

Gottingen çalışmasında serum LDL düzeyi yüksek olan hastalarda Lp(a) düzeyi ile KAH arasında ilişki saptanmıştır[127]. PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster Study) çalışması, Lp(a)'nın koroner olaylar için risk faktörü olduğunu doğrulamış, "4S"[128], "Quebec Cardiovascular Study"[129] ve "NHLBI Family Heart Study"[130] sonuçları ise Lp(a) yüksekliğinin başka risk faktörlerine de sahip erkeklerde koroner riski arttırdığını, risk yükü az bireylerde Lp(a)'nın ek katkısı olmadığını göstermiştir.

"FATS(the Familial Atherosclerosis Treatment Study)" çalışmasında, bazal Lp(a) düzeyinin aterosklerotik olaylar için güçlü bir ön görücü olduğu ancak tedavi grubunda LDL düzeyi 100 mg/dl'nin altına indirildiğinde Lp(a)'nın ön görücü değerini kaybettiği görülmüştür[131]. Daha yakın zamanda yapılan "PRIME(the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction)" çalışmasında, KAH öyküsü olmayan, 50-59 yaşları arasındaki 9133 Fransız ve kuzey İrlandalı erkekten oluşan prospektif kohortta Lp(a)'nın KAH risk faktörü değeri incelenmiştir[132]. Artmış Lp(a) seviyeleri, miyokard infarktüsü ve angina pektoris riskini arttırmış, bu etki özellikle yüksek LDL kolesterollü erkeklerde ön planda göze çarpmıştır.

Son olarak Haziran 2010 da alınan Avrupa Ateroskleroz derneği konsensus kararına göre , orta ve ileri derecede kardiyovasküler hastalık riski olan hastalarda Lp(a) düzeylerindeki artışın takip edilmesi gerektiğini ve bu düzeylerin 50 mg/dL'nin aşağısında indirilebilmesi için niasin (nikotinik asit) kullanılması önerilmiştir[133]. Risk grubunda olan hastaların LDL kolesterol düzeylerinin indirilmesinden sonraki ilk önceliğin Lp(a) düzeylerinin 50 mg/dL'nin aşağısına indirilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Yaşam tarzının Lp(a) üzerine çok fazla bir etkisi gösterilmemiştir. Avrupa Ateroskleroz Derneği günde alınacak olan 1-3 gram niasin'in Lp(a) düzeylerini azaltmak için en iyi tedavi olduğu yönünde görüş bildirmiştir.

Lp(a) düzeylerinin düşürülmesinin bu tarz bir koruyucu etkisi ile ilgili henüz randomize kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır. 2009 yılında Dr Pia R Kamstrup'un, Lp(a)'nın myokard enfaktüsü için bir risk faktörü olduğunu gösteren genetik çalışmaları bulunmaktadır[134]. En son 2010 Haziran ayındaki yayınlanan bir çalışmada , hastalara niasin tedavisi uygulandığında aterojenik lipid profillerinde (HDL, LDL, Lp(a), trigliseritler ve LDL-partikül hacmi/yoğunluğu) gerileme kaydedildiği gösterilmiştir[135].

Hipotiroidi artmış aterosklerozun görüldüğü bir hastalıktır. Bu hastalıktaki artmış aterosklerozun en önemli nedenlerinden birisinin de dislipidemi olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda hipotiroidinin en önemli sebebi olan Hashimoto tiroiditinde hastaların lipid değerleri ve bunlar içinde aterojenik yapısı son dönemde daha da önem kazanmış olan Lp(a) düzeylerinin arttığı görüldü. Hashimoto tiroiditli hastalarda henüz klinik hipotiroidi bile gelişmeden artan Lp(a) düzeylerinin niacin tedavisi ile düşürülmesinin ateroskleroz gelişme riskini azaltabilmesi mümkün görülmektedir. Ancak bu konuyla ilgili daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

5. SONUÇ

Hashimoto tiroiditi olan hastalarda Lp(a) değerlerini ölçmek ve bu değerlerle tiroid hormonları arasındaki etkileşimi araştırmak olarak amaçlanan bu çalışmada;

Klinik, subklinik ve ötiroid Hashimoto tiroiditli olguların Lp(a) düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (p:0,002; p<0,01). Klinik, subklinik ve ötiroid Hashimato gruplarındaki olguların total kolesterol ve LDL düzeyleri kontrol grubundaki olguların total kolesterol ve LDL düzeylerinden anlamlı yüksekti (p:0.001; p<0.01). Klinik Hipotiroidi grubundaki olguların trigliserid düzeyleri, kontrol grubundaki olguların trigliserid düzeylerinden anlamlı yüksekti(p:0.006; p<0.01). Gruplara göre olguların HDL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı (p>0.05). Klinik ve subklinik hipotiroidi grubundaki olguların TSH düzeyleri ile LDL, Lp(a) ve Total kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamakta iken (p>0.05), ötiroid grupta negatif yönde anlamlı bir ilişki bulunmakta idi (p:0,048; p<0.05). Lp (a) düzeyleri ile LDL düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki bulunmaktaydı (p<0,05 ; r=0,152).

