



T.C.

S.B. TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU

Ankara İli Kamu Hastaneleri Birliği

1. Bölge Genel Sekreterliği

ANKARA NUMUNE

EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

TIBBİ BİYOKİMYA

Eğitim ve İdari Sorumlusu Doç. Dr. Fatma Meriç YILMAZ

**SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ HASTALARINDA SERUM
LİPİD SEVİYELERİNİN TİROTROPİN SEVİYESİ, YAŞ
VE CİNSİYET İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Halef Okan DOĞAN

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2013



T.C.

S.B. TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU

Ankara İli Kamu Hastaneleri Birliği

1. Bölge Genel Sekreterliği

ANKARA NUMUNE

EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

TIBBİ BİYOKİMYA

Eğitim ve İdari Sorumlusu Doç. Dr. Fatma Meriç YILMAZ

**SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ HASTALARINDA SERUM
LİPİD SEVİYELERİNİN TİROTROPİN SEVİYESİ, YAŞ
VE CİNSİYET İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Halef Okan DOĞAN

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Fatma Meriç YILMAZ

ANKARA

2013

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında önemli katkıları olan ve uzmanlık eğitimim boyunca bilimsel ve manevi desteklerini esirgemeyen, sonsuz hoşgörü ve sabırlarıyla bana her zaman yol gösteren başta Eğitim Görevlisi Doç. Dr. Fatma Meriç YILMAZ, Eğitim Görevlisi Uzm. Dr. Yüksel KOCA, Doç. Dr. Turan TURHAN ve Doç. Dr. Gönül ERDEN'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilimsel ve manevi yönden büyük katkıları olan, Uzm. Dr. Canan TOPÇUOĞLU, Uzm. Dr. Ayşegül VURAL, Uzm. Dr. Mualla TÜRELİ, Uzm. Dr. Fatih BAKIR, Uzm. Dr. Can ÇIĞIRGAN, asistan arkadaşlarıma ve biyokimya laboratuvarı teknisyenlerine teşekkür ederim.

Her zaman maddi ve manevi desteği ile yanımda olan babam, annem, ablam ve abime özellikle tezimin hazırlanması sırasında bana tahammül eden ve sabırlarıyla her zaman yanımda olan sevgili eşim ve canım oğluma da sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Halef Okan DOĞAN
ANKARA-2013

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
TABLolar	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tiroid Bezi Anatomi ve Histolojisi	3
2.2. Tiroid Hormonlarının Sentezi	3
2.3. Tiroid Fonksiyon Testleri.....	5
2.4. Hipotiroidizm	8
2.4.1. Subklinik Hipotiroidizm.....	9
2.5. Major Plazma Lipoproteinleri	10
2.5.1. Şilomikron.....	10
2.5.2. Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein (VLDL)	11
2.5.3. Düşük Dansiteli Lipoprotein (LDL).....	11
2.5.4. Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL)	12
2.6. Plazma Aterojenik İndeks	13
2.7. Non-HDL Kolesterol (Non-HDL-C).....	13
2.8. Total Kolesterol/HDL-C Oranı	14
2.9. Tiroid Hormonlarının Yağ Metabolizmasına Etkileri.....	14
2.10. Subklinik Hipotiroidinin Serum Lipid Parametrelerine Etkileri.....	15
2.11. Yaş ve Cinsiyetin Serum Lipid Parametrelerine Etkileri.....	15
2.12. Lipoproteinler ve Ateroskleroz	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. Çalışmanın Tasarımı ve Çalışma Grubunun Seçilmesi.....	19
3.2. Tiroid Durumunun Değerlendirilmesi.....	20
3.2.1. Serum TSH Düzeyinin Belirlenmesi.....	20
3.2.2. Serum sT ₃ Düzeyinin Belirlenmesi	20
3.2.3. Serum sT ₄ Düzeyinin Belirlenmesi	21
3.3. Lipid Parametrelerinin Değerlendirilmesi.....	22
3.3.1. Serum Trigliserid Düzeyinin Belirlenmesi	22
3.3.2. Serum Total Kolesterol Düzeyinin Belirlenmesi	22
3.3.3. Serum HDL-C Düzeyinin Belirlenmesi	22
3.3.4. Serum LDL-C Düzeyinin Belirlenmesi	23
3.3.5. Serum VLDL-C Düzeyinin Belirlenmesi.....	23
3.3.6. Serum Non-HDL-C Düzeyinin Belirlenmesi.....	24
3.3.7. Plazma Aterojenik İndeksin ve Total Kolesterol/HDL-C Oranının Hesaplanması	24
3.4. İstatistiksel Analiz.....	24
4. BULGULAR	25
4.1. Hastaların Demografik Verilerinin Değerlendirilmesi.....	25
4.2. Hasta ve Kontrol Grubunun Serum Lipid Parametrelerinin Karşılaştırılması	25

4.3. Kontrol Grubunda Serum TSH Düzeyi ile Serum Lipid Düzeyleri Arasındaki Korelasyonun İncelenmesi	27
4.4. Subklinik Hipotiroidi Hastalarında Serum TSH Düzeyi ile Serum Lipid Düzeyleri Arasındaki Korelasyonun İncelenmesi	27
4.5. Farklı Serum TSH Düzeylerine Sahip Sağlıklı Bireylerde Serum Lipid Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	27
4.6. Farklı TSH Düzeylerine Sahip Subklinik Hipotiroidi Hastalarında Serum Lipid Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	28
4.7. Tüm Çalışma Grubunda Farklı LDL-C Düzeylerinde Serum TSH Düzeyindeki Değişimin İncelenmesi	30
4.8. Erkek ve Kadın Hastalarda Serum Lipid Parametrelerinin Karşılaştırılması	30
4.9. Sağlıklı Erkek ve Kadınların Serum Lipid Parametrelerinin Karşılaştırılması	31
4.10. Sağlıklı ve Hasta Erkeklerin Serum Lipid Parametrelerinin Karşılaştırılması	32
4.11. Sağlıklı ve Hasta Kadınların Serum Lipid Parametrelerinin Karşılaştırılması	33
4.12. Erkek ve Kadın Hastalarda Serum Lipid Parametrelerinin Yaş Gruplarına Göre Karşılaştırılması	34
4.13. Sağlıklı Kadın ve Erkeklerde Serum Lipid Parametrelerinin Yaş Gruplarına Göre Karşılaştırılması	36
4.14. Hasta ve Sağlıklı Erkeklerin Serum Lipid Parametrelerinin Yaş Gruplarına Göre Karşılaştırılması	38
4.15. Hasta ve Sağlıklı Kadınlarda Serum Lipid Parametrelerinin Yaş Gruplarına Göre Karşılaştırılması	40
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR	58
ÖZET.....	60
SUMMARY	63
KAYNAKLAR	65

SİMGELER VE KISALTMALAR

ApoB-48	Apolipoprotein B-48
ApoA-I	Apolipoprotein A-I
ApoA-IV	Apolipoprotein A-IV
ApoC-II	Apolipoprotein C-II
ApoC-III	Apolipoprotein C-III
Apo-E	Apolipoprotein –E
ATg	Antitiroglobulin antikor
ATPO	Antitiroid peroksidaz antikor
DIT	Diiyodotirozin
ELISA	Enzim Linked Immunosorbent assay
HAMA	Human anti animal antibodies
FSH	Folikül stimüle edici hormon
hCG	İnsan korionik gonodotropin
HDL-C	Yüksek yoğunluklu kolesterol
HMG-CoA	3 hidroksi 3-metil glutaril koenzim A
H₂O₂	Hidrojen peroksit
I₁₃₁	İyodin 131
I₁₂₅	İyodin 125
ICMA	İmmunkolorimetrik yöntem
IEMA	İmmunoenzimatik yöntem
IECMA	İmmunelektrokemiluminometrik yöntem
IFMA	İmmunflorometrik yöntem
ILMA	İmmunlüminometrik yöntem
IMA	İmmunometrik yöntem
IRMA	İmmunoradyometrik yöntem
kd	Kilodalton
LDL-C	Düşük yoğunluklu kolesterol
LH	Lüteinize edici hormon
Lp(a)	Lipoprotein a
MIT	Monoiyodotirozin

NCEP	National Cholesterol Education Program
NHANES III	National Health and Nutrition Examination Survey
PAİ	Plazma aterojenik indeks
RIA	Radyoimmunassay
rT3	Reverse triiyodotironin
sT₃	Serbest triiyodotironin
sT₄	Serbest tiroksin
TBG	Tiroksin bağlayan globulin
Tg	Tiroglobulin
TgAB	Tiroglobulin antikoru
TPO	Tiroid peroksidaz
TPOAb	Tiroid peroksidaz antikor
TSH	Tiroid stimülan hormon
TSAb	Tiroid stimülan antikor
TRH	Tiroid serbestleştirici hormon
T₄	Tiroksin
T₃	Triiyodotironin
VLDL-C	Çok düşük yoğunluklu kolesterol
µg	Mikrogram
α	Alfa
β	Beta

TABLÖLAR

	SayfaNo
Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grupları arasında serum lipid parametrelerinin karşılaştırılması	27
Tablo 4.2. Sağlıklı bireylerde TSH düzeylerine göre serum lipid parametrelerinin karşılaştırılması	29
Tablo 4.3. Farklı TSH düzeylerine sahip subklinik hipotiroidi hastalarında serum lipid parametrelerinin karşılaştırılması	30
Tablo 4.4. Farklı serum LDL-C seviyelerinde serum TSH düzeylerindeki değişim	31
Tablo 4.5. Hasta grubundaki erkek ve kadınlarda serum lipid parametrelerinin karşılaştırılması	32
Tablo 4.6. Sağlıklı erkeklerle kadınların serum lipid parametrelerinin karşılaştırılması	33
Tablo 4.7. Sağlıklı ve hasta erkeklerin serum lipid parametrelerinin karşılaştırılması	34
Tablo 4.8. Sağlıklı ve hasta kadınların serum lipid parametrelerinin karşılaştırılması	35
Tablo 4.9. Erkek ve kadın hastaların serum lipid parametrelerinin yaş gruplarına göre karşılaştırılması	36
Tablo 4.10. Sağlıklı erkek ve kadınlarda serum lipid parametrelerinin yaş gruplarına göre karşılaştırılması	38
Tablo 4.11. Sağlıklı ve hasta erkeklerin serum lipid parametrelerinin yaş gruplarına göre karşılaştırılması	40
Tablo 4.12. Hasta ve sağlıklı kadınların serum lipid parametrelerinin yaş gruplarına göre karşılaştırılması	42

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipotiroidizm en sık rastlanılan endokrin bozukluklardan biridir. Klinik ve subklinik formları mevcuttur. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) çalışmasında klinik ve subklinik hipotiroidizm prevalansı sırasıyla %0,3 ve %4,3 olarak bulunmuştur (1). Farklı çalışmalarda subklinik hipotiroidi prevalansının %4–15 arasında olduğu ve hastalığın prevalansının cinsiyet ve yaşa bağlı değiştiği belirtilmektedir (2-8).

Subklinik hipotiroidi hastaları aşikar hipotiroidi hastalarından farklı olarak belirgin ve spesifik klinik bulgulara sahip değildir. Bu nedenle hastalığın tanısı laboratuvar testlerine dayanılarak konulur (2,9). Ancak subklinik hipotiroidi tanısında kullanılmak üzere belirlenmiş kesin bir tiroid stimulan hormon (TSH) değeri yoktur. Subklinik hipotiroidi ile ilgili yapılmış çalışmaların birçoğunda eşik değer olarak farklı TSH düzeyleri kullanılmaktadır (6,9-13).

Tiroid hormonları birçok metabolik yolla ilişkili olduğundan tiroid bezine bağlı bozukluklarda önemli metabolik anormallikler ortaya çıkmaktadır. Etkilenen metabolizmalardan biride lipid metabolizmasıdır. Birçok çalışmada subklinik hipotiroidi hastalarında serum lipid ve lipoprotein seviyelerinin ötiroid gruba göre farklılık gösterdiği belirtilse de subklinik hipotiroidinin serum lipid düzeylerine etkisi hala tartışmalıdır (6,14-18).

Subklinik hipotiroidi hastalarında dislipidemiye bağlı kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı belirtilmektedir (19,20). Bu hastalarda tedaviye başlanması için gereken TSH düzeyi genel olarak ≥ 10 $\mu\text{IU/mL}$ olarak belirtilse de bu konu ile ilgili farklı görüşler mevcuttur (21-23). Bazı kaynaklarda dislipidemiler nedeniyle serum TSH düzeyi 10 $\mu\text{IU/mL}$ 'den düşük olan subklinik hipotiroidizm hastalarında da tiroksin replasman tedavisine başlanması gerektiği belirtilmektedir (24-26).

Bu çalışmada subklinik hipotiroidi hastalarının serum lipid düzeylerindeki değişiklikler incelenerek kardiyovasküler hastalık riskinin artıp atmadığı tespit

edilmeye çalışıldı. Ayrıca hasta ve sağlıklı kontrol grubunda serum TSH düzeyi ile serum lipid seviyeleri arasındaki ilişki araştırılarak subklinik hipotiroidi hastalarında ve sağlıklı bireylerde optimal TSH düzeyi belirlenmeye çalışıldı.

Yapılan literatür taramasında subklinik hipotiroidizm hastalarında cinsiyet ve yaşın serum lipid düzeylerine etkisinin incelendiği yeterli sayıda literatüre rastlanmamıştır. Buna ilave olarak subklinik hipotiroidi hastalarında plazma aterosjenik indeks (PAİ), non-HDL-C ve total kolesterol/HDL-C düzeyi ile ilgili yapılan çalışma sayılarında yeterli olmadığı görülmüştür. Bu çalışmanın bu konudaki eksiklikleri gidererek subklinik hipotiroidizm tanısı almış hastaların tedavisine ve takibine katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezi Anatomi ve Histolojisi

Tiroid bezi anatomik olarak boynun önünde, kelebek şeklinde iki yan lobu ve bunları birleştiren istmusu bulunan bir iç salgı bezidir. Tiroid istmusunun üst kenarı krikoid kıkırdağının hemen altında bulunup tiroid lobları ise tiroid kıkırdağının alt bölümüne yapışmıştır. Normal bireylerde tiroid bezinin ağırlığı 10–20 gramdır. Normal tiroid dokusu yumuşak, koyu kırmızı renktedir ve etrafında ince bir kapsül vardır (27,28).

Mikroskopik olarak tiroid bezinin etrafı tek sıra folliküler epitel ile çevrilidir. Folliküller kolloid adı verilen ve çoğunlukla tiroglobulinden oluşan protein yapısında madde ile doludur. Tg 660 kilodalton (kd) ağırlığında iki nonkovalent bağa sahip bir glikoproteindir. Tiroglobulin follikül hücresi yüzeyindeki mikrovillusler aracılığıyla follikül boşluğuna verilir ve kolloid içinde depolanır (29). Tiroid bezinde folliküler hücrelerin yanında parafolliküler hücreler de bulunur. Parafolliküler hücreler kalsitonin salgılayarak vücut kalsiyum dengesinde rol alır (30).

2.2. Tiroid Hormonlarının Sentezi

Tiroid hormon sekresyonu hipotalamik hipofizer tiroid aksı tarafından kontrol edilir. Tiroid hormon üretimi ve salınımı iki farklı şekilde düzenlenir. Bunlardan en önemlisi TSH'dır. TSH hipofizin anteromedial bölgesinden diurnal şekilde salgılanan 28-kd ağırlığında glikoprotein yapılı bir hormondur. TSH sentezi T_4 (tiroksin) ve T_3 (triiodotironin) tarafından inhibe edilirken TRH (tirotropin serbestleştirici hormon) tarafından aktive edilir(31,32).

Tirotropin serbestleştirici hormon direkt olarak TSH salgılayıcı hücreler üzerine etkilidir ve ötiroid durumun korunmasında önemli rol oynar. TRH hipotalamustan salgılanır ancak en fazla paraventriküler nükleusta bulunur. Tiroid hormonların üretimini ve salınımını düzenleyen diğer bir önemli mekanizma ise ekstratiroidal dokularda T_4 'ün T_3 'e dönüşmesidir. Beslenme, hormonlar ve hastalıklar

bu dönüşümü etkiler. Bunlara ilave olarak tiroid bezine iyot alımı da tiroid hormon üretimini etkileyen önemli bir etkidir(31-33).

Tiroid bezinden günlük 90 µg T₄, 30 µg T₃ üretilir. Tiroid hormon üretiminde iyodin iyonları, tiroglobulin, tiroidperoksidaz (TPO) ve hidrojen peroksit (H₂O₂) temel elemanlardır. Tiroid hormonlarının önemli bir kısmı diyet kaynaklı iyodinden oluşmaktadır. T₄ ve T₃'ün ağırlıklarının sırasıyla %65'i ve %58'i iyodinden oluşur. Gebe olmayan kadın ve sağlıklı erkeklerde günlük 100-150 µg iyot alınması tiroid bezinin fizyolojik fonksiyonlarını yerine getirmesi için yeterlidir. Diyetle alınan iyot mide ve barsaktan emilerek kan dolaşımına verilir ve tiroid bezine ulaşır (34).

Tiroid hormonu üretilirken iyot elektriksel ve kimyasal gradiente karşı sodyum-iyot transport sistemi ile hücre içine taşınır. Apikal membrandan içeri giren iyot hızla okside olur ve kovalent bağ ile tiroglobulin üzerindeki tirozil rezidülerine bağlanır. İyodun oksidasyonu TPO tarafından katalizlenir ve reaksiyonda H₂O₂'ye ihtiyaç vardır. Tirozin iyodinasyonunda bir veya iki iyot bağlanarak sırasıyla monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) oluşur. T₄ iki DIT molekülünün birleşmesinden T₃ ise bir DIT ve bir MIT molekülünün birleşmesinden oluşur. Olgun bir tiroglobulin molekülünde T₄/T₃ oranı 15/1'dir (35-39). T₄'ün tamamı tiroid dokusunda üretilir. T₃'ün küçük bir bölümü tiroid dokusundan sentezlenirken önemli bir kısmı enzimatik olarak T₄'ün deiyodinasyonu ile üretilir. Sağlıklı bireylerde T₄konsantrasyonu T₃'ten 50 kat daha fazladır (34).

Tiroglobulin T₄ ve T₃ sentezinde substrat olarak görev yapar. Aynı zamanda bu hormonların ve iyodun depo edilmesinde kullanılır. Tiroid hücreleri tarafından sentezlenir ve ekzositoz yoluyla follikül içine salgılanır. Sağlıklı bir bireyde tiroid bezinden günde 100 µg tiroglobulin salgılanır. T₄ ve T₃ tiroid bezinden salgılanıncaya kadar kolloid içinde tiroglobuline peptid bağıyla bağlı olarak kalır. T₄ ve T₃ salgılanacağı zaman, kolloid tiroid hücreleri tarafından alınır, peptid bağları hidrolize edilir ve sT₃, sT₄ ve rT₃ kapiller dolaşıma salınır. T₄'ün %0,1'i ve T₃'ün %0,3'ü serbest formda bulunur. Geri kalan bölümleri ise tiroksin bağlayan globulin (TBG), transtiretin ve albumine bağlıdır(32, 40, 41). Östrojen, L-asparaginaz, salisilatlar ve

fenitoin gibi birçok ilaç serum TBG seviyesini veya affinitesini etkileyerek tiroid hormon düzeylerine etki edebilir (42,43).

2.3. Tiroid Fonksiyon Testleri

Tiroid hastalıklarının değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan biyokimyasal parametreler serum TSH, sT₄, sT₃, tiroid otoantikörleri ve Tg'dir(41). TSH hipofiz bezinden salgılanan lüteinize hormon (LH), Follikül stimüle eden hormon (FSH) ve plasentadan salgılanan human chorionic gonadotropin (hCG) ile yapısal benzerlik gösterir. Bu dört hormonun yapısında da birbirlerine nonkovalent bağlarla bağlanmış alfa (α) ve β (beta) subuniteleri vardır. α subünitesi hormona spesifik değildir ve sinyal transdüksiyonunda görevlidir (44). Buna karşı β subünitesi her hormon için spesifiktir ve o hormonun biyolojik ve immunolojik aktivitesinden sorumludur (45).