Mevcut araştırmanın sonucu göstermiştir ki; klinik, subklinik ve ötiroid Hashimoto tiroiditinde Lp(a), Total kolesterol, LDL yükselmektedir. Ancak çalışmanın vaka sayısı 200 ile sınırlı olması dolayısıyla sonuçlarımızın daha geniş populasyonlarda izoforma hassas yöntemlerle çalışılacak daha fazla sayıda çalışma ile teyit edilmesi gerçeği göz ardı edilmemelidir.

6. KAYNAKLAR

1. Türk halkında kalp kökenli ölümler. Türkiye Kalp Raporu. Yenilik Basımevi;2000:11-15.

2. Bostom AG, Gagnon DR, Cupples LA, et al. A prospectif investigation of elevated lipoprotein(a) detected by electrophoresis and cardiovascular disease in woman: The Framingham Heart Study. Circulation 1994;90:16-88.

3. Bostom Ag, Cupples LA, Jenner JL, et al. Elevated plazma lipoprotein(a) and coronary heart disease in men aged 55 years old and younger: A prospective study JAMA 1996;276:544-48.

4. Schaefer EJ, Laman- Fava S-Jemen JL, et al. Lipoprotein(a) levels and risk of coronary heart disease in men: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial JAMA 1994; 271:91-9.

5. Nguyen TT, Ellefson RD, Hodge DO ve ark. Predictive value of electrophoretically detected Lipoprotein (a) for coronary heart disease and cerebrovascular disease in a community-based cohort of 9936 men and woman. Circulation 1997;96:1390-99.

6. Wold NJ, Law M, Watt H, et al. Apolipoproteins and ischaemic heart disease: Implications for screening. Lancet 1994;343:75-7.

7. Laurberg P, Anderson S, Bulow pedrson I, et al. Hypothyroidism in the elderly: pathophysiology, diagnosis and treatment. Drugs Aging 2005; 22: 23-38.

8. Erdoğan Gürbüz. Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. In:Uzunalimoğlu Alim(eds),Hipotiroidi(2nd ed) MN Medikal &Nobel basım yayın Ankara 2005,pp. 215-8.

9. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G,et al. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. Recent Progress in Hormone Research 2004;59:31-50.

10. Hak AE, Pols HAP, Visser TJ, et al. Subclinical hypothyroidism is an indepedent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly woman: Rotterdam Study. Ann Intern Med 2000;132:270-78.

11. Wanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: A twenty-year follow up the Whickam Survey. Clinical Endokrinology 1995; 43:55-69.

12. Monzani F, Caraccio N, Kozakawa A, et al. Effect of Levothyroxine Replacement on Lipid Profile and Intima-Media Thickness in Subclinical Hypothyroidism: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. The Journal of Endocrinology&Metabolism 1989;5: 2009-2106.

13. Skandalakis JE, Skandalakis P.N, Skandalakis L.J. Anatomy of the thyroid gland. Skandalakis JE (eds). Surgical Anatomy and Technique(1st ed) New York: Springer –Verlag; 1995. 31-44.

14. Henry JF ,Clark O.H, Duh Q.Y. Surgical anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands and recurrent and external laryngeal nerves. Textbook of endocrine surgery. 4th ed. Philadelphia: W.B.Saunders; 1997. 8-14.

15. Masters PA, Simons RJ. Clinical use of sensitive assays of thyroid stimulating hormone. J Gen Intern Med 1996;11:115-27.

16. İlicin G, Unal S, Biberoğlu K, ve ark. Süleymanlar G(eds), İç Hastalıkları cilt 2 (2nd ed) Ankara Günes Kitabevi 2005 S:2217-19.

17. Jameson JL, Weetman AP. Tiroid bezi hastalıkları. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, LongoDL, Jameson JL, editors. Ceviri editoru: Sağlıker Y. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (15. Ed). Nobel Matbaacılık, İstanbul 2004, S.2060-75.

18. Falk SA. Thyroid disease. New York, Raven Pres 1990; 27:35-46.

19. Singer PA. Clinical approach to thyroid function testing. In: Falk SA, ed. Thyroid disease: endocrinology, surgery, nuclear medicine, and radiotherapy. New York: Lippincot-Raven, 1998.

20. Kologlu S. Tiroid genel görüşler, Endokrinoloji, Ed. Kologlu S, Medikal Network. Ankara 1996;137-57.

21. Poliklinika Vizim, Beograd. Anemia in hypothyroidism. Med Pregl 1999; 52:136-40.

22. Galliford TM, Murphy E, Williams AJ. Effect of thyroid hormone status on bone metabolism: a primary role for thyroid stimulating hormone or thyroid hormone? Minerva Endocrinol 2005;30:237-46.

23. Kukolja K, Dvorscak D, Beer Z. Intestinal pseudoobstruction in hypothyroidism. Lijec Vjesn 1990;112:165-7.

24. Fazio S, Palmieri AE, Lombardi G. Effect of thyroid hormone on the cardiovascular system. Recent Progress in Hormone Reseach 2004;59:31-50.

25. Hashimoto H: Zur Kenntnis der lymphomatous Veranderung der Schilddrüse (struma lymphomatosa). Arch Klin Chir 1912; 97: 217-18.

26. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. N Engl J Med 1996;335:99-107.

27. Jacobson DL, Gange S J, Rose N, et al. Clin Immunol Immunopathol. 1997;84:223-243.

28. Baker Jr: JR Autoimmune endocrine disease. JAMA 1997;278:1931–37.

29. Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. Endocrinol Metab Clin North Am. 1997;26:189–218.

30. Amino N, Tada H. Autoimmune Thyroid Disease/Thyroiditis. In: Endocrinology Edited by DeGroot LJ. WB Saunders co. 1995;726-41.

31. Davies TF, Amino N. A new classification for human autoimmun thyroid disease. Thyroid 1993;3:331-33.

32. Chistiakov DA. Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis. J Autoimmune Dis 2005;2:1-3.

33. Rose NR, Bonita R, Burek CL. Iodine: an environmental trigger of thyroiditis. Autoimmun Rev. 2002;1:97–103.

34. Tomer Y, Davies TF. Infection, thyroid disease and autoimmunity. Endocrine Rev. 1993;14:107–120.

35. Kakizaki S, Takagi H, Murakami M, et al. HLA antigens in patients with interferon-alpha-induced autoimmune thyroid disorders in chronic hepatitis C. J Hepatol. 1999;30:794–800.

36. Imaizumi M, Pritsker A, Kita M, et al. Pregnancy and murine thyroiditis: thyroglobulin immunization leads to fetal loss in specific allogeneic pregnancies. Endocrinology. 2001;142:823–29.

37. Rasooly L, Rose NR, Saboori AM, et al. Iodine is essential for human T cell recognition of human thyroglobulin. Autoimmunity. 1998;27:213–19.

38. Pederson IB, Knudsen N, Jorgenson T, et al. Thyroid peroxidase and thyroglobulin autoantibodies in a large survey of populations with mild and moderate iodine deficiency. Clinical Endocrinology 2003;58:36-42.

39. Bretz JD, Baker JR. Apoptosis and autoimmune thyroid disease: following a trail to thyroid destruction? Clin Endocrinol 2001;55:1-11.

40. Hoekmank K, von Blomberg- van Der Flier BM, Wagstaff J,et al. Reversible thyroid dysfunction during treatment with GM-CSF. Lancet 1991;338:541-2.

41. Tomer Y, Davies TF. Infection. Thyroid disease and autoimmunity. Endocr Rev 1993; 14:107-20.

42. Volpe R. A perspective on human autoimmun thyroid disease; is there an abnormality of the target cell which predisposes to the disorder? Autoimmunity 1992;13:3-9.

43. Tandon N, Metcalfe RA, Barnett D,et al. Expression of the costimulatory molecule B7/BB1 in autoimmune thyroid disease. QJ Med 1994;87:231-36.

44. Rebuffat SA, Nguyen B, Robert B, Castex F, Peraldi-Roux S. Antithyroperoxidase antibodies-dependent cytotoxicity in autoimmune thyroid disease. J Clin Endocrinol Metab. 2007 ; 11:13-27.

45. Chardes T, Chapal N, Bresson D,et al. The human anti-thyroid peroxidase autoantibody repertoire in Graves' and Hashimoto's autoimmune thyroid diseases. Immunogenetics. 2002;54:141–57.