Serum TSH düzeyi ölçümü ilk olarak 60 yıl önce McKenzie tarafından farelerde gerçekleştirilmiştir (46). Klinik uygulamada TSH ölçümü ise ilk olarak Radioimmunoassay (RIA) tekniği ile yapılmıştır. Günümüzde İmmunoradiometrik (IRMA), İmmunoenzimometrik (IEMA), İmmunoflorometrik (IFMA), İmmunoluminometrik (ILMA), İmmunoelektrokemilüminometrik (IECMA) ve sitokimyasal yöntemler TSH ölçümünde kullanılmaktadır. TSH ölçümünde referans metod yoktur ancak sitokimyasal yöntem en duyarlı yöntem olarak kabul edilmektedir(47).

Tiroid stimulan hormon kiti üreten firmalar ürettikleri kitleri *sensitif*, *ultrasensitif*, *supersensitif* ve *highly sensitif* olarak sınıflandırmaktadır. Bu terimlerin her birine aynı zamanda nesil denmektedir. Her bir nesil bir diğerinden 10 kat daha fazla fonksiyonel sensitiviteye sahiptir (48). Birinci nesil TSH ölçümü konvansiyonel RIA'dır ve fonksiyonel sensitivitesi 1,0–2,0 μ IU/mL'dir. İkinci nesil TSH kitlerinin fonksiyonel sensitivitesi en az 0,1–0,2 μ IU/mL'dir. İkinci nesil kitler birinci nesilden farklı olarak hem hipotiroidi hastalarını hem de hipertiroidi hastalarını normal bireylerden ayırabilmektedir. Günümüzde klinik laboratuvarlar da kullanılan kitlerin önemli bir bölümü üçüncü nesildir ve fonksiyonel sensitivitesi 0,01–0,02 μ IU/mL'dir.

Üçüncü nesil kitler ikinci nesilden farklı olarak hipertiroidinin şiddetini de tespit edilebilmektedir (47).

Çalışmalarda TSH için belirtilen referans aralığı farklılık göstermektedir. Bu nedenle tüm tanı testlerinde olduğu gibi TSH ölçümünde de her laboratuvarın kendi referans aralığını belirlemesi gerektiği belirtilmektedir (49,50).

Serum T₄ ve T₃ düzeyleri tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinde anahtar rol oynayan diğer belirteçlerdir. Tiroid bezine bağlı bozukluklarda hastalığın ciddiyeti ve takibinin daha iyi yapılabilmesi için sonorgan ürünlerinin takip edilmesi gerekir (51,52). Bu amaçla günümüzde serbest(proteinlere bağlı olmayan) tiroid hormon düzeyleri ölçülmektedir. Bunun nedeni; tiroid hormon bağlayan proteinlerin miktarlarındaki değişikliklerin tiroid bezi fonksiyonundan bağımsız olarak total hormon düzeylerinde değişikliğe neden olması ve tiroid hormonlarının sadece serbest formlarının biyolojik olarak aktif olduğu hipotezidir. Bu hipoteze serbest hormon hipotezi denir (53,54).Ancak bu konuda pek çok farklı görüş ileri sürülmüştür ve bu görüşler hala tartışmalıdır (55-58). Taşıyıcı proteinlere bağlı tiroid hormonlarının hedef dokuya transport edildiği belirtilmektedir (47).

Serbest tiroid hormonlarının ölçülmesinde analitik ve klinik anlamda iki önemli problem vardır. Analitik problem serbest tiroid hormon düzeylerinin çok düşük olması ve birçok fizyolojik faktörün plazma serbest tiroid hormon seviyesini etkilemesidir. Klinik problem ise serbest hormon hipotezinin hala tartışmalı olmasıdır (59).

Serbest tiroid hormon düzeyinin belirlenmesi 1960'lı yıllarda başlamıştır. Diğer serbest hormon düzeylerinde olduğu gibi serbest tiroid hormon düzeylerinin ölçülmesinde de ilk olarak indirekt denge dializi(tracer analyse) ve indirekt ultrafiltrasyon yöntemi kullanılmıştır (60,61). Ancak daha sonra radyoizotopik maddeler kullanılmaya başlanmıştır. En yaygın kullanılan radyoizotop maddeler I-131 ve I-125' idi. Radyoizotop işaretleyiciler yerine nonizotopik işaretleyiciler ve monoklonal antikorların kullanılmaya başlamasıyla daha ucuz, teknik

olarak daha kolay ve otomasyon sistemlerine adapte edilebilen yöntemler geliştirilmiştir (55,56, 62).

Serbest T_4 ve T_3 ölçüm yöntemleri indeks metod, single test ligand assay ve fizyolojik seperasyon metodları olmak üzere üç ana başlıkta incelenmektedir. İndeks metotta total TBG kapasitesi ve total hormon kapasitesi ölçülerek serbest hormon düzeyleri belirlenmektedir. Single test ligand assay’de serbest hormon düzeyi tek bir ölçüm yapılarak tespit edilmektedir. Fiziksel seperasyon metodunda ise serbest hormon düzeyleri ölçülmeden önce bağlı ve serbest tiroid hormon formları birbirinden ayrılır. Bu amaçla direk denge dializi ve ultrafiltrasyon yöntemleri kullanılmaktadır (47).

Tiroid fonksiyonları değerlendirilirken ölçülen diğer bir parametre Tg’dir. Serum düzeyi Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay (ELISA), RIA, IRMA, Immunochemiluminescence Assay (ICMA) ile ölçülmektedir. Serum Tg düzeyinin belirlenmesi özellikle tiroidektomi sonrası tiroid kanserli hastaların takibinde önemlidir. Bunun dışında tiroid adenomu, inflamasyonu ve Hashimoto tiroiditi gibi durumların değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır (63-66).

Genel popülasyonun yaklaşık %11’inde, tiroid kanserli hastaların ise %25’inde TgAb’ları tespit edilebilir Tiroglobuline karşı gelişen bu antikorlar Tg ölçümünde interferansa neden olmaktadır. Birçok laboratuvar kısa inkübasyon süresine sahip olması ve nonizotopik işaretleyiciler kullanılması nedeniyle Tg ölçümünde otomatize immunometrik yöntemleri kullanmaktadır. Üreticiler hook etkisinden korunmak için iki aşamalı (two-step) immunometrik ölçüm yöntemini kullanmaktadır. Ancak Tg ölçümünde hem Human Anti Mouse Antibody(HAMA) hem de Tg otoantikorları interferansa neden olmaktadır. Radyoimmun yöntemlerin HAMA interferansından etkilenmediği belirtilmektedir(66-70).

Tiroid disfonksiyonu daha çok kadınları etkiler. Büyük bir çoğunluğu tiroid spesifik otoimmün cevaba bağlı gelişir. Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi otoimmün tiroid hastalıklarında genetik predispozisyon, çevresel faktörlerden, yaş ve cinsiyetten etkilenmektedir(71,72).

Otoimmün tiroid hastalıklarında karakteristik olarak immün sistem hücrelerinin tiroid bezine infiltrasyonu görülür. Bu hastalıkların tanısında Anti tiroperoksidaz antikor (ATPO) ve anti tiroglobulin antikor (ATg) vetiroid stimulan antikor (TSAb) düzeyleri ölçülmektedir. Ölçümde hemaglutinasyon test, ELISA ve İmmunometrik (IMA) yöntemler kullanılmaktadır(47).

Otoimmün tiroid hastalıklarından biri olan Graves hastalığının oluşumunda TSH'nin fonksiyonunu taklit eden TSAb varlığı önemli rol oynamaktadır. Bu antikorlar tiroid bezinin kontrol dışı tiroid hormon üretmesine neden olur (73). TSAb'lar tiroid dışı dokularda da klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olabilir (74).

Tiroid stimulan antikorlar gibi TPO ve Tg'ye karşı gelişen antikorlar da otoimmün tiroid hastalıklarının oluşumunda önemli rol oynar. Hashimoto tiroiditlerinin büyük bir çoğunluğunda ve Graves hastalığının 2/3'ünde TPOAb pozitifdir (75,76). Bu antikorların patogenezdaki rolleri tam olarak anlaşılamasada tiroid bezi içerisinde yangısal reaksiyonlara neden olduğu ve buna bağlı olarak doku hasarına neden oldukları tahmin edilmektedir(77).

TgAb'ları Tg'nin kantitatif ölçümünde interferansa neden olur. Bu durum özellikle tümör rekürrenslerinin değerlendirilmesinde önemli bir problem olarak karşımıza çıkar. Bu nedenle tiroid kanserlerinin rekürrensi değerlendirilirken mutlaka TgAb düzeyi ölçülmelidir (78).

2.4. Hipotiroidizm

Hipotiroidizm klinik (yüksek TSH, düşük sT₄) ve subklinik hipotiroidi (yüksek TSH, normal sT₄) olmak üzere ikiye ayrılır. Diyetle alınan iyot düzeyi yeterli olan bölgelerde etiyolojide rol oynayan en yaygın neden kronik otoimmün tiroidittir. Hipotiroidizm gelişmesine neden olan diğer nedenler; yaşlı bireylerde tiroid bezine cerrahi girişim uygulanması, boyun bölgesine radyasyon tedavisi, hipertiroidili hastaya radyoaktif iyot tedavisi uygulanması ve hipofiz veya hipotalamus bezine ait bozukluklarıdır (79,80). Hipotiroidinin prevelansı yaş, cinsiyet, etnik köken, diyetteki

iyot içeriği ve popülasyondaki antitiroid antikor prevalansına bağlı olarak değişir. 60 yaş üzeri bireylerde klinik hipotiroidi prevalansı % 2–10 arasındadır (81).

Hipotiroidisi olan yetişkin bireylerde en yaygın görülen klinik bulgular; yorgunluk, soğuk intoleransı, kuru cilt, konstipasyon ve kilo alımıdır. Ancak bu bulgular toplumda yaygın görülen diğer hastalıklarla karışabilir. Yukarıdaki bulgulara ilave olarak yaşlı bireylerde kardiyak ve mental problemlerde görülebilir (82,83).

Hipotiroidi tanısı koymak için kullanılan en önemli biyokimyasal test serum TSH ölçümüdür. Hipotiroidili hastalarda TSH seviyesi yükselmiş bulunur. Ancak hastalıkların iyileşme dönemlerinde ve ilaç tedavisi alan hastalarda da TSH seviyesi yükseleceğinden tanı koymak güçleşebilir. Serum TSH düzeyi yükselen hastalarda serum sT₄ düzeylerine bakılarak klinik ve subklinik hipotiroid ayrımı yapılabilir. Serum sT₃ düzeyi hipotiroidizm tanısında sT₄ ölçümü kadar yararlı olamaz. Bunun nedeni hastada ciddi klinik hipotiroidi olana kadar serum seviyesinin değişmemesi ve tiroid bezine bağlı olmayan bozukluklardan etkilenmesidir (84).

Subklinik hipotiroidi hastalarında ilerleyen yıllardaklinik hipotiroidi görülebilir. Özellikle tiroid otoantikorları pozitif ve yüksek TSH seviyesine sahip subklinik hipotiroidi hastalarında bu oran oldukça fazladır. TSH seviyesi yüksek ve tiroid peroksidaz antikorları pozitif subklinik hipotiroidili hastalarda her yıl %4 oranında aşikâr hipotiroidi geliştiği belirtilmektedir (79,85).

2.4.1. Subklinik Hipotiroidizm

Subklinik hipotiroidi; serum TSH düzeyinin üst referans sınırının dışında, serum sT₄ ve sT₃ düzeylerinin referans aralığı içinde kaldığı tiroid bezi bozukluğu olarak tanımlanır(85-87).Ekzojen veya endojen faktörler nedeniyle gelişebilir (22). En yaygın nedeni kronik otoimmün tiroidittir. Kesin tanı için; kararlı seviyeye ulaşılmamış levotiroksin tedavisi, kronik hastalıkların iyileşme dönemindeki yükselişler, destrüktif tiroiditin iyileşme dönemi, tedavi edilmemiş primer adrenal yetersizlik gibi durumlar göz önünde tutulmalıdır (88).

Genel popülasyonun %3-8'inde görüldüğü belirtilmektedir (8). Tüm dünyada prevalansı ortalama %1 ile 10 arasında değişmektedir. Bazı çalışmalarda 60 yaş üzeri kadınlarda bu oranın yaklaşık %20 olduğu belirtilmiştir (6).

Subklinik hipotiroidizm iştahsızlık, halsizlik, depresyon, bilişsel problemler ve uyku bozuklukları gibi nonspesifik bulgularla kendini gösterir. Kadınlarda bu bulgulara ilave olarak menstural siklusta anormallikler ve fertilite problemleri ortaya çıkabilir. Subklinik hipotiroidinin belirgin klinik bulgulara sahip olmaması nedeniyle toplumda rutin popülasyon taraması önerilmektedir (81,86).

Tiroid stimulan hormon düzeyi $\geq 10 \mu\text{IU/mL}$ olan subklinik hipotiroidi hastalarında kardiyovasküler hastalık riskinin belirgin olarak artması nedeniyle ilaç tedavisi uygulanması gerektiği belirtilmektedir(22,89).Ancakbu hastaların tedavi edilip edilmemesi konusunda görüş birliğine varılabilmiş değildir. (23,90).

Subklinik hipotiroidisi olan hastalarda tanı konulmadan önce gerekli fiziksel ve biyokimyasal incelemenin yapılması gereklidir. Biyokimyasal incelemede serum TSH, sT₄ ve serum lipid düzeyleri ölçülmelidir. Serum TSH yüksekliği geçici olabilir; bu nedenle serum TSH ve sT₄ ölçümü iki hafta veya üç ay arayla tekrarlanmalıdır (90). Tekrarlayan ölçümlerde elde edilen sonuçların doğru olarak değerlendirilmesi için bireyler arası ve bireyiçi varyasyonun bilinmesi gerekir (91,92). Hastaya ait iki farklı test sonucu rastlantısal varyasyonu gösterdiği gibi hastalığın aktivitesinin değiştiğinde gösterebilir (93).

2.5. Major Plazma Lipoproteinleri

2.5.1. Şilomikron

Şilomikronlar bağırsak tarafından üretilir ve diyet kaynaklı lipidlerin dokulara taşınmasından sorumludur. Trigliserid bakımından zengindir ancak serbest kolesterol, fosfolipidler ve protein içeriği diğer lipoproteinlere oranla daha düşüktür. Şilomikronlar mezenterik lenfatikler aracılığı ile dolaşıma çıkar. Dolaşımdaki diğer lipoproteinlerden apoC-II'yi alır. ApoC-II lipoprotein lipazın kofaktörüdür. Kapiller endotel yüzeyindeki lipoprotein lipazın etkisiyle şilomikron yapısındaki trigliseridleri

ve yüzey moleküllerini kaybeder (94, 95). Yeni oluşan partiküllere şilomikron kalıntısı adı verilir. Şilomikron kalıntıları apoE aracılığı ile karaciğer tarafından uzaklaştırılır (92, 96).

Yüksek lipid ve düşük protein içeriği nedeniyle yoğunluğu sudan daha azdır. Plazma şilomikron içeriğinin yüksek olması durumunda plazmanın görünümü süte benzer. Şilomikron yapısındaki apolipoproteinler apoB-48, apoA-I, apoA-IV, apoC-I, apoC-II, apoC-III ve apoE'dir (97,98).

2.5.2. Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein (VLDL)

VLDL partikülleri karaciğer kökenli trigliserid ve kolesterolden oluşur (99). VLDL'nin yaklaşık olarak %50'si trigliserid, %40'ı kolesterol ve fosfolipitten %10'u ise proteinden meydana gelir. Şilomikronlarla karşılaştırıldığında VLDL partikülleri daha küçüktür. VLDL partiküllerinin büyüklüğü farklılık gösterebilir. Trigliserid ve apoC'den zengin partiküller daha büyüktür. Plazmada aşırı miktarda bulunduğunda plazmanın bulanık görünmesine neden olur. Lipid/protein oranı şilomikronlardan daha düşük olduğundan dansitesi daha yüksektir. VLDL yapısındaki apolipoproteinler başlıca apoB-100, apoC-I, apoCII, apoC-III ve apoE'dir (100).

Lipoprotein lipaz VLDL'nin hidrolizinde görev yapar. VLDL'nin hidrolize olması sonucu VLDL kalıntısı veya IDL denilen ve aterojenik etkileri fazla olan yapılar ortaya çıkar. Bu partiküller plazmadan LDL reseptörleri aracılığı ile uzaklaştırılır ve LDL'ye metabolize edilir (95, 101).

2.5.3. Düşük Dansiteli Lipoprotein (LDL)

Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kan dolaşımındaki VLDL'nin metabolize edilmesi sonucu üretilir ve insan plazmasındaki lipoproteinlerin yaklaşık %50'sini ihtiva eder (94). LDL'nin yapısının yaklaşık %50'si kolesterol, %25'i protein %20'si ise fosfolipidlerden oluşur ayrıca çok az miktarda trigliserid ihtiva eder. LDL partikülleri şilomikron ve VLDL partiküllerine oranla daha küçüktür. Bu nedenle

plazmada çok yüksek miktarlarda bulunsa da plazmanın görünümünde değişikliğe neden olmaz (94,96).

Düşük yoğunluklu lipoprotein yapısındaki kolesterolün önemli bir kısmı esterleşmiştir. Karaciğer apoB-100 aracılığı ile plazmadaki LDL'nin yaklaşık %75'ini dolaşımdan uzaklaştırır. Geri kalan LDL ise ateromatöz dokular gibi diğer dokular tarafından tutulur. Küçük LDL partikülleri daha az kolesterol esteri ve daha düşük kolesterol/apoB oranına sahiptir (95,97). Küçük LDL partiküllerinin kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu belirtilmektedir (102).

2.5.4. Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL)

HDL karaciğer ve bağırsakta üretilen yapısında protein, kolesterol, fosfolipid ve çok az miktarda trigliserid içeren küçük partiküllerdir. HDL ters kolesterol taşınımından sorumludur (103-105). İn vitro çalışmalarda HDL'nin anti-inflamatuvar, antioksidan, antitrombotik etkileri olduğu ve nitrik oksit indüksiyon mekanizmasında rol oynadığı gösterilmiştir (104,106).

Partiküller yük ve büyüklüklerine göre alt populasyonlarına ayrılır (95,97, 107). Ultrasantrifüjle iki önemli sınıfa ayrılır. Bunlar HDL2 ve HDL3'tür. HDL partikülleri aynı zamanda içerdiği apolipoproteine görede iki alt gruba ayrılmaktadır. Bunlar sadece apoA-I içeren ve hem apoA-I hem de apoA-II içeren HDL partikülleridir (104,105).

HDL kolesterolün klirensinde rol oynayan en önemli organ karaciğerdir. Karaciğerde eksprese edilen SR-B1 reseptörleri aracılığı ile HDL-C'deki kolesterol esterleri dolaşımdan uzaklaştırılır. Kolesterol esterleri HDL'den uzaklaştırıldıktan sonra geri kalan yapı (kolesterol depleted HDL) tekrar dolaşıma verilir (107,108).

SR-B1 reseptörü olmayan transgenik fareler üzerinde yapılan çalışmada plazma HDL seviyesinin arttığı, karaciğerin HDL alımının yavaşladığı ve ateroskleroz

riskinin arttığı belirlenmiştir. Ayrıca bu farelerde ters kolesterol taşınımında azaldığı tespit edilmiştir. Aşırı SR-B1 ekspresyonu yapan farelerde ise artmış ters kolesterol taşınımı ve plazma HDL seviyesinde azalma görülür. Aynı zamanda bu farelerde ateroskleroz riskinin azaldığı tespit edilmiştir. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda SR-B1'in HDL uptake'ı üzerinde fareler kadar etkili olmadığı tespit edilmiştir (95).

HDL metabolizmasında görevli kolesterol ester transfer protein (CETP) adı verilen alternatif bir mekanizma daha vardır. Kolesterol ester transfer protein apoB lipoproteinlerden trigliseridleri uzaklaştırarak HDL'den kolesterol esterlerinin apoB'lere transferini sağlar. ApoB karaciğerdeki LDL reseptörleri aracılığı ile dolaşımdan uzaklaştırılır (104).