46. Giordano C, Stassi G, De Maria R,et al. Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. Science. 1997;275:960-3.

47. Salmoso C, Bagnasco M, Pesce G, et al. Regulation of apoptosis in endocrine autoimmunity; insights from Hashimoto's thyroiditis and Grave's disease. Annals of the New York Academy of Sciences 2002; 966:496-501.

48. Katz SM, Vickery AL Jr. The fibrous variant of Hashimoto's thyroiditis. Hum Pathol. 1974;2:161-70.

49. Ohye H, Fukata S, Hirokawa M. Malignant lymphoma of the thyroid. Nippon Rinsho. 2007;11:2092-8.

50. Matsuzaka F, Miyauchi A, Katayama S. Clinical aspect of primary thyroid lymphoma: diagnosis and treatment based on our experience of 119 cases. Thyroid 1993;13:93-99.

51. DeGroot L, Jameson L, Burger H, et al. Pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis Endocrinology. 4 th. ed. U.S.A 2001;2:1471-80.

52. Hueston WJ. Treatment of hypothyoidism. Am Fam Physician 2001;64:1717-24.

53. Yarman S, Mudun A, Alagol F, et al. Scintigraphic varieties in Hashimoto's thyroiditis and comparison with ultrasonography. Nucl Med Commun 1997;18:951-6.

54. Mazziotti G, Sorvillo F, Iorio S, et al. Grey-scale analysis allows a quantitative evaluation of thyroid echogenicity in the patients with Hashimoto's thyroiditis. Clin Endocrinol 2003;59:223-29.

55. Padberg S, Heller K, Usadel KH, et al. One-year prophylactic treatment of euthyroid Hashimoto's thyroiditis patients with levothyroxine: Is there a benefit? Thyroid 2001; 11:249-55.

56. Mahley RW. Biochemistry and physiology of lipid and lipoprotein metabolism.In:KL Becker(eds) Principles and practise of endocrinology and metabolism. JB Lippincott Company, Philadelphia 1991. Pp. 1219- 1229.

57. D John Bettergide: LIPIDS: Current Perspective. (1nd ed), Martin Dunitz Ltd, London, 1996, pp. 1-20.

58. Schaefer EJ, Levy RE. Pathogenesis and management of lipoprotein disorders. N Eng J Med. 1985;312:1300-10.

59. Mahley RW. Aterogenezisin hücresel ve moleküler biyolojisi, kolesterol taşınması ve lipoprotein metabolizması. In: O. Gökdemir, K.E.Palaoğlu(eds), Merck & Co, New Jersey 1993, pp. 33-57.

60. Kasper D.L. Harrison's Principles of İnternal Medicine. In: Rader D, Hobbs H(eds). Disorders of lipoprotein metabolism.(16nd ed), McGraw-Hill Company,2005. pp: 2286-8.

61. Braunwald E. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine: The pathogenesis of atherosclerosis, dyslipidemia and other risk factors for coronary artery disease and acute myocardial infarction. 5nd ed, Philadelphia: WB Saunders Company, 1997;1105-1291.

62. Packard CJ, Munro A, Lorimer AR, Gotto AM, Shepherd J. Metabolism of apolipoprotein B in large triglyceride-rich very low density lipoproteins of normal and hypertriglyceridemic subjects. J Clin Invest 1984;4:2178-92.

63. Rainwater DL, Martin LJ, Comuzzie AG. Genetic control of coordinated changes in HDL and LDL size phenotypes. Clin Exp Med 2001;1:121-25.

64. Hamiton RL, Williams MC, Fielding CJ, Havel RJ. Discoidal bilayer structure of nascent high density lipoproteins from perfused rat liver. J Clin Invest 1976;105:111-26.

65. Dahlen GH. Lp-(a) lipoprotein in cardiovascular disease. Atherosclerosis 1994;105: 111-26.

66. Ernst A, Helmhold M, Brunner C,et al. Identification of two functionally distinct lysine-binding sites in kringle 37 and in kringles 32–36 of human apolipoprotein(a). J Biol Chem 1995;270:6227-34.

67. Edelberg JM; Pizzo SV. Lipoprotein (a) in the regulation of fibrinolysis. J Atheroscler Thromb 1995;2:5-7.

68. Stein JH, Rosenson RS. Lipoprotein Lp(a) excess and coronary heart disease. Arch Intern Med 1997;157:1170-76.

69. Grainger DJ, Kemp PR, Liu AC, Lawn RM, Metcalfe JC. Activation of transforming growth factor-ß is inhibited in transgenic apolipoprotein(a) mice. Nature 1994;370:460-62.

70. Grainger DJ, Kirschenlohr HL, Metcalfe JC, et al. Proliferation of human smooth muscle cells promoted by lipoprotein (a). Science 1993;260:1655-58.

71. Nielsen LB, Stender S, Jauhiainen M, et al. Preferential influx and decreased fractional loss of lipoprotein (a) in atherosclerotic compared with non lesioned rabbit aorta. J Clin Invest 1996;98:568-71.

72. Cecilia M. Devlin; Sung-Joon Lee; George Kuriakose et al. An Apolipoprotein(a) Peptide Delays Chylomicron Remnant Clearance and Increases Plasma Remnant Lipoproteins and Atherosclerosis In Vivo Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 2005;25:1704-10.

73. Rath M, Niendorf A, Reblin T,et al. Detection and quantification of lipoprotein(a) in the arterial wall of 107 coronary bypass patients. Arteriosclerosis 1989;9:579-92.

74. Boerwinkle E, Leffert CC, Lin J,et al. Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein(a) concentrations. J Clin Invest 1992;90:52-60.

75. Misra M, Seed M, Reavaly D,et al. The effects of renal replacement therapy on lipoprotein-(a). Atherosclerosis 1994;109:277-79.

76. Cressman MD, Heyka RJ, Paganini EP, et al. Lipoprotein(a) is an independent risk factor for cardiovascular disease in hemodialysis patients. Circulation 1992;86:475-82.

77. Wanner C, Rader D, Bartens W, et al. Elevated plasma lipoprotein(a) in patients with the nephrotic syndrome. Ann Intern Med 1993;119:263-69.

78. Thomas ME, Freestone E, Varghese J, Persaud W. Lipo(a) in patients with proteinuria. Nephrol Dial Transplant 1993;7:597-601.

79. Holmer SR, Hengstenberg C, Kraft HG,et al. Association of polymorphisms of the apolipoprotein(a) gene with lipoprotein(a) levels and myocardial infarction. Circulation. 2003;107:696–701.

80. Paultre F, Pearson TA, Weil HFC,et al. High levels of lipoprotein(a) carrying a small apolipoprotein(a) isoform is associated with coronary artery disease in both African American and Caucasian men. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:2619–24.

81. Moliterne DJ, Leffert CC, Lange RA et al. Plasma Lipoprotein(a) is not a risk factor for atherosclerosis in blacks. Circulation 1992;86:1337-40.

82. Slunga L, Asplund K, Jhonson O, Dahlen GH. Lipoprotein(a) in a randomly selected 25-64 year old population: The Northen Sweden Monica Study. J Clin Epidemiol 1993;46:617-24.

83. White AL, Lanford RE. Biosynthesis and metabolism of lipoprotein(a). Curr Opin Lipidol 1995;6:75-80.

84. Kadkhodaei-Elyaderani M., Faezi Zadeh Z. An in vitro study of effect of copper ion on subspecies of lipoprotein(a) in human serum. FEBS Journal 2005;272:1-5.

85. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway C. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med 2000;160:526-34.

86. O'Brien T, Dinneen SF, O'Brien PC, Palumbo PJ. Hyperlipidemia in patients with primary and secondary hypothyroidism. Mayo Clin Endocrinol 1990;68:860-66.

87. Bakker O, Hudig F, Meijssen S, Wiersinga WM. Effects of triiodothyronine and amiodarone on the promoter of the human LDL receptor gene. Biochem Biophys Res Commun 1998;240: 517-21.

88. Lagrost L. Regulation of cholesteryl ester transfer protein (CETP) activity: Review of in vitro and in vivo studies. Biochem Biophys Acta 1994;1215:209-36.

89. Thompson GR, Soutar AK, Spengel FA, Jadhav A, Gavigan S, Myant NB. Defects of the receptor-mediated low density lipoprotein metabolism in homozygous familiar hypercholesterolaemia and hypothyroidism in vivo. Proc Natl Acad Sci USA1981;78:2591-95.

90. Abrams JJ, Grundy SM. Cholesterol metabolism in hypothyroidism and hyperthyroidism in man. J Lipid Res 1981;22:323-38.

91. Clifford C, Salel AF, Shore B, Shore V, Mason DT. Mechanisms of lipoprotein alterations in patients with idiopathic hypothyroidism. Circulation 1975;18:51-52.

92. Heimberg M, Olubadewo JO, Wilcox HG. Plasma lipoproteins and regulation of hepatic metabolism of fatty acids in altered thyroid states. Endocrine Rev 1985;6:590-607.