2.6 Plazma Aterojenik İndeks

İleride gelişebilecek kardiyovasküler olayların önceden belirlenmesi için kullanılan parametrelerden biri de PAİ'dir (109). Frolich ve ark.(109) koroner anjiyografi yapılan 1 108 hasta ile yaptıkları çalışmada PAİ'nin kardiyovasküler hastalık riskinin göstergesi olduğunu belirtmiştir. PAİ değeri trigliseridin HDL-C'ye oranının logaritması alınarak hesaplanır(110,111). PAİ ile HDL-C ve LDL-C'nin alt gruplarının partikül büyüklüğü arasında güçlü bir korelasyon vardır (112). Aynı zamanda PAİ değeri 3.6'nın üzerinde olan bireylerde metabolik sendrom gelişme riskinin fazla olduğu belirtilmektedir (113).

2.7.Non-HDL kolesterol (Non-HDL-C)

Non-HDL-C; LDL-C, IDL-C, Lp(a) ve VLDL-C'deki toplam kolesterol miktarını yansıtmaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar vasküler olaylarda riskin belirlenmesinde non-HDL-C'nin LDL-C'den daha üstün olduğu, aynı zamanda non-HDL-C ve apo-B'nin birbirleriyle iyi korelasyon gösterdiği belirtilmektedir. (114). Adult treatment panel III (ATP III)'de hipertrigliseridemi olan hastalarda tedavinin non-HDL-C ile takip edilmesi gerektiği belirtilmektedir (103). Ayrıca Wanja ve ark. (115) TSH düzeyi ile non-HDL-C arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmiştir.

2.8. Total Kolesterol/HDL-C Oranı

Total kolesterol/HDL-C oranının ileride gelişebilecek kardiyovasküler hastalıkların tahmin edilmesinde LDL-C'ye göre daha güçlü bir belirteç olduğu belirtilmektedir (116). Framingham kalp çalışmasında total kolesterol/HDL oranı 6,4 ve daha fazla olan erkeklerin LDL-C'ye göre hesaplanan riskten %2-14 daha fazla riske sahip olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada total kolesterol/HDL oranı 5,6 ve daha fazla olan kadınların ise LDL-C'ye göre hesaplanan riskten %25-45 daha fazla risk taşıdıkları belirlenmiştir (117).

2.9. Tiroid Hormonlarının Yağ Metabolizmasına Etkileri

Tiroid hormonları lipid sentezini, mobilizasyonunu ve yıkımını etkiler (118). Tiroid hormonları karaciğerdeki 3-hidroksi 3-metil glutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktazı indükleyerek kolesterol sentezini artırır (119). Aynı zamanda lipoprotein lipaz aktivitesini artırarak trigliseridlerin hidrolizini hızlandırır (118).

Hipotiroidizmde hepatik lipaz aktivitesi azalırken lipoprotein lipaz aktivitesi normal veya azalmıştır. Buna bağlı olarak trigliserid düzeyi normal veya yüksek bulunur (120-122). Hipertiroidizmde ise lipoprotein lipaz aktivitesi genelde normaldir (120,123). Ancak Asetil CoA karboksilaz 1 ve karnitin palmitoil transferaz 1a ekspresyonu arttığından VLDL-C biyosentezi artar (124,125).

Tiroid hormonları aynı zamanda kolesterol ester transfer protein ve hepatik lipaz aktivitelerini etkiler. Hipertiroidizmde aktiviteleri artarken hipotiroidizmde azalır. Ayrıca karaciğerde X reseptör aracılı ATP bağlayan kaset taşıyıcı A1 gen ekspresyonunu artırarak HDL-C seviyesinde değişikliğe neden olur (125,126). Özellikle T₃, karaciğerdeki LDL reseptör gen ekspresyonunu aktive ederek LDL-C klirensini artırır. Bu durum hipo ve hipertiroidizmde görülen LDL-C düzeyindeki değişiklikleri açıklamaktadır (118).

Ayrıca tiroid hormonu α -1 reseptörleri beyaz yağ dokusundaki lipogenezden sorumlu iken β reseptörleri karaciğerdeki lipojenik ve lipolitik enzimlerin

aktivitelerinden sorumludur (117,124). Tiroid hormon bozukluklarında dislipidemilerin görülmesinin diğer nedenide oksidatif stres ve insülin direnci gibi metabolik bozukluklardır(127,128).

2.10. Subklinik Hipotiroidinin Serum Lipid Parametrelerine Etkileri

Subklinik hipotiroidi ateroskleroz için risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Bunun nedeni olarak bu hastalarda artan serum total kolesterol, LDL-C ve trigliserid düzeyi ile azalan HDL-C düzeyi gösterilmektedir (6,129-133). Aynı zamanda birçok çalışmada subklinik hipotiroidinin serum Lp(a) düzeyini etkilediği belirtilmektedir. (134-136). Ancak subklinik hipotiroidizm hastalarının serum lipid düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda iki grup arasında istatistiksel olarak herhangi bir farkın olmadığı bildirilmiştir (137,138).

Rotterdam çalışmasında yaşlı kadınlarda subklinik hipotiroidinin ateroskleroz ve miyokardial infarktüs için bağımsız risk faktörü olduğu belirtilmektedir (135,136).

Serum lipid seviyeleri ile tiroid bezi fonksiyonu ve insülin direnci arasında ilişki olduğu belirtilmektedir. Framantle Diyabet çalışmasında hastalarda insülin direnci olması durumunda TSH seviyesi ile serum lipid düzeyleri arasında ilişki olduğu belirtilmiştir (137,138).

TSH değeri referans değerlerin üst sınırına yakın olan ancak antitiroid antikoru pozitif olan hastalarda kolesterol seviyesinin yüksek olduğu belirtilmiştir (138).

2.11. Yaş ve Cinsiyetin Serum Lipid Parametrelerine Etkileri

Koroner kalp hastalığı tüm dünyada ölüm nedenleri içerisinde birinci sırada yer alır (139). Koroner kalp hastalıklarının görülme sıklığı erkeklerde kadınlardan daha fazladır. Bu nedenle 1990'ların başına kadar kardiyovasküler araştırma programları genelde erkekler üzerinde yapılmaktaydı. Ancak daha sonra kardiyovasküler araştırma programlarına kadınlarda da dâhil olmaya başlandı. Bunun sonucunda koroner kalp

hastalıklarının tanı ve tedavisinde cinsiyete bağlı değişkenlerin olduğu görüldü (140-142). Koroner kalp hastalıklarının ortaya çıkmasında roloynayan risk faktörleri erkek ve kadınları eşit düzeyde etkilese de kadınlarda hastalığın prognozu erkeklerden daha kötüdür (143,144).

Koroner kalp hastalıklarında serum lipid düzeyi genel risk faktörleri içerisinde önemli bir yer tutar. Serum lipid düzeyi yaş ve cinsiyete bağlı değişkenlik gösterir (145). Artmış total kolesterol ve LDL-C hem erkek hem de kadınlarda koroner kalp hastalığı için risk faktörüdür (146,147). Total kolesterol ve LDL-C düzeyi erkek ve kadınlarda 20 yaşına kadar eşit düzeyde iken 3. ve 4. dekatlarda erkeklerde kadınlara oranla daha fazla artmaktadır (148,149). Ancak menopoza sonrası kadınlarda total kolesterol ve LDL-C düzeyindeki artış erkeklerden daha fazladır (150-152). Postmenopozal dönemde LDL-C konsantrasyonundaki artış; azalan östrojen seviyesine bağlı olarak LDL reseptör aktivitesinde azalmaya yolaçar (153).

Scandinavian simvastatin survival çalışmasında koroner kalp hastalığı olan ve total kolesterol düzeyi yüksek hastalarda total kolesterol düzeyinin düşürülmesinin her iki cinsiyette de major koroner olayları %34 azalttığı belirtilmiştir. Ancak kolesterol seviyesini düşüren ilaçlara olan cevabın da cinsiyete bağlı değişiklik gösterdiği belirtilmiştir (154). Bir başka çalışmada ise (Cholesterol and Recurrent Events (CARE) çalışması) ortalama kolesterol seviyesi 6.2 mmol/L olan hastalarda pravastatinin major koroner olayları kadınlarda erkeklerden 2 kat daha fazla azalttığı bildirilmiştir (155).

HDL kolesterol de total kolesterol ve LDL-C düzeyi gibi cinsiyete bağlı değişkenlik göstermektedir. Kadınlarda HDL-C düzeyi her yaş döneminde erkeklerden daha fazladır (151,156,157). Kadınlarda menopoza sonrası HDL-C düzeyinin azaldığını gösteren çalışmalar olsa da bu konuda farklı görüşler mevcuttur (151,158-161). İleride gelişebilecek koroner arter hastalığının belirlenmesinde HDL-C'nin öngörü değerinin kadınlarda erkeklerden daha fazla olduğu belirtilmektedir.

Postmenopozal dönemde HDL-C düzeyinin düşmesinin koroner kalp hastalığı riskini önemli ölçüde arttırdığı belirtilmektedir (145). Veterans Affairs Cooperative

Studies Program High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention (VA-HIT) çalışmasında her iki cinsiyette de HDL-C düzeyindeki ılımlı artışlarda bile major kardiyovasküler olaylarda ciddi azalmaların olduğu gösterilmiştir(162).

Artmış trigliserid düzeyleri hem erkek hemde kadınlarda artmış koroner kalp hastalığı riski ile ilişkilidir. Trigliserid düzeyi erkeklerde yaşla birlikte artmaya başlar ve 40-50 yaşlarında en yüksek seviyesine ulaşır. Daha sonraki dönemde trigliserid seviyesinde hafif düşüklükler görülebilir. Kadınlarda ise trigliserid düzeyi yaşam boyu artmaya devam eder (163). Artmış trigliserid düzeyleri genelde azalmış HDL-C düzeyi ile beraber görülmektedir. Trigliserid düzeylerindeki yüksekliğin bu nedenle koroner kalp hastalığı riskini arttırdığı öne sürülmüştür (110).

Bir metaanalizde 46 000 erkek ve yaklaşık 11 000 kadın incelenmiş vetrigliserid düzeyindeki 1 mmol/L'lik artışın koroner kalp hastalığını sırasıyla %32 ve %76 oranında arttırdığı tespit edilmiştir. Sonuçlar HDL-C düzeyi ve diğer risk faktörlerine göre düzeltilindiğinde ise bu oran erkekte %14'e kadınlarda ise %37'ye düşmüştür. Çalışmada koroner arter hastalığı riski yönünden erkek ve kadınlar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir (164). National Cholesterol Education Programme kadınlarda trigliseridin optimal seviyesinin erkeklerden daha düşük olabileceğini belirtilmiştir (165).

2.12. Lipoproteinler ve Ateroskleroz

Anormal lipoprotein metabolizması ateroskleroz oluşumunda en önemli hazırlayıcı faktördür. Koroner kalp hastalarının %70'inde dislipidemi görülmektedir. Aterom oluşumunda yüksek LDL-C, Lp(a) ve trigliserid düzeyi ile düşük HDL-C düzeyi etkilidir (166). Diğer risk faktörleri normal olsa dahi apoB-100 içeren lipoprotein konsantrasyonu yüksek olan bireylerde ateroskleroz gelişme riski fazladır. Aterogenezin apoB-100 içeren lipoproteinlerin ekstrasellüler matriksteki

proteoglikanlarla interaksyonu sonucu başladığı gösterilmiştir. Ekstrasellüler matrikste defektif proteoglikan bulunan farelerde ateroskleroz gelişiminin daha az olduğu gösterilmiştir (167).

Aterogenezde lipoproteinlerin alt gruplarının partikül büyüklükleride önemlidir. Küçük LDL partikülleri büyük LDL partiküllerine oranla endotel bariyerine 1,7 kat daha fazla penetre olur. Elektronegatif küçük LDL partikülleri pozitif yüklü intimal proteoglikanlar ile reaksiyona girer. Küçük LDL partiküllerinin damar duvarı içine girmesi sonucu reaktif oksijen türleri yüzey fosfolipidleri ve nonesterifiye kolesterolün modifikasyonuna neden olur. (168,169).

Okside LDL ateroskleroz oluşumunda önemli rol oynar. Plazma okside LDL-C düzeyindeki artış endotel yüzeyinin fonksiyonunun bozulmasına neden olur. Oksidasyon damar endoteli, makrofajlar, düz kas hücresi ve T lenfositlerde gerçekleşebilir. LDL kolesterol makrofaj içine CD36 aracılığı ile girer ve aterosklerotik plak içinde köpük hücreleri içinde depolanır (170-172). Vitamin E'nin CD36 reseptör ekspresyonunu azaltarak okside LDL-C alımını azalttığı belirtilmektedir (173-175).

Küçük LDL-C fenotipine sahip bireylerde yüksek trigliserid, VLDL-C ve IDL düzeyi görülmektedir. Aynı zamanda azalmış HDL2 kolesterol ve insülin direnci gibi diğer risk faktörleride görülmektedir (176).

Aterojenik lipidlerden biride VLDL-C'dir. Hipertrigliseridemi olan hastaların VLDL-C'leri apoE bakımından zengindir. Bu durum VLDL-C'de konformasyonel değişikliğe neden olarak makrofajlar tarafından fagositozunu kolaylaştırır ve okside LDL-C'ye benzer etkilere neden olur. Ancak hipertrigliserideminin aterogenezdeki rolü hala tartışmalıdır. Hipertrigliseridemili hastalarda HDL-C seviyesi düşüklüğü belirtilmiştir. Trigliserid düzeyinin yüksekliğinden çok HDL-C seviyesindeki azalmanın aterogenezde rol oynadığı belirtilmektedir (177,178).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Tasarımı ve Çalışma Grubunun Seçilmesi

Aralık 2010-Kasım 2011 dönemleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran 88 000 hastaya ait laboratuvar ve klinik veri taranarak subklinik hipotiroidi tanısı almış 213 hasta çalışmaya dahil edildi. Diyabeti olan, hiperlipidemi tedavisi gören, ailesel dislipidemisi olan, malignitesi olanlar, gebeler ve kronik böbrek yetmezliği olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya kontrol grubu olarak 178 ötiroid sağlıklı birey dahil edildi.

Hastalığın serum lipid düzeylerine etkisinin anlaşılabilmesi için hasta ve kontrol grubundaki bireylerin serum lipid düzeyleri karşılaştırıldı. Ayrıca meydana gelen değişikliğin TSH düzeyine bağlı olup olmadığının anlaşılabilmesi için hasta ve kontrol gruplarında serum lipid düzeyleri ile TSH arasındaki korelasyon incelendi.

Sağlıklı bireylerde TSH düzeyinin 2,5 μ IU/mL ve altında olması gerektiği belirtilmektedir (179,180). Bu nedenle bizim çalışmamızda sağlıklı bireyler TSH düzeylerine göre 2,5 μ IU/mL'nin üstü ve altı şeklinde iki gruba ayrıldı ve gruplar arasında serum lipid düzeyleri karşılaştırıldı. Ayrıca serum lipid düzeyleri göz önüne alındığında optimal TSH seviyesinin belirlenebilmesi için tüm çalışma grubunda NCEP'in koroner kalp hastalığı riski için belirttiği LDL-C düzeyleri kullanılarak TSH düzeyindeki değişim incelendi (96).

Subklinik hipotiroidi hastalarında tedaviye başlanması gereken TSH düzeyi farklılık göstermektedir (23, 90). Bu hastalarda hiperlipidemi nedeniyle tiroid replasman tedavisine başlanabileceği belirtilmektedir (26). Hasta grubu TSH seviyesine göre 4-6 μ IU/mL, 6,1-10 μ IU/mL ve ≥ 10 μ IU/mL olmak üç gruba ayrıldı ve gruplar arasında serum lipid düzeyleri arasındaki fark incelendi.

Cinsiyet ve yaş serum lipid parametrelerinin düzeyleri üzerine etkili iki önemli fizyolojik faktördür (181). Subklinik hipotiroidi hastalarında cinsiyet ve yaşın serum lipid düzeylerine etkisini inceleyebilmek için hasta ve kontrol grubundaki bireyler

cinsiyet ve yaşa göre gruplandırılarak serum lipid düzeyleri grup içi ve gruplar arasında karşılaştırıldı. Kadın hastalar yaşlarına göre gruplandırılırken ortalama menopoz görülme yaşı dikkate alındı (182,183). Erkek hastalar yaşlarına göre gruplandırılırken yeterli hasta sayısına ulaşamadığından NCEP (National Cholesterol Education Program) 'in erkeklerde kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olarak belirttiği 45 yaş sınır değeri olarak kullanılamadı. Bu nedenle kadınlarda olduğu gibi 50 yaş sınır değeri olarak kabul edildi.

3.2. Tiroid Durumunun Değerlendirilmesi

3.2.1. Serum TSH Düzeyinin Belirlenmesi

Ölçüm Beckman Coulter DXI 800® otoanalizöründe Access HYPER sensitif (hTSH) test kiti kullanılarak immünoenzimatik sandviç yöntemi ile ölçüldü. Bu yöntemde hasta serumu keçi anti hTSH alkalen fosfataz konjugatı, tamponlanmış protein çözeltisi ve immobilize fare monoklonal anti hTSH antikoru kaplı paramanyetik partiküller içeren reaksiyon kabına eklenir. Keçi anti hTSH alkalen fosfataz konjugatı hTSH üzerindeki farklı bir antijenik bölgeyle reaksiyona girerken, hTSH katı faz üzerindeki immobilize monoklonal anti-hTSH'a bağlanır. Reaksiyon kabındaki inkübasyonun ardından maddeler katı faza bağlanır. Bağlanmamış maddeler yıkanarak uzaklaştırılır. Daha sonra kemilüminesans substrat olan Lumi-Phos 530 kaba eklenir ve reaksiyonun oluşturduğu ışık bir luminometre kullanılarak ölçülür. Işık üretimi, örnekteki insan tiroid uyarıcı hormon konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Çalışmanın yapıldığı dönemde TSH için laboratuvarımızda kullanılan referans aralığı 0,34-4,25 µIU/mL idi.

3.2.2. Serum sT₃ Düzeyinin Belirlenmesi

Ölçüm Beckman Coulter DXI 800® otoanalizöründe Access Free T₃ test kiti kullanılarak kompetitif immünoenzimatik yöntem ile ölçüldü. Bu yöntemde alkalen fosfatazla birleşmiş anti-T₃ monoklonal antikor konjugatı içeren reaksiyon kabına örnek eklenir. Inkübasyon sırasında, örnekteki sT₃, anti-T₃ antikoruyla reaksiyona girer. Daha sonra streptavidin ve biyotin ile işaretli T₃ analoguyla kaplı

partiküllerkarşıma eklenir. Anti-T₃ antikoruna üzerindeki boş bağlanma bölgeleri, T₃ analogu aracılığıyla partikülle birleşir. Reaksiyon kabındaki inkübasyonun ardından, katı faza bağlanmamış maddeler yıkanarak uzaklaştırılır. Daha sonra ortama kemilüminesans substrat Lumi-Phos 530 eklenir ve reaksiyonun oluşturduğu ışık bir luminometre kullanılarak ölçülür. Işık üretimi, örnekteki sT₃konsantrasyonuyla ters orantılıdır. Çalışmanın yapıldığı dönemde sT₃ için laboratuvarımızda kullanılan referans aralığı 2,5-3,9 pg/mL idi. Bu test, 2,0 pg/mL'nin üzerindeki konsantrasyonlarda $\leq$ %12'lik toplam impresizyon sergiler.