93. Lam KSL, Chan MK, Yeung RTT. High-density lipoprotein cholesterol, hepatic lipase and lipoprotein lipase activities in thyroid dysfunction - effects of treatment. Quarterly J Med 1986; 229:513-21.

94. De Bruin TWA, van Barlingen H, van Linde-Sibenius Trip M, van Vuurst de Vries AR, Akveld MJ, Erkelens DW. Lipoprotein (a) and apolipoprotein B plasma concentrations in hypothyroid, euthyroid and hyperthyroid states. J Clin Endocrinol Metab 1993;76:121-26.

95. Tzotzas T, Krassas GE, Konstadinidis T, Bougoulia M. Changes in lipoprotein (a) levels in overt and subclinical hypothyroidism before and during treatment. Thyroid 2000;10:803-8.

96. Pucci E, Chiovato L, Pinchera A. Thyroid and lipid metabolism. Int J Obesity 2000;24:109-12.

97. Morris MS, Bostom AG, Jacques PF, Selhub S, Rosenberg IH. Hyperhomocysteinemia and hypercholesterolemia associated with hypothyroidism in the third US National Health and Nutrition Examination Survey. Atherosclerosis 2001;155:195-200.

98. Bicikova M, Tallova J, Hill M, Vanuga A, Putz Z, Tomandl J. Effect of treatment of hypothyroidism on the plasma concentrations of neuroactive steroids and homocysteine. Clin Chem Lab Med 2001;39:753-57.

99. Dernellis J, Panaretou M, 2002 Effects of thyroid replacement therapy on arterial blood pressure in patients with hypertension and hypothyroidism. Am Heart J 2002;143:718-24.

100. Muller B, Tsakiris DA, Roth CB, Guglielmetti M, Staub JJ, Marbet GA, Haemostatic profile in hypothyroidism as potential risk factor for vascular or thrombotic disease. Eur J Clin Invest 2001;31:131-37.

101. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Effect of thyroxine therapy on seum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:2993-3001

102. Wiseman SA, Powell JT, Humphiries SE, Press M. The magnitude of the hypercholesterolemia of hypothyroidism is associated with variation in the low density lipoprotein receptor gene. J Clin Endocrinol Metab 1993;77:108-112.

103. Lotz H & Salabe GB. Lipoprotein(a) increase associated with thyroid autoimmunity. European Journal of Endocrinology. 1997;136:87-91.

104. H. Engler & WF Riesen. Effect of thyroid function concentrations of lipoprotein(a). Clinical Chemisty. 1993;39:2466-69.

105. Craig WY, Neveux LM, Palomaki GE, Cleveland MM, Haddow JE. Lipoprotein(a) as a risk factor for ischemic heart disease: metaanalysis of prospective studies. Clin Chem 1998;44:2301-6.

106. Klausen IC, Nielsen FE, Hegedüs L, Gerdes LU, Charles P, Faergeman O. Treatment oh hypothyroidism reduces low-density lipoproteins but not lipoprotein(a). Metabolism. 1992;41:911-14.

107. Staub JJ, Althaus BU, Engler H, et al. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. Am J Med 1992;92:631–41.

108. Kung AWC, Pang RWC, Janus ED. Elevated serum lipoprotein(a) in subclinical hypothyroidism. Clin Endocrinol (Oxf)1995;43:445–49.

109. Muller B, Zulewski H, Huber P, Ratcliffe JG, Staub JJ. Impaired action of thyroid hormone associated with smoking in women with hypothyroidisim. N Engl J Med 1995. 333:964–69.

110. Bauer DC, Ettinger B, Browner WS. Thyroid function and serum lipids in older women: a population-based study. Am J Med 1998;104:546–51.

111. Geul KW, van Sluisveld ILL, Grobbee DE, et al. The importance of thyroid microsomal antibodies in the development of elevated serum TSH in middle-aged women: associations with serum lipids. Clin Endocrinol (Oxf) 1993;39:275–80.

112. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SR, Sheppard MC. Circulating lipids and minor abnormalities of thyroid function. Clin Endocrinol (Oxf) 1992;37:411– 14.

113. Oettgen P, Ginsburg GS, Horowitz GL, Pasternak RC. Frequency of hypothyroidism in adults with serum total cholesterol levels: 200 mg/dl. Am J Cardiol 1994; 73:955–57.

114. Ball MJ, Griffiths D, Thorogood M. Asymptomatic hypothyroidism and hypercholesterolemia. J R Soc Med 1991;84:527–29.

115. National Cholesterol Education Program. Second report of the expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel II). Circulation 1994;89:1333–1445.