3.2.3. Serum sT₄ Düzeyinin Belirlenmesi

Ölçüm Beckman Coulter DXI 800® otoanalizöründe Access Free T₃ test kiti kullanılarak kompetitif immünoenzimatik yöntem ile ölçüldü. Reaksiyon kabına biyotin, örnek, tamponlanmış protein çözeltisi ve streptavidin kaplı katı fazla birleşmiş monoklonal anti-tiroksin (T₄) antikoruna eklenir. Bu ilk inkübasyon sırasında, biyotinle birleşmiş anti T₄ antikoruna katı faza ve örnekteki sT₄'e bağlanır. Reaksiyon kabındaki inkübasyonun ardından, maddeler katı faza bağlanır ve bağlanmamış maddeler yıkanarak uzaklaştırılır. Daha sonra reaksiyon kabına tamponlanmış protein çözeltisi ve triiyodotironin (T₃) alkalin fosfataz konjugatı eklenir. T₃ alkalin fosfataz konjugatı boş anti T₄ antikor bağlanma bölgelerine bağlanır. Reaksiyon kabındaki inkübasyonun ardından, maddeler katı faza bağlanır ve bağlanmamış maddeler yıkanarak uzaklaştırılır. Daha sonra kemilüminesans substrat Lumi-Phos 530 kaba eklenir ve reaksiyonun oluşturduğu ışık bir luminometre kullanılarak ölçülür. Işık üretimi örnekteki sT₄konsantrasyonuyla ters orantılıdır. Çalışmanın yapıldığı dönemde sT₄için laboratuvarımızda kullanılan referans aralığı 0,61 - 1,12ng/dL idi. Bu test $\geq$ 0,61 ng/dL konsantrasyonlarda $\leq$ %10 CV ve $<$ 0,61 ng/dL konsantrasyonlarda $<$ 0,06 ng/dL SD toplam impresizyon sergiler.

3.3. Lipid Parametrelerinin Değerlendirilmesi

3.3.1. Serum Trigliserid Düzeyinin Belirlenmesi

Ölçüm Beckman Coulter DXC 800 UniCel® otoanalizöründe enzimatik kolorimetrik yöntemle gerçekleştirildi. Bu amaçla Trigliserid GPO reaktifi kullanıldı. Numune içindeki trigliserid lipazın etkisiyle gliserol ve serbest yağ asitlerine hidroliz olur. Gliserol kinaz, gliserofosfat oksidaz ve horseradish peroksidaz kullanılan birleştirilmiş üç enzimatik adımdan sonra ortaya çıkan hidrojen peroksitin 3,5-dikloro-2-hidroksibenzensülfonik asit ve 4-aminoantipirin ile reaksiyona girmesi sonucunda, kırmızı bir kuinonimin boya oluşur. Sistem 520 nanometredeki absorbens değişikliğini takip eder. Absorbanstaki bu değişiklik numunedeki trigliserid konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Çalışmanın yapıldığı dönemde trigliserid için laboratuvarımızda kullanılan referans aralığı < 150 mg/dL idi.

3.3.2. Serum Total Kolesterol Düzeyinin Belirlenmesi

Ölçüm Beckman Coulter DXC 800 UniCel® otoanalizöründe enzimatik kolorimetrik yöntemle gerçekleştirildi. Reaksiyonda, kolesterol esteraz kolesterol esterlerini serbest kolesterol ve yağ asitlerine hidrolizler. Serbest kolesterol, kolesterol oksidaz ile kolesten-3-on ve hidrojen peroksitde yükseltgenir. Peroksidaz, renkli bir kuinonimin ürünü üretmek için hidrojen peroksit 4-aminoantipirin ve fenol ile reaksiyona girer. Sistem 520 nanometredeki absorbens değişikliğini takip eder. Absorbanstaki bu değişiklik numunedeki total kolesterol konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve sistem tarafından total kolesterol konsantrasyonunun hesaplanması ve gösterilmesi için kullanılır. Çalışmanın yapıldığı dönemde total kolesterol için laboratuvarımızda kullanılan referans aralığı 0-200 mg/dL idi.

3.3.3. Serum HDL-C Düzeyinin Belirlenmesi

Ölçüm Beckman Coulter DXC 800 UniCel® otoanalizöründe enzimatik kolorimetrik yöntemle gerçekleştirildi. Yöntem sadece HDL lipoprotein partiküllerini çözündüren ve renkli bir ürün veren kromojenlerin varlığında kolesterol esteraz ve

kolesterol oksidazla reaksiyona girmesi için HDL kolesterolü serbest bırakan bir deterjanın varlığına dayanmaktadır. Reaksiyonda bulunan bir polianyon LDL, VLDL ve şilomikronlakompleks oluşturarak HDL kolesterol için seçiciliği artırır. Sistem 560 nanometredeki absorbans değişikliğini takip eder. Absorbanstaki bu değişiklik numunedeki kolesterol konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve sistem tarafından HDL-kolesterol konsantrasyonunun hesaplanması ve gösterilmesi için kullanılır. Çalışmanın yapıldığı dönemde HDL için laboratuvarımızda kullanılan referans aralığı 35-85 mg/dL'idi.

3.3.4. Serum LDL-C Düzeyinin Belirlenmesi

Serum trigliserid düzeyi < 400 mg/dL olan hastaların LDL-C düzeylerinin tespit edilmesinde Friedewald formülü kullanıldı ($LDL-C = Total\ kolesterol - (HDL-C + Trigliserid \times 0.20)$) (95).

Serum trgliserid düzeyi ≥ 400 mg/dL olan hastaların LDL-kolesterol (LDL-C) düzeylerinin ölçümü Beckman Coulter DXC 800 UniCel® otoanalizöründe enzimatik kolorimetrik yöntemle gerçekleştirildi. Yöntem LDL dışındaki lipoprotein partiküllerini çözündüren ve renksiz bir reaksiyon oluşturmak için kolesterol esteraz ve kolesterol oksidazla reaksiyona girmesi için HDL kolesterolü serbest bırakan bir deterjanın varlığına dayanmaktadır. İkinci bir deterjan kalan LDL partiküllerini çözünmesine neden olur. Daha sonra kromojenik bağlayıcı bir madde renk oluşumunu sağlar. Sistem 560 nm'deki absorbanstaki değişikliği takip eder. Absorbanstaki bu değişiklik numunedeki LDL kolesterol konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve sistem tarafından LDL kolesterol konsantrasyonunun hesaplanması ve gösterilmesi için kullanılır. Çalışmanın yapıldığı dönemde LDL için laboratuvarımızda kullanılan referans aralığı 0-100 mg/dL idi.

3.3.5. Serum VLDL-C Düzeyinin Belirlenmesi

Hastaların serum VLDL-C düzeyi Friedewald formülü kullanılarak belirlendi $VLDL = Trigliserid / 5$ (95). Serum trgliserid düzeyi ≥ 400 mg/dL olan hastaların LDL-kolesterol (LDL-C) düzeylerinin ölçümü Beckman Coulter DXC 800

UniCel® otoanalizöründe enzimatik kolorimetrik yöntemle gerçekleştirildi ve elde edilen değerler kullanılarak VLDL-C düzeyi hesaplandı.

3.3.6. Serum Non-HDL-C Düzeyinin Belirlenmesi

Hastaların serum non-HDL-C düzeyi "total kolesterol-HDL-C" formülü ile hesaplandı (114)

3.3.7. Plazma Aterojenik İndeks ve Total Kolesterol/HDL-C Oranının Hesaplanması

Plazma aterojenik indeks düzeyleri hesaplanırken log (trigliserid/HDL-C) formülü kullanıldı(111).Total kolesterol/HDL-C oranı ise total kolesterol düzeyleri HDL-C düzeylerine bölünerek hesaplandı (116).

3.4. İstatistiksel Analiz

Değişkenlerin dağılım karakteristiklerini belirleyebilmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Nonparametrik dağılan değişkenlerin analizinde Mann-Whitney U testi, parametrik dağılan değişkenlerin analizinde Student t testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama $\pm$ SD ve ortanca değer olarak verildi (25.ve 75. persentil). $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Subklinik hipotiroid hastalarında serum TSH düzeylerine göre gruplandırılan hastaların serum lipid parametrelerinin analizinde Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Hasta ve kontrol grubunda serum TSH düzeyi ile serum lipid parametreleri arasındaki korelasyon, değerler nonparametrik dağıldığından Spearmen korelasyonu kullanılarak incelendi. Tüm çalışma grubunda farklı LDL-C düzeylerindeki serum TSH değişiminin incelenmesi için ROC analizi yapıldı. Analizler SPSS15.0 (SPSS, Chicago, Illinois, ABD) programı kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik Verilerinin Değerlendirilmesi

Çalışmaya subklinik hipotiroidi tanısı almış 213 hasta ve kontrol grubu olarak 178 kişi dahil edildi. Hastaların 164 (%77)'ü kadın 49 (%23)'u erkekti. Erkek hastaların 26 (%53,06)'sı 50 yaşın altında iken 23 (%46,94)'ü 50 yaş ve üzerinde idi. Kadın hastaların ise 87 (%53)'si 50 yaşın altında iken 77 (%47)'si 50 yaş ve üzerindeydi. Kontrol grubunun 125 (%70,22)'i kadın 53 (%29,78)'ü erkekti. Sağlıklı erkeklerin 25 (%47,17)'i 50 yaşın altında iken 28 (%52,83)'i 50 yaşın üstünde idi. Sağlıklı kadın hastaların 63 (%50,4)'ü 50 yaşın altında iken 62 (%49,6)'si 50 yaş ve üstünde idi. Hasta ve kontrol grupları ile ilgili demografik veriler Tablo 4.1.'de verilmiştir.

4.2. Hasta ve Kontrol Grubunun Serum Lipid Parametrelerinin Karşılaştırılması

Hasta grubunda ortalama serum TSH, sT₃ ve sT₄ düzeyleri sırasıyla 5,73 µIU/mL, 2,83 pg/mL ve 0,88 ng/dL idi. Kontrol grubunda ortalama serum TSH, sT₃ ve sT₄ düzeyleri sırasıyla 1,49 µIU/mL, 3,2 pg/mL ve 1,01 ng/dL idi. İki grup arasında TSH (p < 0,001), sT₃ (p < 0,031) ve sT₄ (p < 0,019) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı.

Subklinik hipotiroidi hastalarında serum LDL-C, non-HDL-C, total kolesterol ve total kolesterol/HDL-C düzeyi kontrol grubundan daha yüksek bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Ancak HDL-C, trigliserid, VLDL-C ve PAİ düzeyleri yönünden iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmadı (Bkz. Tablo 4.1.).

Tablo 4.1.Hasta ve kontrol grupları arasında serum lipid parametrelerinin karşılaştırılması

	Kontrol	Hasta	p
n(%)	178(%45,52)	213(%54,48)	
Kadın/Erkek (n)	125/53	164/49	
Yaş (ortalama±SD)	47.48 ± 15.54	48.12 ± 14.65	0,747
LDL-C (mg/dL)	109,00(85,00-130,25)	126,00(104,50-164,00)	< 0,001
HDL-C (mg/dL)	45,00(38,00-52,00)	41,00(35,00-48,00)	0,524
non-HDL-C (mg/dL)	130,50(103,75-155,00)	155,00(128,50-203,50)	< 0,001
VLDL-C (mg/dL)	21,50(14,00-31,25)	27,00(19,00-37,50)	0,096
Trigliserid (mg/dL)	126,00(68,00-155,50)	134,00(92,50-189,00)	0,091
Total kolesterol (mg/dL)	177,50 (150,75-196,00)	195,00(176,00-243,00)	< 0,001
Total kolesterol/HDL-C	4,09(3,28-5,20)	4,9(4,02-6,28)	0,038
PAİ	0,22(0,15-0,35)	0,24(0,19-0,40)	0,134

Değerler ortalama±SD ve median (25. -75. persentil) olarak ifade edildi.

4.3. Kontrol Grubunda Serum TSH Düzeyi ile Serum Lipid Düzeyleri Arasındaki Korelasyonun İncelenmesi

Sağlıklı bireylerde serum TSH düzeyi ile LDL-C ($p < 0,001, r = 0,370$) total kolesterol ($p < 0,001, r = 0,304$), non-HDL-C ($p < 0,001, r = 0,348$) ve total kolesterol/HDL-C ($p < 0,001, r = 0,304$) düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanırken trigliserid ($p = 0,988, r = 0,001$), HDL-C ($p = 0,541, r = -0,450$), VLDL-C ($p = 0,857, r = 0,140$) ve PAİ ($p = 0,630, r = 0,361$) düzeyleri ile TSH arasında herhangi bir korelasyona rastlanmadı.

4.4. Subklinik Hipotiroidi Hastalarında Serum TSH Düzeyi ile Serum Lipid Düzeyleri Arasındaki Korelasyonun İncelenmesi

Subklinik hipotiroidi hastalarında serum TSH düzeyi ile LDL-C ($p < 0,001, r = 0,482$) total kolesterol ($p < 0,001, r = 0,427$), non-HDL-C ($p < 0,001, r = 0,455$) ve total kolesterol/HDL-C ($p < 0,001, r = 0,432$) düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı. Ancak trigliserid ($p = 0,200, r = 0,880$), HDL-C ($p = -0,119, r = -0,107$), VLDL-C ($p = 0,271, r = 0,760$) ve PAİ ($p = 0,093, r = 0,113$) düzeyleri ile TSH arasında herhangi bir korelasyon rastlanmadı.

4.5. Farklı Serum TSH Düzeylerine Sahip Sağlıklı Bireylerde Serum Lipid Parametrelerinin Karşılaştırılması

Farklı serum TSH düzeylerine sahip sağlıklı bireylerin serum lipid düzeyleri karşılaştırılırken cinsiyet ve yaşın etkisinin ortadan kaldırılması amacıyla istatistiksel analiz sırasında ilgili faktörlerin etkileri sabit tutuldu ve kontrol grubundaki kişiler serum TSH düzeylerine göre iki gruba ayrıldı.

Birinci grubun TSH düzeyi $0,54 - 2,5 \mu\text{IU/mL}$ arasındaydı. İkinci grubun TSH düzeyi ise $2,53 - 4,25 \mu\text{IU/mL}$ arasında idi. TSH düzeyi $2,53 - 4,25 \mu\text{IU/mL}$ arasında olan ötiroid bireylerin serum LDL-C, non-HDL-C, total kolesterol ve total kolesterol/HDL-C düzeyleri TSH düzeyi $0,54 - 2,5 \mu\text{IU/mL}$ arasında olan ötiroid bireylerden daha yüksek bulundu. İki grup arasında HDL-C, trigliserid, VLDL-C ve

PAİ düzeyi yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı (Bkz Tablo 4.2.).

Tablo 4.2. Sağlıklı bireylerde TSH düzeylerine göre serum lipid parametrelerinin karşılaştırılması

	TSH <2,5 µIU/mL	TSH >2,5 µIU/mL	<i>p</i>
n(%)	60(%33,71)	118(%66,29)	
Yaş(ortalama±SD)	47,78 ± 15,64	47,48 ± 15,50	0,673
LDL-C (mg/dL)	103,00 (83,00-130,00)	124,00(109,25-137,50)	0,017
HDL-C (mg/dL)	45,00(38,00-52,00)	42,50(38,50-47,75)	0,628
Non HDL-C (mg/dL)	127,50(101,75-154,25)	147,50(139,25-155,75)	0,002
VLDL-C (mg/dL)	21,00(14,00-31,00)	26,50(11,25-37,75)	0,431
Trigliserid (mg/dL)	114,50(68,75-149,25)	123,00(55,75-189,75)	0,461
Total kolesterol (mg/dL)	172,00(148,00-196,00)	193,50(184,50-196,00)	0,003
Total kolesterol/HDL-C	3,85(3,14-4,69)	4,42(4,06-5,22)	0,029
PAİ	0,23(0,15-0,34)	0,21(0,15-0,36)	0,494

Değerler %95 güven aralığında ortalama±SD ve ortanca (25.-75. persentil) olarak verildi.

4.6. Farklı TSH Düzeylerine Sahip Subklinik Hipotiroidi Hastalarında Serum Lipid Parametrelerinin Karşılaştırılması

Farklı serum TSH düzeylerine sahip hastaların serum lipid düzeyleri karşılaştırılırken cinsiyet ve yaşın etkisinin ortadan kaldırılması amacıyla istatistiksel analiz sırasında ilgili faktörlerin etkileri sabit tutuldu ve subklinik hipotiroidi hastaları serum TSH düzeylerine göre üç gruba ayrıldı.

Gruplardaki hastaların serum TSH düzeyleri sırasıyla 4,3 - 6 μ IU/mL, 6 - 10 μ IU/mL ve ≥ 10 μ IU/mL idi. Gruplar arasında LDL-C, non-HDL-C, total kolesterol ve total kolesterol/HDL-C düzeyleri bakımından anlamlı farklılık görülürken HDL-C, trigliserid, VLDL-C ve PAİ yönünden gruplar arasında herhangi bir farklılığa rastlanmadı (Bkz. Tablo 4.3.).

Tablo 4.3. Farklı TSH düzeylerine sahip subklinik hipotiroidi hastalarında serum lipid parametrelerinin karşılaştırılması

	TSH=4,3 - 5,97(μ IU/mL)	TSH=6 - 9,46 (μ IU/mL)	TSH ≥ 10 (μ IU/mL)	<i>p</i>
n(%)	122	59	32	
Yaş (ortalama $\pm$ SD)	48,81 $\pm$ 15,06	46,52 $\pm$ 14,80	48,40 $\pm$ 14,93	0,778
LDL-C (mg/dL)	117,85 (95,00- 138,00)	131,00(119,00- 164,00)	155,50(148,50- 190,25)	<0,001
HDL-C (mg/dL)	41,15(35,00-49,00)	40,00(33,00-44,00)	42,00(35,00-48,00)	0,336
Non-HDL-C (mg/dL)	145,00(118,00- 172,50)	159,00(141,00- 201,70)	185,50(174,00- 222,00)	<0,001
VLDL-C (mg/dL)	25,50(18,00-35,25)	28,00(19,00-41,00)	27,00(20,70-40,75)	0,431
Trigliserid (mg/dL)	130,50(87,75- 181,25)	140,00(96,00- 203,00)	134,50(103,50- 204,00)	0,620
Total kolesterol (mg/dL)	188,50(163,50- 212,50)	198,00(180,00- 241,00)	226,00(204,25- 261,00)	<0,001
Total kolesterol/HDL-C	4,55(3,60-5,58)	5,21(4,38-6,32)	6,55(5,2-9,08)	<0,001
PAİ	0,20(0,17-0,38)	0,24(0,19-0,35)	0,23(0,15-0,27)	0,483

Değerler %95 güven aralığında ortalama $\pm$ SD ve ortanca (25.-75. persentil) olarak verildi

4.7. Tüm Çalışma Grubunda Farklı LDL-C Düzeylerinde Serum TSH Düzeyindeki Değişimin İncelenmesi

Farklı LDL-C düzeylerinde serum TSH düzeyindeki değişimi inceleyebilmek için hasta ve kontrol grubundaki tüm bireyler aynı grup içerisinde incelendi. Bu amaçla NCEP'in koroner kalp hastalığı riski için belirttiği LDL-C düzeyleri kullanıldı (96). LDL $\geq$ 100 mg/dL, LDL $\geq$ 130 mg/dL, LDL $\geq$ 160 mg/dL, LDL $\geq$ 190mg/dL değerlerine karşılık gelen serum TSH değeri ve bu TSH değeri için spesifite, sensitivite ve pozitif likelihood ratio değerleri Tablo 4.4.'da verilmiştir.

Tablo 4.4. Farklı serum LDL-C seviyelerinde serum TSH düzeylerindeki değişim

LDL-C (mg/dL)	TSH (μ IU/mL)	Spesifite(%)	Sensitivite(%)	LR (+)
LDL-C $\geq$ 100	> 2,4 μ IU/mL	70,30	60,00	1,76
LDL-C $\geq$ 130	> 4,56 μ IU/mL	66,67	65,99	1,96
LDL-C $\geq$ 160	> 5,02 μ IU/mL	74,65	71,56	2,62
LDL-C $\geq$ 190	> 5,74 μ IU/mL	82,05	79,55	4,01

LR (+): pozitif likelihood ratio, değerler %95 güven aralığında verildi.

4.8. Erkek ve Kadın Hastalarda Serum Lipid Parametrelerinin Karşılaştırılması

Erkek hastaların ortanca serum TSH, sT3 ve sT4 düzeyleri sırası ile 6,2 μ IU/mL, 2,87 pg/mL, 1,01 ng/dL idi. Kadın hastaların serum TSH, sT3 ve sT4 düzeyleri ise sırası ile 5,66 μ IU/mL, 2,82 pg/mL ve 0,77 ng/dL idi. İki grup arasında serum TSH, sT3 ve sT4 düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p > 0,05$).

Erkek hastalarda serum trigliserid ve VLDL-C düzeyleri kadın hastalardan daha yüksek bulunurken HDL-C ve total kolesterol düzeyi kadın hastalarda erkek

hastalardan daha yüksek bulundu. Diğer lipid parametreleri bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmadı (Bkz. Tablo 4.5.).

Tablo 4.5. Hasta grubundaki erkek ve kadınlarda serum lipid parametrelerinin karşılaştırılması

	Erkek	Kadın	<i>p</i>
n(%)	49 (%23)	164 (%77)	
Yaş(ortalama ± SD)	48.14±18.43	48.10±13.38	0,745
LDL-C (mg/dL)	133,00(103,00-164,00)	125,50(105,50-164,00)	0,744
HDL-C (mg/dL)	36,00(32,00-42,00)	42,30(36,00-50,00)	< 0,001
Non HDL-C (mg/dL)	152,00(130,00-203,00)	155,00(127,25-203,75)	0,892
VLDL-C (mg/dL)	29,00(20,30- 38,50)	20,60(18,00-37,75)	0,043
Trigliserid (mg/dL)	148,00(103,00-198,00)	124,00(90,00-188,25)	0,046
Total kolesterol (mg/dL)	186,00(172,00-245,00)	194,50(176,00-243,25)	0,017
Total kolesterol/HDL-C	5,48(4,59-7,12)	4,73(3,91-6,15)	0,111
PAİ	0,24(0,14-0,36)	0,22(0,19-0,38)	0,320

Değerler %95 güven aralığında ortalama±SD ve ortanca (25.-75. persentil) olarak verildi.

4.9. Sağlıklı Erkek ve Kadınların Serum Lipid Parametrelerinin Karşılaştırılması

Sağlıklı erkeklerin ortanca serum TSH, sT3 ve sT4 düzeyleri sırası ile 1,30 µIU/mL, 3,21 pg/mL, 0,97 ng/dL idi. Sağlıklı kadınların serum TSH, sT3 ve sT4 düzeyleri ise sırası ile 1,61 µIU/mL, 3,22 pg/mL ve 1,03 ng/dL idi. İki grup arasında serum TSH, sT3 ve sT4 düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p > 0,05$).

Sağlıklı erkeklerde LDL-C, VLDL-C, non-HDL-C ve trigliserid düzeyi sağlıklı kadınlardan daha yüksek bulunurken HDL-C düzeyi sağlıklı kadınlarda erkeklerden daha yüksekti. Total kolesterol, total kolesterol / HDL-C oranı ve plazma PAİ

düzeyleri bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmadı (Bkz. Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Sağlıklı erkeklerle kadınların serum lipid parametrelerinin karşılaştırılması

	Erkek	Kadın	<i>p</i>
n(%)	53 (%29,78)	125 (%70,22)	
Yaş(ortalama±SD)	47,25 ± 15,68	47,48 ± 15,54	0,642
LDL-C (mg/dL)	120,00(87,50-133,00)	109,00(83,50-130,00)	0,031
HDL-C (mg/dL)	42,00(35,00-51,50)	46,00(39,50-52,00)	0,042
Non HDL-C (mg/dl)	135,00(110,50-161,50)	129,00(102,00-152,00)	0,033
VLDL-C (mg/dL)	24,50(14,50-33,50)	20,00(14,00-31,00)	0,047
Trigliserid (mg/dL)	121,00(73,00-167,00)	108,00(66,50-150,50)	0,043
Total kolesterol (mg/dL)	179,00(151,00-196,50)	177,00(150,00-196,00)	0,631
Total kolesterol/HDL-C	4,06(3,44-5,22)	3,85(3,06-4,66)	0,095
PAİ	0,17(0,13-0,25)	0,19(0,14-0,28)	0,470

Değerler %95 güven aralığında ortalama±SD ve ortanca (25.-75. persentil) olarak verildi

4.10. Sağlıklı ve Hasta Erkeklerin Serum Lipid Parametrelerinin Karşılaştırılması

Sağlıklı erkeklerin ortanca serum TSH, sT3 ve sT4 düzeyleri sırası ile 1,30 µIU/mL, 3,21 pg/mL ve 1,01 ng/dL olarak bulundu. Hasta erkeklerin ortanca serum TSH, sT3 ve sT4 düzeyleri ise sırası ile 6,2 µIU/mL, 2,87 pg/mL ve 0,97 ng/dL olarak bulundu. Hasta erkeklerde serum TSH ($p < 0,05$) düzeyi sağlıklı erkeklerden yüksek bulunurken sT3 ($p < 0,05$) ve sT4 ($p < 0,05$) düzeyleri sağlıklı erkeklerde hasta erkeklerden daha yüksek bulundu.

Hasta erkeklerde serum LDL-C, non-HDL-C, total kolesterol ve total kolesterol/HDL-C düzeyi sağlıklı erkeklerden daha yüksek bulunurken HDL-C,

VLDL-C, trigliserid ve PAİ düzeyleri yönünden iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (Bkz. Tablo 4.7.).

Tablo 4.7. Sağlıklı ve hasta erkeklerin serum lipid parametrelerinin karşılaştırılması

	Sağlıklı erkek	Hasta erkek	<i>p</i>
n(%)	53 (%48,04)	49 (%51,96)	
Yaş (ortalama ± SD)	47,25 ± 15,68	48.14 ± 18.43	0,745
LDL-C (mg/dL)	120,00(87,50-133,00)	133,00(103,00-164,00)	0,001
HDL-C (mg/dL)	42,00(35,00-51,50)	36,00(32,00-42,00)	0,130
Non HDL-C (mg/dl)	135,00(110,50-161,50)	152,00(130,00-203,00)	0,001
VLDL-C (mg/dL)	24,50(14,50-33,50)	29,00(20,30- 38,50)	0,101
Trigliserid (mg/dL)	121,00(73,00-167,00)	148,00(103,00-198,00)	0,083
Total kolesterol (mg/dL)	179,00(151,00-196,50)	186,00(172,00-245,00)	0,030
Total kolesterol/HDL-C	4,06(3,44-5,22)	5,48(4,59-7,12)	< 0,001
PAİ	0,17(0,13-0,25)	0,24(0,14-0,36)	0,076

Değerler %95 güven aralığında ortalama±SD ve ortanca (25.-75. persentil) olarak verildi

4.11. Sağlıklı ve Hasta Kadınların Serum Lipid Parametrelerinin Karşılaştırılması

Sağlıklı kadınların ortanca serum TSH, sT3 ve sT4 düzeyleri sırası ile 1,61 µIU/mL, 3,22 pg/mL ve 1,03 ng/dL olarak bulundu. Hasta kadınların ortanca serum TSH, sT3 ve sT4 düzeyleri ise sırası ile 5,66 µIU/mL, 2,82 pg/mL ve 0,97 ng/dL olarak bulundu. Hasta kadınların serum TSH ($p < 0,05$) düzeyi sağlıklı kadınlardan yüksek bulunurken sT3 ($p < 0,05$) ve sT4 ($p < 0,05$) düzeyleri daha düşük bulundu.

Hasta kadınların LDL-C, non HDL-C, total kolesterol ve total kolesterol/HDL-C düzeyi sağlıklı kadınlardan daha yüksek bulundu. Diğer lipid parametreleri bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmadı (Bkz Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Sağlıklı ve hasta kadınların serum lipid parametrelerinin karşılaştırılması

	Sağlıklı kadın	Hasta kadın	<i>p</i>
n(%)	125 (%43,25)	164 (%56,75)	
Yaş(ortalama±SD)	47,48 ± 15,54	48.10 ± 13.38	0,512
LDL-C (mg/dL)	109,00(83,50-130,00)	125,50(105,50-164,00)	< 0,001
HDL-C (mg/dL)	46,00(39,50-52,00)	42,30(36,00-50,00)	0,390
Non HDL-C (mg/dl)	129,00(102,00-152,00)	155,00(127,25-203,75)	< 0,001
VLDL-C (mg/dL)	20,00(14,00-31,00)	20,60(18,00-37,75)	0,275
Trigliserid (mg/dL)	108,00(66,50-150,50)	124,00(90,00-188,25)	0,417
Total kolesterol (mg/dL)	177,00(150,00-196,00)	194,50(176,00-243,25)	< 0,001
Total kolesterol/HDL-C	3,85(3,06-4,66)	4,73(3,91-6,15)	< 0,001
PAİ	0,19(0,14-0,28)	0,22(0,19-0,38)	0,779

Değerler %95 güven aralığında ortalama±SD ve ortanca (25.-75. persentil) olarak verildi

4.12. Erkek ve Kadın Hastalarda Serum Lipid Parametrelerinin Yaş Gruplarına Göre Karşılaştırılması

50 yaş ve üstü erkek hastalarda ortanca serum TSH, sT3, sT4 değerleri sırası ile 5,71 µIU/mL, 2,54 pg/mL, 0,97 ng/dL olarak bulunurken 50 yaş altı erkek hastalardas serum TSH, sT3, sT4 değerleri sırasıyla 5,82 µIU/mL, 2,81 pg/mL, 0,96 ng/dL olarak bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,005$). 50 yaş üstü kadın hastalarda ortanca serum TSH, sT3, sT4 değerleri sırası ile 5,65 µIU/mL, 2,84 pg/mL, 0,99 ng/dL olarak bulunurken 50 yaş altı kadın hastalarda ortanca serum TSH, sT3, sT4 değerleri sırası ile 5,68 µIU/mL, 2,81 pg/mL, 0,97 ng/dL olarak bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,005$). Hem erkek hem de kadın hastalarda her iki yaş grubu arasında serum LDL-C, HDL-C, non-HDL-C, VLDL-C, trigliserid, total kolesterol ve total kolesterol/HDL-C düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunurken PAİ düzeyi yönünden herhangi bir farka rastlanmadı (Bkz. Tablo 4.9.).

Tablo 4.9. Erkek ve kadın hastaların serum lipid parametrelerinin yaş gruplarına göre karşılaştırılması

	Erkek		Kadın	
	Median(25p-75p)	P	Median(25p-75p)	p ^φ
LDL-C (mg/dL)				
< 50 yaş	111,00(46-131,00)	0,009	121,00(95,00-147,00)	0,027
≥ 50 yaş	122,50(102,50-157,00)		132,00(114,50-189,00)	
HDL-C (mg/dL)				
< 50 yaş	39,00(30,50-49,00)	0,048	43,00(36,00-50,00)	0,039
≥ 50 yaş	35,00(25,00-49,00)		32,00(26,00-49,00)	
Non-HDL-C (mg/dL)				
< 50 yaş	143,00(120,00-179,00)	0,006	149,00(120,00-186,00)	0,015
≥ 50 yaş	155,00(126,50-199,25)		165,00(141,00-215,00)	
VLDL-C (mg/dL)				
< 50 yaş	18,00(14,00-33,50)	0,043	23,00(17,00-37,00)	0,016
≥ 50 yaş	24,00(18,00-38,25)		30,00(19,00-39,00)	
Trigliserid (mg/dL)				
< 50 yaş	109,00(89,50-180,50)	0,045	114,00(84,00-185,00)	0,038
≥ 50 yaş	132,00(73,50-187,00)		149,00(96,50-195,50)	
Total kolesterol (mg/dL)				
<50 yaş	185,00(167,00-218,00)	0.007	187,00(170,00-255,00)	0.018
≥ 50 yaş	195,50(174,25-241,25)		201,00(184,50-257,00)	
Total kolesterol/HDL-C				
<50 yaş	4,73(3,73-6,01)	0,016	4,63(3,64-5,87)	0,041
≥ 50 yaş	4,81(3,86-6,06)		4,95(4,03-6,47)	
PAİ				
< 50 yaş	0,26 (0,21-0,40)	0,052	0,22 (0,17-0,35)	0,085
≥ 50 yaş	0,22 (0,19-0,30)		0,28 (0,34-0,40)	

p: Erkeklerde yaş gruplarına göre serum TSH, sT3 ve sT4 düzeyleri arasındaki farkı göstermektedir, p^φ: Kadınlarda yaş gruplarına göre serum TSH sT3 ve sT4 düzeyleri arasındaki farkı göstermektedir. Değerler %95 güven aralığında ve ortanca (25.-75. persentil) olarak verildi.

4.13. Sağlıklı Kadın ve Erkeklerde Serum Lipid Parametrelerinin Yaş gruplarına Göre Karşılaştırılması

50 yaş ve üstü sağlıklı erkeklerde ortalama serum TSH, sT3, sT4 değerleri sırası ile 1,30 μ IU/mL, 3,47 pg/mL, 1,06 ng/dL olarak bulunurken 50 yaş altı sağlıklı erkeklerde ortalama serum TSH, sT3, sT4 değerleri sırası ile 1,45 μ IU/mL, 3,02 pg/mL, 1,04 ng/dL olarak bulundu. İki grup arasındaserum TSH, sT3, sT4 değerleri yönünden istatistiksel olarak herhangi bir farka rastlanmadı ($p > 0,05$). 50 yaş üstü sağlıklı kadınların ortalama serum TSH, sT3, sT4 değerleri sırası ile 1,61 μ IU/mL, 3,20 pg/mL, 1,03 ng/dL olarak bulunurken 50 yaş altı sağlıklı kadınların ortalama serum TSH, sT3, sT4 değerleri sırası ile 1,52 μ IU/mL, 3,40 pg/mL, 1,03 ng/dL olarak bulundu. İki grup arasındaserum TSH, sT3, sT4 değerleri yönünden istatistiksel olarak herhangi bir farka rastlanmadı ($p > 0,05$).

50 yaş ve üzeri sağlıklı erkeklerde serum LDL-C, VLDL-C, non HDL-C, trigliserid ve total kolesterol düzeyleri 50 yaş altı sağlıklı erkeklerden daha yüksek bulunurken HDL-C düzeyi daha düşük bulundu. 50 yaş ve üzeri sağlıklı kadınların serum LDL-C, VLDL-C, trigliserid, nonHDL-C ve total kolesterol düzeyleri 50 yaş ve altı sağlıklı kadınlardan daha yüksek bulunurken HDL-C düzeyi daha düşük bulundu. Hem erkek hemde kadınlarda PAİ ve total kolesterol/HDL-C düzeyi yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı (Bkz. Tablo 4.10.).

Tablo 4.10. Sağlıklı erkek ve kadınlarda serum lipid parametrelerinin yaş gruplarına göre karşılaştırılması

	Erkek		Kadın	
	<i>Median(25p-75p)</i>	<i>p</i>	<i>Median(25p-75p)</i>	<i>p^Ø</i>
LDL-C (mg/dL)				
< 50 yaş	108,00(86,25-133,00)	0,045	82,25(102,5-128,75)	0,036
≥ 50 yaş	115,00(89,50-133,50)		110,00(84,00-130,00)	
HDL-C (mg/dL)				
< 50 yaş	45,00(37,25-52,00)	0,019	46,00(39,00-53,00)	0,037
≥ 50 yaş	41,00(35,00-49,00)		40,00(45,50-52,00)	
Non-HDL-C (mg/dL)				
< 50 yaş	130,50(130,25-157,50)	0,023	128,00(100,00-153,00)	0,039
≥ 50 yaş	150,00(115,50-167,50)		133,00(104,00-152,00)	
VLDL-C (mg/dL)				
< 50 yaş	21,00(14,25-26,00)	0,048	19,00(12,00-31,00)	0,011
≥ 50 yaş	26,00(14,50-37,50)		21,00(14,00-30,25)	
Trigliserid (mg/dL)				
< 50 yaş	104,50(70,75-129,00)	0,021	94,00(58,00-155,00)	0,034
≥ 50 yaş	119,50(87,75-191,25)		101,50(68,00-145,00)	
Total kolesterol (mg/dL)				
<50 yaş	173,50(149,00-195,00)	0,029	170,50(145,50-197,25)	0,016
≥ 50 yaş	181,00(152,00-211,00)		181,00(153,00-195,00)	
Total kolesterol/HDL-C				
<50 yaş	3,85(3,27-4,47)	0,109	3,85(3,04-4,80)	0,629
≥ 50 yaş	4,49(3,87-5,68)		3,88(3,11-4,55)	
PAİ				
< 50 yaş	0,15(0,16-0,23)	0,277	0,21(0,17-0,25)	0,976
≥ 50 yaş	0,19(0,14-0,25)		0,29(0,20-0,36)	

p: Erkeklerde yaş gruplarına göre serum lipid parametreleri arasındaki farkı göstermektedir, p^Ø: Kadınlarda yaş gruplarına göre serum lipid parametreleri arasındaki farkı göstermektedir. Değerler %95 güven aralığında ve ortanca (25.-75. persentil) olarak verildi

4.14. Hasta ve Sağlıklı Erkeklerin Serum Lipid Parametrelerinin Yaş Gruplarına Göre Karşılaştırılması

50 yaş ve üstü sağlıklı erkeklerde ortalama serum TSH, sT3, sT4 değerleri sırası ile 1,30 μ IU/mL, 3,47 pg/mL, 1,06 ng/dL olarak bulunurken 50 yaş altı sağlıklı erkeklerde ortalama serum TSH, sT3, sT4 değerleri sırası ile 1,45 μ IU/mL, 3,02 pg/mL, 1,04 ng/dL olarak bulundu. 50 yaş ve üstü erkek hastalarda ortalama serum TSH, sT3, sT4 değerleri sırası ile 5,71 μ IU/mL, 2,54 pg/mL, 0,97 ng/dL olarak bulunurken 50 yaş altı erkek hastalarda serum TSH, sT3, sT4 değerleri sırasıyla 5,82 μ IU/mL, 2,81 pg/mL, 0,96 ng/dL olarak bulundu. Aynı yaş grubundaki sağlıklı ve hasta erkekler arasında serum TSH, sT3, sT4 değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$).

50 yaş altındaki hasta erkeklerde serum non-HDL-C, total kolesterol ve total kolesterol/HDL-C düzeyleri 50 yaş altı sağlıklı erkeklerden daha yüksek bulundu. 50 yaş ve üzeri hasta erkeklerin serum LDL-C, nonHDL-C, total kolesterol ve total kolesterol/HDL-C düzeyleri 50 yaş ve üstü sağlıklı erkeklerden daha yüksek bulundu. Hasta ve sağlıklı erkekler arasında her iki yaş grubunda da HDL-C, trigliserid, VLDL-C ve PAİ düzeyi yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı (Bkz. Tablo 4.11.).

Tablo 4.11. Sağlıklı ve hasta erkeklerin serum lipid parametrelerinin yaş gruplarına göre karşılaştırılması

	Sağlıklı erkek	Hasta erkek	
	<i>Median(25p-75p)</i>	<i>Median(25p-75p)</i>	<i>p</i>
LDL-C (mg/dL)			
< 50 yaş	108,00(86,25-133,00)	111,00(46-131,00)	0,137
≥ 50 yaş	115,00(89,50-133,50)	122,50(102,50-157,00)	0,001
HDL-C (mg/dL)			
< 50 yaş	45,00(37,25-52,00)	39,00(30,50-49,00)	0,304
≥ 50 yaş	41,00(35,00-49,00)	35,00(25,00-49,00)	0,053
non-HDL-C (mg/dL)			
< 50 yaş	130,50(130,25-157,50)	143,00 (120,00-179,00)	0,043
≥ 50 yaş	150,00(115,50-167,50)	155,00 (126,50-199,25)	0,036
VLDL-C (mg/dL)			
< 50 yaş	21,00(14,25-26,00)	18,00 (14,00-33,50)	0,729
≥ 50 yaş	26,00(14,50-37,50)	24,00 (18,00-38,25)	0,400
Trigliserid (mg/dL)			
< 50 yaş	104,50(70,75-129,00)	109,00(89,50-180,50)	0,388
≥ 50 yaş	119,50(87,75-191,25)	132,00 (73,50-187,00)	0,700
Total kolesterol (mg/dL)			
<50 yaş	173,50(149,00-195,00)	185,00 (167,00-218,00)	0,039
≥ 50 yaş	181,00(152,00-211,00)	195,50 (174,25-241,25)	0,001
Total kolesterol/HDL-C			
<50 yaş	3,85(3,27-4,47)	4,73(3,73-6,01)	0,044
≥ 50 yaş	4,49(3,87-5,68)	4,81(3,86-6,06)	<0,001
PAİ			
< 50 yaş	0,15(0,16-0,23)	0,26(0,21-0,40)	0,470
≥ 50 yaş	0,19(0,14-0,25)	0,22(0,19-0,30)	0,112

Değerler %95 güven aralığında ortanca (25.-75. persentil) olarak verildi

4.15. Hasta ve Sağlıklı Kadınlarda Serum Lipid Parametrelerinin Yaş gruplarına Göre Karşılaştırılması

50 yaş üstü sağlıklı kadınların ortalama serum TSH, sT3, sT4 değerleri sırası ile 1,61 μ IU/mL, 3,20 pg/mL, 1,03 ng/dL olarak bulunurken 50 yaş altı sağlıklı kadınların ortalama serum TSH, sT3, sT4 değerleri sırası ile 1,52 μ IU/mL, 3,40 pg/mL, 1,03 ng/dL olarak bulundu. 50 yaş üstü kadın hastalarda ortalama serum TSH, sT3, sT4 değerleri sırası ile 5,65 μ IU/mL, 2,84 pg/mL, 0,99 ng/dL olarak bulunurken 50 yaş altı kadın hastalarda ortalama serum TSH, sT3, sT4 değerleri sırası ile 5,68 μ IU/mL, 2,81 pg/mL, 0,97 ng/dL olarak bulundu. Aynı yaş grubundaki sağlıklı ve hasta kadınlar arasında serum TSH, sT3, sT4 değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$).