116. Yildirimkaya M, Özata M, Yilmaz K, Kilinç C, Gündogan MA & Kutluay T. Lipoprotein (a) concentration in subclinical hypothyroidism before and after levo-thyroxine therapy. Endocrine Journal 1996;43:731–36.

117. Miura S, Itaka M, Yoshimura H, et al. Disturbed lipid metabolism in patients with subclinical hypothyroidism: effect of L-thyroxine therapy. Internal Medicine 1994;33:413–17.

118. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, et al. Lipid profiles and cardiovascular disease in the Wickham areas with particular reference to thyroid failure. Clinical Endocrinology 1977;7:495–508.

119. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective fort he 1990s. Nature. 1993;362:801-9.

120. Reblin T, Meyer N, Labeur C, Henne Bruns &Beisiegel B. Extraction of lipoprotein(a), apo B and apo E from fresh human arterial wall and atherosclerotic plaques. Atherosclerosis. 1995;113:179-88.

121. Rantapaa-Dahlquist S, Wallberg-Johnson S & Dahlen GH. Lipoprotein(a), lipids and lipoproteins in patients with rheumatoid arthritis. Annals of the Rheumatic Diseases. 1991;50:366-68.

122. Dahlen G, Boman J, Birgander LS & Lindblom B. Lp(a) lipoprotein, IgG ,IgA, and IgM antibodies to Chlamidia pneumoniae and HLA class II genotype in early coronary artery disease. Atherosclerosis 1995;114:165-74.

123. Bariektari ET, Tselepis AD, Millionis HJ , and Elisaf MS. Lipoprotein(a) levels, apoprotein(a) phenotypes, and thyroid autoimmunity. European Journal of Endocrinology. 1999;140:474-76.

124. Wu HD, Berglund L, Dimayuga C, Jones J, Sciacca RR, DiTullio MR, Homma S. High lipoprotein(a) levels and small apolipoprotein(a) sizes are associated with endothelial dysfunction in a multiethnic cohort. J Am Coll Cardiol. 2004;43:1828–33.

125. Paultre F, Pearson TA, Weil HFC, et al. High levels of lipoprotein(a) carrying a small apolipoprotein(a) isoform is associated with coronary artery disease in both African American and Caucasian men. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20:2619–24.

126. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486-97.

127. Cremer P, Nagel D, Labrot B et al. Lipoprotein-(a) as predictor of myocardial infarction in comparison to fibrinojen, LDL cholesterol and other risk factors: Results from the prospective Gottingen Risk Incidence and Prevalence Study(GRIPS). Europ J Clin Invest 1994;24:444-53.

128. Berg K, Dahlen G, Christophersen B, et al. Lipoprotein(a) level predicts survival and major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. Clin Genet 1997;52:524-61.

129. Cantin B, Gagnon F, Moorjani S, et al. Is lipoprotein(a) an independent risk factor for ischemic heart disease in men? The Quebec Cardiovascular Study. J Am Coll Cardiol 1998;31:519-25.

130. Hopkins PN, Hunt SC, Schreiner PJ, et al. Lipoprotein(a) interactions with lipid and non-lipid risk factors in patients with early onset coronary artery disease: Results from the NHLBI Family Heart Study. Atherosclerosis. 1998;141:333-45.

131. Maher VM, Brown BG, Marcovina SM, Hillger LA, Zhao XQ, Albers JJ. Effects of lowering elevated LDL cholesterol on the cardiovascular risk of lipoprotein(a). JAMA 1995;274:1771-74.

132. Luc G, Bard JM, Arveiler D, Ferrieres J, Evans A, Amouyel P, et al. Lipoprotein (a) as a predictor of coronary heart disease: the PRIME Study. Atherosclerosis 2002;163:377-84.

133. European Atherosclerosis Society. New recommendations from the European Atherosclerosis Society consensus panel resolve controversy about lipoprotein (a) and cardiovascular risk . June 23, 2010.

134. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, et al. Genetically elevated Lipoprotein (a) and increased risk of myocardial infarction. JAMA 2009;301:2331-39.

135. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, and Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: Pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. Pharmacol Ther 2010;126:314-15.

128. Berg K, Dahlen G, Christophersen B, et al. Lipoprotein(a) level predicts survival and major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. Clin Genet 1997;52:524-61.

129. Cantin B, Gagnon F, Moorjani S, et al. Is lipoprotein(a) an independent risk factor for ischemic heart disease in men? The Quebec Cardiovascular Study. J Am Coll Cardiol 1998;31:519-25.

130. Hopkins PN, Hunt SC, Schreiner PJ, et al. Lipoprotein(a) interactions with lipid and non-lipid risk factors in patients with early onset coronary artery disease: Results from the NHLBI Family Heart Study. Atherosclerosis. 1998;141:333-45.

131. Maher VM, Brown BG, Marcovina SM, Hillger LA, Zhao XQ, Albers JJ. Effects of lowering elevated LDL cholesterol on the cardiovascular risk of lipoprotein(a). JAMA 1995;274:1771-74.

132. Luc G, Bard JM, Arveiler D, Ferrieres J, Evans A, Amouyel P, et al. Lipoprotein (a) as a predictor of coronary heart disease: the PRIME Study. Atherosclerosis 2002;163:377-84.

133. European Atherosclerosis Society. New recommendations from the European Atherosclerosis Society consensus panel resolve controversy about lipoprotein (a) and cardiovascular risk . June 23, 2010.

134. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, et al. Genetically elevated Lipoprotein (a) and increased risk of myocardial infarction. JAMA 2009;301:2331-39.

135. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, and Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: Pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. Pharmacol Ther 2010;126:314-15.

EK-1

HASTA FORMU

Hastanın kimlik bilgileri :

Adı- soyadı :

Çalışmaya alınma tarihi:

Protokol no:

Doğum tarihi:

Telefon no:

Hasta : **Kontrol:**

Cinsiyeti: (K) (E)

Hastanın risk profili:

Hipertansiyon : var yok

Dislipidemi : var yok

KAH : var yok

Sigara : içmemis bırakmış içiyor

Alkol : kullanmıyor <1kez/ay 1-2kez/ay

1-2kez/hafta 3-4kez/hafta hergün

Egzersiz: yapmıyor <1kez/hafta

1-3kez/hafta >4kez/hafta

Hastanın kullandığı ilaçlar:

Antihipertansif ilaç : kullanıyor kullanmıyor

Antihiperlipidemik ilaç : kullanıyor kullanmıyor

Tiroid ilacı : kullanıyor kullanmıyor

Diğer ilaclar : .....

Biyokimyasal analiz:(Hastanın dosyasından kaydedilecektir)

Açlık plazma glukozu : .....mg/dl

Kreatinin : .....mg/dl

Trigliserid : .....mg/dl Albumin: .....gr/dl

Kolesterol : .....mg/dl TSH: .....uIU/ml

HDL : .....mg/dl Anti TPO: .....IU/ml

LDL : .....mg/dl Anti Tg: ..... IU/ml

AST(SGOT) : .....U/L ALT(SGPT): .....U/L

Çalışmada bakılacak olan özel tetkikler:

Lp(a) :.....mg/dl

EK-2

BİLGİLENDİRİLMİŞ HASTA OLUR FORMU

Sayın katılımcımız ;

Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve İç hastalıkları polikliniklerinde yürütülmesi planlanan bu çalışmada yer almanız isteğinize bağlıdır. Çalışmaya katılmayı reddetme ve çalışmanın herhangi bir aşamasında ayrılma hakkına sahipsiniz. Bu durum cezai bir yükümlülüğe veya daha sonraki tedaviniz için herhangi bir olumsuzluğa ve engele yol açmayacaktır.

Hipotiroidi artmış aterosklerozun görüldüğü bir hastalıktır. Bu hastalıktaki artmış aterosklerozun en önemli nedenlerinden birisinin de dislipidemi olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada Hashimoto tiroiditinde hastaların lipid değerleri ve bunlar içinde aterojenik yapısı son dönemde daha da önem kazanmış olan Lp(a) düzeylerinin ölçülmesi planlandı.

Çalışmaya katılımınız halinde 1 kez Lp(a) düzeylerini ölçmek için kan örnekleri alınacaktır. Çalışmamızda hayatı tehdit edecek herhangi bir tehlike bulunmamaktadır. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, kimliğiniz açıklanmadan sadece bilimsel amaçlarla yayınlanacaktır. Elde edilen test sonuçları hakkında bilgilendirileceksiniz. Bu olur formunun bir örneği size verildikten sonra çalışmaya başlanacaktır.

Çalışmamız, hastane etik kurulundan izin alınarak gerçekleştirilecektir. Çalışma Doç. Dr. Hilmi Çiftçi gözetiminde Asist. Dr. Betül Doğantekin tarafından yürütülecektir. Herhangi bir sebeple 0505 697 07 71 numaralı telefondan ulaşabilirsiniz. Katılımınız için teşekkür ederiz.

Adı-Soyadı :