Her iki yaş grubundaki kadın hastalarda serum LDL-C, non-HDL-C, total kolesterol ve kolesterol/HDL-C düzeyleri aynı yaş grubundaki sağlıklı kadınlardan daha yüksek bulunurken trigliserid, HDL-C, VLDL-C ve PAİ düzeyi yönünden iki grup arasında istatistiksel olarak herhangi bir farka rastlanmadı (Bkz Tablo 4.12.).

Tablo 4.12. Hasta ve sağlıklı kadınların serum lipid parametrelerinin yaş gruplarına göre karşılaştırılması

	Sağlıklı kadın	Hasta kadın	
	<i>Median(25p-75p)</i>	<i>Median(25p-75p)</i>	<i>P</i>
LDL-C (mg/dL)			
< 50 yaş	82,25(102,5-128,75)	121,00(95,00-147,00)	0,009
≥ 50 yaş	110,00(84,00-130,00)	132,00(114,50-189,00)	<0,001
HDL-C (mg/dL)			
< 50 yaş	46,00(39,00-53,00)	43,00(36,00-50,00)	0,064
≥ 50 yaş	40,00(45,50-52,00)	32,00(26,00-49,00)	0,224
Non-HDL-C (mg/dL)			
< 50 yaş	128,00(100,00-153,00)	149,00(120,00-186,00)	0,002
≥ 50 yaş	133,00(104,00-152,00)	165,00(141,00-215,00)	<0,001
VLDL-C (mg/dL)			
< 50 yaş	19,00(12,00-31,00)	23,00(17,00-37,00)	0,069
≥ 50 yaş	21,00(14,00-30,25)	30,00(19,00-39,00)	0,086
Trigliserid (mg/dL)			
< 50 yaş	94,00(58,00-155,00)	114,00(84,00-185,00)	0,071
≥ 50 yaş	101,50(68,00-145,00)	149,00(96,50-195,50)	0,053
Total kolesterol (mg/dl)			
<50 yaş	170,50(145,50-197,25)	187,00(170,00-255,00)	0,006
≥ 50 yaş	181,00(153,00-195,00)	201,00(184,50-257,00)	<0,001
Total kolesterol/HDL-C			
<50 yaş	3,85(3,04-4,80)	4,63(3,64-5,87)	0,031
≥ 50 yaş	3,88(3,11-4,55)	4,95(4,03-6,47)	0,036
PAİ			
< 50 yaş	0,21(0,17-0,25)	0,22(0,17-0,35)	0,700
≥ 50 yaş	0,29(0,20-0,36)	0,28(0,24-0,40)	0,153

Değerler %95 güven aralığında ortanca (25.-75. persentil) olarak verildi.

5. TARTIŞMA

Tiroid hormonları lipid sentezi, metabolizması ve mobilizasyonunda görev alır. Aşikar hipotiroidi hastalarının % 90'ında hiperlipidemi görülmektedir (184). Subklinik hipotiroidi hastalarında da serum total kolesterol ve LDL-C düzeyindeki artışa bağlı hiperlipidemi görüldüğü bildirilmiştir (12,131,185,186). Ancak subklinik hipotiroidinin serum lipid düzeylerine etkisi hala tartışmalıdır (187).

Çalışmamızda subklinik hipotiroidi hastalarında serum LDL-C, total kolesterol, non-HDL-C ve total kolesterol/HDL-C düzeyleri ötiroid bireylerden daha yüksek bulundu. Triglicerid, VLDL-C, HDL-C ve PAİ düzeyi yönünden iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmadı (Bkz. Tablo 4.1.).

Canaris ve ark.(6) 22 242 ötiroid birey ile 2 336 subklinik hipotiroidi hastasının serum lipid düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmada total kolesterol ve LDL-C düzeyinin subklinik hipotiroidi hastalarında ötiroid gruptan daha yüksek olduğunu ancak HDL-C ve triglicerid düzeylerinde iki grup arasında anlamlı bir farklılığa rastlanmadığını belirtmiştir.

Walsh ve ark.(12) 1 906 ötiroid birey ile 119 subklinik hipotiroidi hastasının serum lipid düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmada serum total kolesterol ve LDL-C düzeyinin subklinik hipotiroidi hastalarında ötiroid gruptan daha yüksek olduğunu ancak HDL-C ve triglicerid düzeyi yönünden iki grup arasında herhangi bir farklılığa rastlanmadığını bildirmiştir.

Asvold ve ark.(188) bilinen herhangi bir tiroid hastalığı olmayan 30 566 kişi üzerinde yaptıkları çalışmada serum TSH düzeyindeki referans değerleri içindeki artışlarda da serum total kolesterol ve non-HDL-C düzeyinin arttığını belirtmiştir.

Wanjia ve ark.(115) 406 ötiroid bireyin serum lipid düzeylerinin TSH ile olan korelasyonunu inceledikleri çalışmada TSH ile non-HDL-C arasında pozitif korelasyon saptadıklarını belirtmiştir. Valentina ve ark.(189) 69 subklinik hipotiroidi hastası üzerinde yaptıkları çalışmada total kolesterol/HDL-C oranının sağlıklı

ötiroidkontrolllerden daha yüksek olduğunu belirtmiştir. Bizim çalışmamızda elde edilen bulgular yukarıda belirtilen çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.

Ancak subklinik hipotiroidinin serum lipid düzeylerine etkisi ile ilgili farklı bulgular da mevcuttur. Hueston ve ark.(11) 8 013 ötiroid ve 215 subklinik hipotiroidi hastasının serum lipid düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmada subklinik hipotiroidi hastalarında sadece total kolesterol düzeyinin ötiroid gruptan daha yüksek bulunduğunu bildirmiştir.

Lai ve ark.(13) 1283 ötiroid birey ile 102 subklinik hipotiroidi hastasının serum lipid düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmada HDL-C düzeyi yönünden iki grup arasında anlamlı farklılık olduğunu belirtmiştir. Ancak bu çalışmada iki grup arasında total kolesterol ve LDL-C düzeyleri karşılaştırılmamıştır.

Vierhapper ve ark.(10) 4 886 ötiroid birey ile 1 005 subklinik hipotiroidi hastasının serum lipid düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmada total kolesterol, LDL-C, HDL-C ve trigliserid düzeyleri yönünden iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmadığını belirtmiştir.

Bell ve ark.(9)1271 ötiroid birey ile 80 subklinik hipotiroidi hastasının serum lipid düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmada iki grup arasında LDL-C, HDL-C, trigliserid ve total kolesterol düzeyleri yönünden anlamlı bir farklılığa rastlanmadığını bildirmiştir.

Bizim çalışmamız ve yukarıda belirtilen diğer çalışmalar arasında farklı sonuçların ortaya çıkmasının nedeni çalışmalarda seçilen hasta gruplarının farklılık göstermesi, subklinik hipotiroidi tanısı için kullanılan TSH seviyesinin ve hastaların subklinik hipotiroidiye maruz kalma sürelerinin farklı olması olabilir. Ayrıca yukarıda belirtilen çalışmalarda yaş ve cinsiyetin serum lipid düzeylerine etkisinin göz önünde bulundurulmadığı görülmüştür. Bu faktörlerin bizim çalışmamız ve diğer çalışmalar arasında ortaya çıkan farkın nedeni olabileceği düşünülmüştür.

Bu çalışmada subklinik hipotiroidi hastaları ile kontrol grubu arasında PAİ düzeyi yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı (Bkz. Tablo 4.1.). PAİ serum trigliserid ve HDL-C düzeyleri kullanılarak hesaplanmaktadır (11). Subklinik hipotiroidi hastalarında serum lipid düzeyindeki değişimin incelendiği çalışmalarda serum trigliserid ve HDL-C düzeyinin hastalıktan etkilenip etkilenmediği konusunda farklı bulgular mevcut olsa da çalışmaların önemli bir kısmında bu parametrelerin hastalıktan etkilenmediği belirtilmektedir (6,9,10,12). Bizim çalışmamızda da hasta ve kontrol grupları arasında trigliserid ve HDL-C düzeyi yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmadı. Bu bulgular dikkate alındığında subklinik hipotiroidi hastalarında kardiyovasküler hastalık riskinin değerlendirilmesinde PAİ değerinin güvenilir bir belirteç olarak kullanılamayacağı düşünülmektedir.

Subklinik hipotiroidizmin myokard infarktüsü ve koroner arter hastalığı için risk faktörü olduğu bildirilmiştir (19). Subklinik hipotiroidi hastalarında artan total kolesterol ve LDL-C düzeyinin vasküler endotel fonksiyonunu bozduğu ve bunun ateroskleroz oluşumunu hızlandığı belirtilmektedir (190). Ayrıca non-HDL-C ve total kolesterol/HDL-C düzeylerindeki artış ileride gelişebilecek kardiyovasküler hastalık riskini arttırmaktadır (117,191).

Bu çalışmada hastaların LDL-C, total kolesterol, non-HDL-C ve total kolesterol/HDL-C değerleri kontrol grubundan daha yüksek bulundu (Bkz. Tablo 4.1.). Bu bulgular göz önüne alındığında subklinik hipotiroidinin ileride gelişebilecek kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı düşünülmektedir.

Serum TSH düzeyi ile serum lipid düzeyleri arasında korelasyon olduğu belirtilmektedir (186). Bindels ve ark.(192) TSH seviyesindeki 1 μ IU/L'lik artışın total kolesterol düzeyini kadınlarda 3,5 mg/dL; erkeklerde ise 6,2 mg/dL arttırdığını belirtmiştir. Asvold ve ark.(188) bilinen herhangi bir tiroid hastalığı olmayan 30 566 kişi üzerinde yaptıkları çalışmada serum TSH düzeyinin referans değerleri içindeki artışlarında da serum total kolesterol ve non-HDL-C düzeyinin arttığını bildirmiştir. Wanja ve ark.(115), Biondi ve ark.(22) ve Iqbal ve ark.(186) TSH düzeyi ile non-HDL-C ve total kolesterol arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmiştir. Iqbal ve

ark.(186) ve Canaris ve ark.(6) serum TSH düzeyi ile LDL-C düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandığını ancak trigliserid ve HDL-C düzeyinin TSH seviyesinden etkilenmediğini belirtmiştir.

Çalışmamızda hem kontrol hem de hastalarda serum TSH düzeyi ile LDL-C, non-HDL-C, total kolesterol ve total kolesterol/HDL-C düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanırken serum trigliserid, PAİ ve HDL-C düzeyi ile serum TSH düzeyi arasında herhangi bir korelasyona rastlanmadı.

Elde edilen bulgular yukarıda belirtilen çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur. Bu veriler dikkate alındığında hem sağlıklı bireylerde hem de subklinik hipotiroidi hastalarında serum lipid düzeylerinin serum TSH düzeyinden etkilendiği düşünülmektedir.

Subklinik hipotiroidinin tanısında kullanılan en önemli test serum TSH ölçümüdür (26). Bu nedenle TSH'ın optimal veya referans değerinin doğru belirlenmesi oldukça önemlidir. Ancak serum TSH düzeyinin optimal ve referans değeri konusunda görüş birliğine varılamamıştır. Optimal ve referans değer birbirinden farklı terimlerdir ve klinisyene bireyin sağlıklı olduğu, yakından takip edilmesi gerektiği veya tedavi edilmesi gerektiği gibi bilgileri verebilir (81,193).

Günümüzde laboratuvarların önemli bir kısmında serum TSH'ı için kullanılan referans aralığı 0,3-5,0 $\mu\text{IU/mL}$ 'dir (193). TSH'ın referans ve optimal değerini belirlemek amacıyla yapılan çalışmaların önemli bir kısmında çalışmaya dahil edilen bireylere ait demografik ve klinik bilgilerin farklılık göstermesi en önemli problemlerden biridir (190).4,5 $\mu\text{IU/mL}$ 'nin üstündeki TSH düzeylerine sahip bireylerde aşikar hipotiroidi görülme oranının fazla olması ve bu kişilerde yüksek düzeyde antitiroid antikorunun görülmesi nedeniyle üst referans ve optimal değer yeniden tanımlanması gerektiği belirtilmektedir (26,193).

Serum TSH'ın dağılımı Gaussian dağılımına uymamaktadır. Dağılımın Gaussian hale getirilmesi halinde serum TSH için üst referans değerinin 2,5 $\mu\text{IU/mL}$ olduğu belirtilmektedir (49).

Serum TSH için yapılan referans aralığı çalışmalarında çalışmaya katılan bireyler arasından tiroid otoantikor düzeyi pozitif ve otoimmün tiroid hastalığı yönünden aile hikayesi pozitif olan hastalar çalışma dışı bırakıldığında referans aralığının 0,4-2,5 μ IU/mL olarak bulunduğu bildirilmiştir (193). Wartofsky ve ark.(49) ve Spencer ve ark.(180) TSH üst referans değerinin sırasıyla 3,0 μ IU/mL ve 2,5 μ IU/mL olması gerektiğini belirtmişlerdir.

İyot eksikliği bulunmayan bölgelerde serum TSH ile ilgili yapılan referans aralığı çalışmasında ortalama TSH düzeyi 1.5 μ IU/mL olarak bulunmuştur (8,66). Vanderpump ve ark.(81) TSH düzeyi 2,5 μ IU/mL'den büyük olan kişilerde ileride aşikar hipotiroidi görülme olasılığının ve antitiroid antikorlarının görülme sıklığının TSH düzeyi 0,5-2,5 μ IU/mL olanlardan daha fazla olduğunu bildirmiştir (50). Türk endokrinoloji ve metabolizma derneği tiroid replasman tedavisi alan subklinik hipotiroidi hastalarında hedeflenen serum TSH düzeyinin < 2,5 μ IU/mL olduğunu belirtmiştir.

Çalışmamızda TSH düzeyi 2,53-4,25 μ IU/mL olan bireylerde serum LDL-C, non-HDL-C, total kolesterol ve total kolesterol/HDL-C düzeyleri TSH düzeyi 0,54 - 2,5 μ IU/mL arasında olan bireylerden daha yüksek bulundu (Bkz. Tablo 4.2.). Ayrıca serum TSH düzeyinin 2,4 μ IU/mL'nin üzerindeki bireylerde LDL-C düzeyinin 100 mg/dL'nin üzerinde çıkma ihtimalinin 2,4 μ IU/mL'nin altındaki bireylerden 1,76 kat daha fazla olduğu tespit edildi (Bkz. Tablo 4.4.) Ayrıca çalışmamızda serum TSH düzeyi 0,54-2,5 μ IU/mL arasında olan bireylerin serum ortalama LDL-C düzeyi 103 mg/dL olarak bulunurken serum TSH düzeyi 2,53-4,25 olan bireylerde ortalama serum LDL-C düzeyi 124 mg/dL olarak bulundu (Bkz. Tablo 4.2.).

NCEP LDL-C düzeyinin 100 mg/dL'nin altında olmasının kardiyovasküler hastalıklar için negatif risk faktörü olduğunu belirtmektedir (96). Elde edilen bu bulgular dikkate alındığında sağlıklı bireylerde optimal serum TSH düzeyi olarak belirtilen 2,5 μ IU/mL değerinin serum lipid düzeyleri göz önüne alındığında da optimal değer olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

NCEP LDL-C düzeyinin 130 mg/dL'nin üstünde olan bireylerde ileride gelişebilecek kardiyovasküler hastalık riskinin arttığını belirtmektedir (96). Bizim çalışmamızda NCEP'in koroner kalp hastalığı riski için belirtmiş olduğu LDL-C düzeyleri eşik değer olarak kabul edilerek serum LDL-C düzeyindeki değişimin hangi TSH düzeylerinde meydana geldiği tespit edilmeye çalışıldı. LDL-C düzeyi için > 130 mg/dL değeri eşik değer olarak kabul edildiğinde TSH düzeyi $4,56 \mu\text{IU/mL}$ 'nin üzerinde olan bireylerde LDL-C düzeyinin 130 mg/dL'nin üzerinde olma ihtimalinin TSH düzeyi $4,56 \mu\text{IU/mL}$ 'nin altında olan bireylerden yaklaşık 2 kat daha fazla olduğu bulundu. LDL-C > 160 mg/dL değeri cut off olarak kabul edildiğinde TSH düzeyi $5,02 \mu\text{IU/mL}$ 'nin üzerinde olan bireylerde serum LDL-C düzeyinin 160 mg/dL ve üzerinde olma ihtimalinin serum TSH düzeyi $5,02 \mu\text{IU/mL}$ 'nin altında olan bireylerden 2,62 kat daha fazla olduğu bulundu. LDL-C düzeyi için >190 mg/dL değeri eşik değer olarak kabul edildiğinde ise TSH düzeyi $5,74 \mu\text{IU/mL}$ 'den büyük olan bireylerde serum LDL-C düzeyinin 190 mg/dL ve üzerinde olma ihtimalinin serum TSH düzeyi $5,74 \mu\text{IU/mL}$ 'nin altında olan bireylerden yaklaşık 4 kat daha fazla olduğu bulundu (Bkz. Tablo 4.4.).

Ayrıca çalışmamızdaki bulgular göz önüne alındığında NCEP'in belirttiği LDL-C düzeylerine göre serum TSH düzeyinin $4,56 \mu\text{IU/mL}$ 'nin üzerinde olduğu durumlarda kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı düşünülmektedir. Bu nedenle serum TSH'nin $4,56 \mu\text{IU/mL}$ 'nin üzerindeki bireylerin kardiyovasküler hastalık riski yönünden takip edilmesinin yararlı olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmalar subklinik hipotiroidinin olumsuz etkilerini ortaya koysa da bu hastalarda levotiroksin tedavisinin uygulanması ile ilgili önemli görüş ayrılıkları mevcuttur. Genel olarak TSH düzeyinin $10 \mu\text{IU/mL}$ 'nin üzerinde olduğu subklinik hipotiroidi hastalarına tiroid replasman tedavisinin verilmesi gerektiği belirtilmektedir. Ancak TSH düzeyi $5-10 \mu\text{IU/mL}$ olan subklinik hipotiroidi hastalarının tedavisi ile ilgili görüş ayrılıkları mevcuttur (23,90).

Gharib ve ark.(23) TSH düzeyi $10 \mu\text{IU/mL}$ 'nin altında olan subklinik hipotiroidi hastalarının da rutin olarak tedavi edilmeleri gerektiğini bildirmiştir. Ancak

Surks ve ark.(90) TSH düzeyi 10 μ IU/mL'nin altında olan bireylere ilaç tedavisi verilirken seçici davranılması gerektiğini vurgulamaktadır.

Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği TSH düzeyi > 10 μ IU/mL olan subklinik hipotiroidi hastalarına levotiroksin tedavisi verilmesi gerektiğini belirtmiştir. Ayrıca aynı kılavuzda TSH düzeyi 4-10 μ IU/mL olan ve tiroid otoantikoru pozitif, guatr varlığı ve infertilite problemi olan hastalarda da levotiroksin tedavisine başlanması gerektiği belirtilmektedir (194).

Subklinik hipotiroidi hastalarında levotiroksin tedavisiyle serum LDL-C düzeyinin azaldığı gösterilmiştir (26). 13 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde subklinik hipotiroidi hastalarına uygulanan ilaç tedavisinin serum lipid düzeyleri yönünden anlamlı iyileşmelere neden olduğu belirtilmektedir (195).

Hueston ve ark.(191)subklinik hipotiroidi hastalarında levotiroksin tedavisinin endotelial disfonksiyonun ve insülin direncinin düzelmesinde yardımcı olduğunu belirtmiştir. Ayrıca serum TSH düzeyi 5-10 μ IU/mL olan subklinik hipotiroidi hastalarında hiperlipidemi görülmesinin tedavi endikasyonu olabileceği belirtilmektedir (26).

Bizim çalışmamızda TSH düzeyine göre gruplandırılan subklinik hipotiroidi hastalarında serum LDL-C, total kolesterol, non-HDL-C ve total kolesterol/HDL-C düzeyleri yönünden gruplar arasında anlamlı farklılıklar ortaya çıktı (Bkz. Tablo 4.3). TSH düzeyi 6 - 9,46 arasında olan bireylerde TSH düzeyinin ortanca LDL-C ve total kolesterol değerleri sırasıyla 131 mg/dL ve 198 mg/dL olarak bulunurken TSH düzeyi $\geq$ 10 μ IU/mL olan bireylerde ortanca serum LDL-C ve total kolesterol düzeyleri sırasıyla 155,50 mg/dL ve 226 mg/dL olarak bulundu (Bkz Tablo 4.3.). NCEP 130 mg/dL'nin üzerindeki LDL-C düzeylerinde ileride gelişebilecek koroner arter hastalığı riskinin arttığını belirtmektedir (94). Bu veriler dikkate alındığında TSH düzeyi 6 μ IU/mL'den büyük olan subklinik hipotiroidi hastalarının kardiyovasküler hastalık riski yönünden yakından takip edilmesi gerektiği ve bu hastalarda tiroid replasman tedavisi konusunda seçici davranılabileceği düşünülmektedir.

Cinsiyet serum lipid düzeyleri üzerine etkili önemli demografik faktörlerden biridir (181).Bizimçalışmamızda erkek ve kadın hastaların serum lipid düzeyleri karşılaştırıldığında LDL-C, non-HDL-C, total kolesterol/HDL-C düzeyleri bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak bir farka rastlanmadı. Ancak HDL-C ve total kolesterol düzeyleri kadın hastalarda erkeklerden daha yüksek bulunurken trigliserid ve VLDL-C düzeyi erkek hastalarda kadın hastalardan daha yüksek bulundu (Bkz. Tablo 4.5.).

Fizyolojik olarak HDL-C seviyesi kadınlarda erkeklerden daha yüksektir (197-201). Canaris ve ark.(6)sağlıklı14 431 kadın ve 11 431 erkeğe ait serum lipid düzeylerini incelendiği çalışmada HDL-C düzeyinin kadınlarda erkeklerden daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Martinez-Hervas ve ark.(202) 731 erkek 730 kadın üzerinde yaptıkları çalışmada kadınlarda ortalama HDL-C düzeyinin erkeklerden daha yüksek olduğunu belirtmiştir.

Bizim çalışmamızda sağlıklı kadınların serum HDL-C düzeyleri sağlıklı erkeklerden daha yüksek bulundu (Bkz Tablo 4.6.). Vierhapper ve ark.(10) Hueston ve ark.(11)HDL-C düzeyi yönünden subklinik hipotiroidili hastalar ile ötiroid bireyler arasında fark olmadığını bildirmiştir. Bizim çalışmamızda da serum HDL-C düzeyi yönünden hem erkek hem de kadın hastalar ile kendi kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır (Bkz. Tablo 4.7., Tablo 4.8.). Çalışma grubumuzdaki erkek ve kadın hastalar arasındaki HDL-C farkının cinsiyete bağlı olduğu ve bu farkın hastalıktan etkilenmediği düşünülmektedir.

Non-HDL-C, HDL-C'nin aksine erkeklerde kadınlardan daha yüksektir (202,203). Bizim çalışmamızda da sağlıklı erkeklerin serum non-HDL-C düzeyi sağlıklı kadınlardan daha yüksek bulundu (Bkz. Tablo 4.6.).Wanjia ve ark.(115)ötiroid bireylerde TSH ile non-HDL arasında pozitif korelasyon saptadıklarını bildirmiştir. Bizim çalışmamızda non-HDL-C düzeyi hem erkek hem de kadın hastalarda sağlıklı gruba göre daha yüksek bulundu (Bkz. Tablo 4.7., Tablo 4.8.). Ancak hasta erkek ve kadınlar arasında serum non-HDL-C düzeyi yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı (Bkz. Tablo 4.5.). Bu bulgular dikkate alındığında hem erkek hem de kadın hastaların serum non-HDL-C düzeyinin hastalıktan etkilendiği ancak

hastalığın non-HDL-C düzeyini kadınlarda erkeklerden daha fazla arttırdığı düşünülmektedir.

Schaefer ve ark.(203) 1 584 erkek (ortalama yaş 49 ± 10) ve 1 639 (ortalama yaş 49 ± 10) kadına ait serum LDL-C düzeyinin karşılaştırıldığı 3. Framingham çalışmasında erkeklerde ortalama LDL-C düzeyinin kadınlardan daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Goh ve ark. (204)yaş aralığı 30–70 olan sağlıklı kadın ve erkeklerin serum lipid düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmada erkeklerde ortalama LDL-C düzeyinin kadınlardan daha yüksek olduğunu belirtmiştir. Bizim çalışmamızda da sağlıklı erkeklerde LDL-C düzeyi sağlıklı kadınlardan daha yüksek bulundu (Bkz Tablo 4.6.).

Subklinik hipotiroidi hastalarında serum LDL-C düzeyinin ötiroid bireylerden daha yüksek olduğu belirtilmektedir (6,12). Bu çalışmada hem erkek hem de kadın hastalarda serum LDL-C düzeyi kontrol grubundan daha yüksek bulundu (Bkz Tablo 4.7., Tablo 4.8.). Ancak hasta erkek ve kadınlar arasında serum LDL-C düzeyi yönünden anlamlı bir farklılığa rastlanmadı (Bkz Tablo 4.5.). Bu bulgular dikkate alındığında hem erkek hem de kadınlarda serum LDL-C düzeyinin hastalıktan etkilendiği ancak hastalığın LDL-C düzeyini kadınlarda erkeklerden daha fazla etkilediği düşünülmektedir. İki grup arasında non-HDL-C düzeyi yönünden fark çıkmamasının bu bulguyu desteklediği düşünülmektedir.

Subklinik hipotiroidili hastalarda ötiroid bireylere göre en fazla değişim total kolesterolde görülmektedir (6,11,12). Schianca ve ark.(205)normal glukoz toleransı görülen 343 kadın ve 246 erkek üzerinde yaptıkları çalışmada iki grup arasında total kolesterol düzeyi yönünden herhangi bir farka rastlanmadığını belirtmiştir. Habib ve ark.(205)sağlıklı erkek ve kadınların serum lipid düzeylerini karşılaştırdığı çalışmada total kolesterol yönünden iki grup arasında bir fark olmadığını belirtmiştir.

Bizim çalışmamızda da sağlıklı kadın ve erkekler arasında serum total kolesterol düzeyi yönünden herhangi bir farka rastlanmadı (Bkz. Tablo 4.6.). Ancak kadın hastaların serum total kolesterol düzeyleri erkek hastalardan daha yüksek bulundu (Bkz Tablo 4.5.). Yine bu çalışmada hem erkek hem de kadın hastaların serum

total kolesterol düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek bulundu (Bkz Tablo 4.7.,Tablo 4.8.).

Bu bulgular göz önüne alındığında subklinik hipotiroidinin hem erkek hem de kadınlarda total kolesterol düzeyini etkilediği ancak hastalığın total kolesterol düzeyini kadınlarda daha fazla arttırdığı düşünülmektedir.

Serum trigliserid düzeyinin erkeklerde kadınlardan daha yüksek olduğu belirtilmektedir (202). NHANES çalışmasında, 20–29 yaş aralığındaki erkek ve kadınlarda ortalama trigliserid düzeyi sırasıyla 103 mg/dL ve 97 mg/dL, 30–39 yaş aralığındaki erkek ve kadınlarda sırasıyla 122 mg/dL ve 103 mg/dL, 40–49 yaş aralığındaki erkek ve kadınlarda sırasıyla 153 mg/dL ve 104 mg/dL olarak bulunmuştur(207). Habib ve ark.(206) sağlıklı erkeklerde kadınlardan daha yüksek trigliserid düzeyi saptadıklarını bildirmişlerdir.Bizim çalışmamızda da sağlıklı erkeklerde serum trigliserid düzeyi sağlıklı kadınlardan daha yüksek bulundu (Bkz Tablo 4.6.).

Subklinik hipotiroidi hastaları ile ötiroid bireylerin serum lipid düzeylerinin karşılaştırıldığı birçok çalışmada subklinik hipotiroidi hastalarının serum trigliserid düzeyinin ötiroid bireylerden farklı olmadığı belirtilmiştir (6,9,10,13). Bu çalışmada da hasta erkek ve kadınların serum trigliserid ve VLDL-C düzeyleri ile sağlıklı bireyler arasında istatistiksel olarak bir farka rastlanmadı (Bkz Tablo 4.7., Tablo 4.8.). Bu bulgular dikkate alındığında erkek ve kadın hastalar arasındaki serum trigliserid ve VLDL-C düzeylerindeki farkın hastalığa bağlı olmadığı düşünülmektedir.

Linn ve ark.(208) 7 911 erkek ve 9147 kadının total kolesterol/HDL-C düzeyinin karşılaştırıldığı bir çalışmada erkeklerde ortalama total kolesterol/HDL-C oranının kadınlardan daha yüksek olduğunu belirtmiştir. Ancak bu çalışmada iki grup arasında farkın istatistiksel analizi yapılmamıştır.

Bu çalışmada da sağlıklı erkeklerde total kolesterol/HDL-C düzeyi kadınlardan daha yüksek bulundu fakat iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Bkz Tablo 4.6.). Valentina ve ark.(189) subklinik hipotiroidi hastalarında total

kolesterol/HDL-C oranının sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğunu belirtmiştir. Bizim alışmamızda hasta erkek ve kadınlar kontrol grupları ile karşılaştırıldığında hem erkek hem de kadın hastalarda total kolesterol/HDL-C düzeyi kontrol gruplarından daha yüksek bulundu (Bkz Tablo 4.7., Tablo 4.8.). Bu bulgular göz önüne alındığında hastalığın her iki cinsiyette de total kolesterol/ HDL-C düzeyinde değişikliğe neden olduğu düşünülmektedir.

Erkek ve kadın hastalarda total kolesterol/HDL-C düzeyi yönünden iki grup arasında fark çıkmamasının nedeni kadın hastalarda total kolesterol düzeyinin erkeklerden daha fazla etkilenmesine rağmen hasta kadınların erkeklerden daha yüksek HDL-C düzeyine sahip olması olabilir.

Kappert ve ark.(209) 31000 kişinin (9378 kadın, 22168 erkek) incelendiği ONTARGET ve TRANSCEND çalışmasında kardiyovasküler olaylara bağlı ölümlerde kadınların %20 daha az risk taşıdıklarını bildirmiştir. Ancak subklinik hipotiroidinin özellikle kadın hastalardaki kardiyovasküler risk faktörünü arttırdığı belirtilmektedir (19).

Çalışmamızda elde edilen bulgular dikkate alındığında hastalığın serum LDL-C, total kolesterol, non-HDL-C düzeylerini kadınlarda erkeklerden daha fazla etkilediği düşünülmektedir. Bu lipid parametrelerinin aterojenik etkiye sahip olduğu bilinmektedir (96,114).Bu nedenle hastalığın hem erkek hem de kadınlarda kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı ancak kadın hastalarda riski erkeklerden daha fazla arttırdığı düşünülmektedir.

Cinsiyet gibi yaş da serum lipid düzeyleri üzerine etkili önemli bir demografik faktördür(181).Bizim alışmamızda50 yaş ve şt kadın hastalar ile 50 yaş altı kadın hastaların serum lipid düzeyleri karşılaştırıldığında VLDL-C, LDL-C, trigliserid, non-HDL-C, total kolesterol ve total kolesterol/HDL-C düzeyi 50 yaş şt kadınlarda daha yüksek bulunurken, HDL-C düzeyi daha düşük bulundu. PAİ düzeyi yönünden iki grup arasında herhangi bir farka rastlanmadı (Bkz. Tablo 4.9.).

Jensen ve ark.(210) 30–75 yaş arasındaki kadınlarda yaşa bağlı serum lipid düzeyindeki değişiklikleri inceledikleri çalışmada kadınlarda yaş ile doğru orantılı olarak total kolesterol düzeylerinde anlamlı artış olduğunu belirtmiştir. Framingham kalp çalışmasında sağlıklı kadınlarda puberte sonrası her iki yılda bir total kolesterol düzeylerinde % 6,6'lık bir artış olduğu belirtilmektedir (211).

Bizim çalışmamızda 50 yaş ve üstü sağlıklı kadınlarda total kolesterol düzeyi 50 yaş altı sağlıklı kadınlardan daha yüksek bulundu (Bkz. Tablo 4.10.). Ayrıca bu çalışmada kadın hastalarda her iki yaş grubunda da total kolesterol düzeyi sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek bulundu (Bkz. Tablo 4.12.). Yukarıda belirtilen bulgular dikkate alındığında her iki yaş grubundaki kadın hastaların serum total kolesterol düzeyinin hastalıktan etkilendiği ve bu etkinin belli bir yaş grubuna özgü olmadığı düşünülmektedir.

Jensen ve ark.(210), Woodart ve ark.(212), Derby ve ark.(213)yaptıkları çalışmada sağlıklı kadınlarda menapoz sonrası LDL-C ve trigliserid düzeylerinde anlamlı artış olduğunu ancak HDL-C düzeyinde azalma olduğunu belirtmiştir. Igweh ve ark.(214)kadınlarda 55 yaş sonrası LDL-C düzeyinde artış saptanırken HDL-C düzeyinde azalma olduğunu belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızda 50 yaş ve üstü sağlıklı kadınlarda serum LDL-C, non-HDL-C, VLDL-C ve trigliserid düzeyi 50 yaş altı sağlıklı kadınlardan daha yüksek bulunurken HDL-C düzeyi daha düşük bulundu (Bkz Tablo 4.10.). Ayrıca bu çalışmada her iki yaş grubundaki kadın hastaların serum LDL-C ve non-HDL-C düzeyi kontrol gruplarından daha yüksek bulunurken HDL-C, trigliserid ve VLDL-C düzeyleri bakımından iki grup arasında herhangi bir fark görülmedi (Bkz Tablo 4.12.). Bu bulgular göz önüne alındığında 50 yaş altı kadın hastalar ile 50 yaş ve üstü kadın hastalar arasındaki HDL-C, trigliserid ve VLDL- C düzeyleri arasındaki farkın hastalıktan değil yaşa bağlı fizyolojik bir etkiden meydana geldiği düşünülmektedir. Serum LDL-C ve non-HDL-C düzeyi göz önüne alındığında ise total kolesterolde olduğu gibi her iki yaş grubundaki kadın hastaların serum LDL-C düzeyinin etkilendiği ancak bu etkinin belli bir yaş grubuna bağlı olmadığı düşünülmektedir.

Linn ve ark.(208)kadınlarda farklı yaş gruplarında total kolesterol/HDL-C düzeyindeki değişimi inceledikleri çalışmada yaşla birlikte total kolesterol/HDL-C düzeyinin arttığını bildirmiştir. Bizim çalışmamızda da 50 yaş ve üstü sağlıklı kadınların total kolesterol/HDL-C oranı 50 yaş altı sağlıklı kadınlardan daha yüksek bulundu (Bkz Tablo 4.10.). Ancak iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Valentina ve ark.(189) subklinik hipotiroidi hastalarında total kolesterol/HDL-C oranının sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğunu belirtmiştir. Bizim çalışmamızda da her iki yaş grubundaki kadın hastaların serum total kolesterol/HDL-C düzeyi kontrol gruplarından daha yüksek bulundu (Bkz Tablo 4.12.). Ayrıca hasta grubunda 50 yaş ve üzerindeki kadın hastalar ile 50 yaşın altındaki kadın hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. Bu bulgular göz önüne alındığında kadın hastalarda serum total kolesterol/HDL-C düzeyinin her iki yaş grubunda da etkilendiği ve bu etkinin 50 yaş ve üzerindeki kadınlarda daha belirgin olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda kadın hastalarda yaşın serum lipid düzeyleri üzerindeki etkilerine ait elde edilen tüm veriler göz önüne alındığında hastalığın kadınlarda serum lipid düzeylerine olan etkisinin total kolesterol/HDL-C düzeyi hariç belli bir yaş grubuna özgü olmadığı düşünülmektedir.

Bu çalışmada 50 yaş ve üzeri erkek hastalar ile 50 yaş altı erkek hastalar serum lipid düzeyleri yönünden karşılaştırıldığında, LDL-C, HDL-C, VLDL-C, non-HDL-C, trigliserid, total kolestrol ve total kolesterol/HDL-C düzeylerinin 50 yaş ve üstü erkek hastalarda 50 yaş altı erkek hastalardan daha yüksek olduğu bulundu. İki grup arasında PAİ yönünden herhangi bir farka rastlanmadı (Bkz. Tablo 4.9.).

Ferrara ve ark.(215) 50-93 yaş arası sağlıklı 1 041 erkek ile yaptığı çalışmada erkeklerde total kolesterol ve LDL-C düzeyi ile yaş arasında pozitif korelasyon saptadıklarını belirtmiştir.Rifai ve ark.(181)kadınlarda olduğu gibi total kolesterol düzeyinin erkeklerde de yaşla doğru orantılı olarak arttığını bu artışın da temel olarak LDL-C'den kaynaklandığını belirtmiştir.Kuzuya ve ark.(216) 1989-1998 yılları

arasındaki 10 yıllık periyotta yaş aralığı 20 - 79 olan 50 056 erkeğin serum lipid düzeylerinin yaşa bağlı değişimini incelediği çalışmada erkeklerde total kolesterol seviyesinin 20-60 yaş aralığında yaşla birlikte arttığını belirtmiştir. Bizim çalışmamızda da 50 yaş ve üzerindeki sağlıklı erkeklerde serum LDL-C ve total kolesterol düzeyleri 50 yaş altı sağlıklı erkeklerden daha yüksek bulundu (Bkz. Tablo 4.10.).

Subklinik hipotiroidi hastalarında serum LDL-C ve total kolesterol düzeyinin ötiroid bireylerden daha yüksek olduğu belirtilmektedir (6,12).Bizim çalışmamızda LDL-C düzeyi yönünden 50 yaş altı erkek hastalar ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmazken total kolesterol düzeyi 50 yaş altı erkek hastalarda kontrol grubundan daha yüksek bulundu. 50 yaş ve üstü erkek hastalarda ise hem serum LDL-C hem de total kolesterol düzeyleri aynı yaş grubundaki sağlıklı erkeklerden daha yüksek bulundu (Bkz. Tablo 4.11.). Yukarıdaki bulgular dikkate alındığında subklinik hipotiroidinin özellikle 50 yaş ve üstü erkeklerde LDL-C düzeyindeki değişimi etkilediği ancak total kolesterol düzeyi dikkate alındığında hastalığın her iki yaş grubundaki erkek hastaları etkilediği ancak bu etkinin yaşa bağlı değişiklik göstermediği düşünülmektedir.

Wilson ve ark.(207) yaşa bağlı HDL-C düzeyindeki değişimi inceledikleri çalışmada erkeklerde yaş ile HDL-C düzeyi arasında negatif korelasyon saptadıklarını belirtmiştir. Ferrara ve ark.(215) Rancho Bernardo çalışmasında 50-93 yaş aralığındaki erkek hastaların serum lipid düzeylerinin yaşa bağlı değişimini inceledikleri çalışmada HDL-C düzeyi ile yaş arasında negatif korelasyon saptadıklarını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda 50 yaş ve üstü sağlıklı erkeklerin serum HDL-C düzeyi 50 yaş altı sağlıklı erkeklerden daha düşük bulundu (Bkz. Tablo.4.10.) Vierhapper ve ark.(10) ve Hueston ve ark.(11)HDL-C düzeyi yönünden subklinik hipotiroidili hastalar ile ötiroid bireyler arasında fark olmadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda her iki yaş grubundaki hasta erkeklerin serum HDL-C düzeyleri ile kontrol grupları arasında herhangi bir farka rastlanmadı (Tablo 4.11.). Bu bulgular dikkate alındığında iki grup arasında HDL-C düzeyi yönünden ortaya çıkan farkın hastalığa bağlı olmadığı düşünülmektedir.

Carrol ve ark.(207) sağlıklı erkekler üzerinde yaptıkları çalışmada 20-29 yaş aralığında erkeklerde serum trigliserid düzeyinin 103 mg/dl, 30-39 yaş aralığındaki erkeklerde 122 mg/dL ve 40-49 yaş aralığındaki erkeklerde ise 153 mg/dL olduğunu belirtmiştir. Henze ve ark.(218) erkeklerde yaşa bağlı serum lipid düzeylerindeki değişimi inceledikleri araştırmada serum trigliserid düzeyinin yaşla doğru orantılı olarak arttığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da 50 yaş ve üstü sağlıklı erkeklerin serum trigliserid ve VLDL-C düzeyleri 50 yaş altı sağlıklı erkeklerden daha yüksek bulundu (Bkz. Tablo 4.10.). Walsh ve ark.(12) ve Bell ve ark.(9) subklinik hipotiroidi hastaları ile kontrol grubu arasında serum trigliserid ve VLDL-C düzeyi yönünden fark olmadığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da her iki yaş grubundaki hasta erkeklerle kontrol grupları arasında serum trigliserid ve VLDL-C düzeyi yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı (Bkz Tablo 4.11.). Bu bulgular dikkate alındığında 50 yaş ve üstü hasta erkeklerle 50 yaş altı hasta erkekler arasında trigliserid ve VLDL-C düzeyi yönünden ortaya çıkan farkın hastalığa bağlı olmadığı düşünülmektedir.

Linn ve ark.(208)7,911 erkekte yaşa bağlı total kolesterol/HDL-C düzeyindeki değişimi inceledikleri çalışmada ortalama total kolesterol/HDL-C düzeyinin 50 ve yaş üstü erkeklerde 50 yaş altı erkeklerden daha yüksek olduğunu belirtmiştir. Bizim çalışmamızda da 50 yaş ve üzerindeki sağlıklı erkeklerde total kolesterol/HDL-C düzeyi 50 yaş altı sağlıklı erkeklerden daha yüksek bulundu. Ancak iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak farklı değildi (Bkz Tablo 4.10.).

Valentina ve ark.(189) subklinik hipotiroidi hastalarında total kolesterol/HDL-C oranının sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğunu belirtmiştir. Bizim çalışmamızda da her iki yaş grubundaki erkek hastalarda total kolesterol/HDL-C düzeyi sağlıklı kontrol gruplarından daha yüksek bulundu (Bkz Tablo 4.11.) Yukarıdaki bulgular dikkate alındığında hastalığın her iki yaş grubunda da total kolesterol/HDL-C düzeyini etkilediği ve bu etkinin 50 yaş ve üzerindeki hastalarda daha belirgin olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda erkek hastalarda yaşın serum lipid düzeyleri üzerindeki etkilerine ait elde edilen tüm veriler göz önüne alındığında hastalığın 50 yaş ve üstü

erkeklerde LDL-C ve total kolesterol/HDL-C düzeylerini 50 yaş altı erkek hastalardan daha fazla etkilediği görölmektedir. Bu nedenle subklinik hipotiroidi hastası 50 yaş ve üstü erkeklerde ileride gelişebilecek kardiyovasküler hastalık riskini 50 yaş altı erkek hastalardan daha fazla arttırdığı düşünölmektedir.



6. SONUÇLAR

Subklinik hipotiroidi hastalarında serum LDL-C, total kolesterol, non-HDL-C ve total kolesterol/HDL-C düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek bulundu. Bu serum lipid parametrelerinin düzeylerindeki artışın ileride gelişebilecek kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı bilinmektedir. Bu nedenle subklinik hipotiroidi hastalarının ileride gelişebilecek kardiyovasküler hastalıklar yönünden yakından takip edilmesinin yararlı olacağı düşünülmektedir.

Hem sağlıklı bireylerde hem de subklinik hipotiroidi hastalarında serum lipid düzeyleri ile serum TSH düzeyi arasında korelasyon görülmesi sağlıklı bireylerde ve subklinik hipotiroidi hastalarında TSH düzeyinin serum lipid düzeyini belirleyen önemli bir etken olduğunu göstermektedir.

Ayrıca sağlıklı bireyler için de TSH değerinin >2.5 $\mu\text{IU/mL}$ olduğu durumda LDL-C düzeylerinin anlamlı şekilde arttığı gözlenmiştir. Kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan ve lipid düşürücü tedaviye başlanacak hastalarda tedavi öncesi tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilerek TSH düzeyinin 2.5 $\mu\text{IU/mL}$ 'nin altında tutulmasının tedaviye katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

TEMD 2012 kılavuzunda TSH düzeyi $4-10$ $\mu\text{IU/mL}$ olan subklinik hipotiroidi hastalarında ilaç tedavi endikasyonları olarak guatr varlığı, infertilite ve tiroid otoantikor pozitifliği belirtilmektedir. Bunlara ilave olarak yüksek serum lipid düzeylerindeki bu endikasyonlar içerisinde yer almasının yararlı olacağı düşünülmektedir.

ÖZET

Subklinik hipotiroidi; serum TSH düzeyinin üst referans sınırının dışında, serum sT₄ ve sT₃ düzeylerinin referans aralığı içinde kaldığı tiroid bezi bozukluğu olarak tanımlanır. Subklinik hipotiroidi lipid metabolizmasını etkilediğinden ateroskleroz için risk faktörü olarak değerlendirilmektedir.

Çalışmada Aralık 2010-Kasım 2011 dönemleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran 88,000 hastaya ait laboratuvar ve klinik veri tarandı. Çalışmaya 213 hasta ve 178 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hasta ve kontrollerin serum TSH, sT₃, sT₄, LDL-C, HDL-C, VLDL-C, trigliserid, total kolesterol düzeyleri karşılaştırıldı.

Çalışmada elde edilen bulgular;

(1) Subklinik hipotiroidi hastalarında serum LDL-C, non-HDL-C, total kolesterol ve total kolesterol/HDL-C düzeyi kontrol grubundan daha yüksek bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Ancak HDL-C, trigliserid, VLDL-C ve PAİ düzeyleri yönünden iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmadı.

(2) Sağlıklı ve hasta bireylerde serum TSH düzeyi ile LDL-C, total kolesterol, non-HDL-C ve total kolesterol/HDL-C düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanırken trigliserid, HDL-C, VLDL-C ve PAİ düzeyleri ile TSH arasında herhangi bir korelasyona rastlanmadı.

(3) TSH düzeyi 2,5 - 4,25 µIU/mL arasında olan ötiroid bireylerin serum LDL-C, non-HDL-C, total kolesterol ve total kolesterol/HDL-C düzeyleri TSH düzeyi 0,54 - 2,5 µIU/mL arasında olan ötiroid bireylerden daha yüksek bulundu. İki grup arasında HDL-C, trigliserid, VLDL-C ve PAİ düzeyi yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı.

(4) Farklı LDL-C düzeylerinde serum TSH düzeyindeki değişim sırasıyla $> 2,4$ $\mu\text{IU/mL}$, $>4,56$ $\mu\text{IU/mL}$, $>5,02$ $\mu\text{IU/mL}$, $>5,74$ $\mu\text{IU/mL}$ olarak bulundu.

(5) Farklı TSH düzeylerine sahip subkilnik hipotiroidi hastalarında serum lipid düzeylerinin karşılaştırıldığında gruplar arasında LDL-C, non-HDL-C, total kolesterol ve total kolesterol/HDL-C düzeyleri bakımından anlamlı farklılık görülürken HDL-C, trigliserid, VLDL-C ve plazma aterojenik indeks yönünden gruplar arasında herhangi bir farklılığa rastlanmadı.

(6) Erkek hastalarda serum trigliserid ve VLDL-C düzeyleri kadın hastalardan daha yüksek bulunurken HDL-C ve total kolesterol düzeyi kadın hastalarda erkek hastalardan daha yüksek bulundu. Diğer lipid parametreleri bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmadı.

(7) Hasta erkeklerde serum LDL-C, non-HDL-C, total kolesterol ve total kolesterol/HDL-C düzeyi sağlıklı erkeklerden daha yüksek bulundu.

(8) Hasta kadınların LDL-C, non HDL-C, total kolesterol ve total kolesterol/HDL-C düzeyi sağlıklı kadınlardan daha yüksek bulundu. Diğer lipid parametreleri bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmadı.

(9) Sağlıklı erkeklerde LDL-C, VLDL-C, non-HDL-C ve trigliserid düzeyi sağlıklı kadınlardan daha yüksek bulunurken HDL-C düzeyi sağlıklı kadınlarda erkeklerden daha yüksekti. Total kolesterol / HDL-C ve PAİ düzeyleri bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmadı.

(10) Hem erkek hem de kadın hastalarda her iki yaş grubu arasında serum LDL-C, HDL-C, non-HDL-C, VLDL-C, trigliserid, total kolesterol ve total kolesterol/HDL-C düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunurken PAİ düzeyi yönünden herhangi bir farka rastlanmadı.

(11) 50 yaş altındaki hasta erkeklerde serum non-HDL-C, total kolesterol ve total kolesterol/HDL-C düzeyleri 50 yaş altı sağlıklı erkeklerden daha yüksek bulundu. 50 yaş ve üzeri hasta erkeklerin serum LDL-C, nonHDL-C, total kolesterol ve total kolesterol/HDL-C düzeyleri 50 yaş ve üstü sağlıklı erkeklerden daha yüksek bulundu. Hasta ve sağlıklı erkekler arasında her iki yaş grubunda da HDL-C, trigliserid, VLDL-C ve PAİ düzeyi yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı.

(12) Her iki yaş grubundaki kadın hastalarda serum LDL-C, non-HDL-C, total kolesterol ve kolesterol/HDL-C düzeyleri aynı yaş grubundaki sağlıklı kadınlardan daha yüksek bulundu.

(13) 50 yaş ve üzeri sağlıklı erkeklerde serum LDL-C, VLDL-C, non HDL-C, trigliserid ve total kolesterol düzeyleri 50 yaş altı sağlıklı erkeklerden daha yüksek bulunurken HDL-C düzeyi daha düşük bulundu. 50 yaş ve üzeri hasta kadınların serum LDL-C, VLDL-C, trigliserid, nonHDL-C ve total kolesterol düzeyleri 50 yaş altı kadın hastalardan daha yüksek bulunurken HDL-C düzeyi daha düşük bulundu. Hem erkek hemde kadın hastalarda her iki yaş grubu arasında PAİ ve total kolesterol/HDL-C düzeyi yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı.

Sonuç olarak; subklinik hipotiroidi hastalarının ileride gelişebilecek kardiyovasküler hastalıklar yönünden yakından takip edilmesinin yararlı olacağı düşünülmektedir. Ayrıca sağlıklı bireylerde ve subklinik hipotiroidi hastalarında TSH düzeyinin serum lipid düzeyini belirleyen önemli bir etken olduğudüşünülmektedir.

Optimal serum TSH düzeyi olarak belirtilen $< 2,5 \mu\text{IU/mL}$ değerinin serum lipid düzeyleri göz önüne alındığında da optimal değer olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Ayrıca yine serum lipid düzeyleri dikkate alındığında TSH düzeyi $6 \mu\text{IU/mL}$ 'dan büyük olan subklinik hipotiroidi hastalarının kardiyovasküler hastalık riski yönünden yakından takip edilmesi gerektiği ve TSH düzeyinin bu değer üzerinde olduğu hastalarda tiroid replasman tedavisi konusunda seçici davranılarak ilaç tedavisi uygulanmasının yararlı olabileceği düşünülmektedir.

Hastalık serum LDL-C, total kolesterol ve non-HDL-C düzeylerini hem erkek hem de kadınlarda etkilemektedir. Ancak yukarıda belirtilen serum lipid düzeylerini kadınlarda erkeklerden daha fazla etkilediğinden hastalığın kadınlarda riski erkeklerden daha fazla arttırdığı düşünülmektedir. Ayrıca sonuçlar lipid profili açısından değerlendirildiğinde, hem erkek hem de kadın hastalarda 50 yaş ve üstündeki bireylerde koroner kalp hastalığı riskinin daha fazla arttığı gözlenmektedir.



SUMMARY

Subclinical hypothyroidism is defined as a serum thyroid stimulating hormone (TSH) above the defined upper limit of the reference range, with a serum free thyroxine (T4) within the reference range. Therefore, subclinic hypothyroidism is related to the change of serum lipids it is evaluated as an atherogenic risk factor.

In this study, we reviewed the laboratory and clinical records of 88,000 individuals from January 2010 to November 2011. We obtained the records of all patients from Ankara Numune Education and Research Hospital's laboratory information system. The study consisted of 213 patients diagnosed with subclinical hypothyroidism and 173 healthy individuals. Serum TSH, fT3, fT4, LDL-C, HDL-C, VLDL-C, triglyceride and total cholesterol levels were compared between patients and controls.

The major findings of this study were;

(1) LDL-C, non-HDL-C, total cholesterol and the ratio of total cholesterol to HDL-C levels were found to be higher in patients than controls. However, no statistically significant differences were observed between patients and controls in terms of HDL-C, triglyceride, VLDL-C and API levels.

(2) Positive correlation was observed between TSH and LDL-C, total cholesterol, non-HDL-C and total cholesterol/HDL-C ratio in controls and patients, however no correlation was observed between TSH and HDL-C, VLDL-C and API levels in controls and patients.

(3) LDL-C, non-HDL-C, total cholesterol levels and total cholesterol/HDL-C ratio were found to be higher in euthyroid group with a TSH range to 2,5 - 4,25 μ IU/mL than the other group with a TSH range to 0,54 - 2,5 μ IU/mL but no statistically significant difference was observed between groups in terms of HDL-C, triglyceride, VLDL-C and API levels.

(4) The change of TSH levels in different LDL-C levels were found as $> 2,4 \mu\text{IU/mL}$, $>4,56 \mu\text{IU/mL}$, $>5,02 \mu\text{IU/mL}$, $>5,74 \mu\text{IU/mL}$.

(5) Statistically meaningful differences were observed between patient groups which had different TSH levels in terms of LDL-C, non-HDL-C, total cholesterol levels and total kolesterol/HDL-C ratio, however no statistically difference was observed between groups in terms of LDL-C, triglyceride, VLDL-C and API.

(6) Triglyceride and VLDL-C levels were higher in male patients than female patients, however HDL-C and total cholesterol levels were higher in female patients than male patients. No difference was observed between male and female patients in terms of other lipid parameters.

(7) LDL-C, non-HDL-C, total cholesterol levels and total cholesterol/HDL-C ratio were found to be higher in male patients than healthy males.

(8) LDL-C, non HDL-C, total cholesterol levels and total cholesterol/HDL-C ratio were found to be higher in female patients than healthy male. No difference was observed between female patients and controls in terms of other lipid parameters.

(9) Non-HDL-C, total cholesterol levels and total cholesterol/HDL-C ratio were found higher in the group of < 50 years male patients than < 50 years healthy male.

(10) LDL-C, nonHDL-C, total cholesterol levels and total kolesterol/HDL-C ratio were found higher in the group of ≥ 50 years male patients than ≥ 50 years healthy male.

(11) No statistically significant differences were observed in terms HDL-C, triglyceride, VLDL-C and API levels between healthy male and male patients in both age groups.

(12) LDL-C, non-HDL-C, total cholesterol levels and total cholesterol/HDL-C ratio were found to be higher in female patients than healthy female in both age groups.

(13) LDL-C, VLDL-C, non HDL-C, triglyceride and total cholesterol levels were found to be higher in the group of ≥ 50 years healthy male than < 50 years healthy male. However, HDL-C levels were found higher in the group of < 50 years healthy male than ≥ 50 years healthy male. LDL-C, VLDL-C, triglyceride, nonHDL-C and total cholesterol levels were found higher in the group of ≥ 50 years female patients than < 50 years female patients. However, HDL-C levels were found higher in the group of < 50 years female patients. No statistically significant difference was observed between age groups in terms of API and total cholesterol/HDL-C ratio in both gender.

In conclusion; it was thought that patients with subclinical hypothyroidism should be followed closely for cardiovascular disease risk. Additionally, serum TSH levels may indicate an important factor to determine serum lipid levels in both healthy individuals and patients.

Specified as the optimal TSH levels $< 2,5 \mu\text{IU/mL}$ can be also used to take into consideration lipid levels. Patients with subclinical hypothyroidism who had $> 6 \mu\text{IU/mL}$ TSH levels should be followed closely in terms of cardiovascular disease risk. Additionally it is thought that selectively drug therapy may be useful in these patients.

Subclinical hypothyroidism affect the levels of LDL-C, total cholesterol, non-HDL-C levels and total cholesterol/HDL-C ratio in both gender. However it is found that disease has a more significant affect in female patients in terms of these lipid parameters and aslo coronary heart disease risk increases after 50 years of age in both males and females.

KAYNAKLAR

1. Peppa M, Betsi G, Dimitriadis G. Lipid Abnormalities and Cardiometabolic Risk in Patients with Overt and Subclinical Thyroid Disease. *J Lipids* 2011; 1-9. (doi:10.1155/2011/575840)
2. Bembien DA, Hamm RM, Morgan L, Winn P, ve ark. Thyroid disease in the elderly. Part 2. Predictability of subclinical hypothyroidism. *J Fam Pract* 1994;38:583-8
3. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, Appleton D, ve ark. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977;7:481-93
4. Kanaya AM, Harris F, Volpato S, Perez-Stable EJ. ve ark. Association between thyroid dysfunction and total cholesterol level in an older biracial population: the health, aging and body composition study. *Arch Intern Med* 2002;162:773-9
5. Bagchi N, Brown TR, Parish RF. Thyroid dysfunction in adults over age 55 years. A study in an urban US community. *Arch Intern Med* 1990; 150:785-7
6. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor GM, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000;160:526-34
7. Parle JV, Franklin JA, Cross KW, Jones SR, Sheppard MC. Circulating lipids and minor abnormalities of thyroid function. *Clin Endocrinol* 1992;37:411-14
8. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, ve ark. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994), National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:486-8
9. Bell RJ, Rivera-Woll L, Davison SL, Topliss DJ, ve ark. "Well-being, health-related quality of life and cardiovascular disease risk profile in women with

subclinical thyroid disease a community-based study. Clin Endocrinol 2007;66:548–56

10. Vierhapper H, Nardi A, Grosser P, Raber W, Gessl A. Low density lipoprotein cholesterol in subclinical hypothyroidism. Thyroid 2000;10:981–4
11. Hueston WJ, Pearson WS. Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. Annals of Family Medicine 2004;2:351–5
12. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O’leary P, ve ark. Thyroid dysfunction and serum lipids: a community-based study. Clin Endocrinol (Oxf) 2005;63:670– 5
13. Lai Y, Wang J, Jiang F, Wang B, ve ark. The relationship between serum thyrotropin and components of metabolic syndrome. Endocr J 2011;58:23–30
14. Lindeman RD, Romero LJ, Schade DS, Wayne Sharon ve ark. Impact of subclinical hypothyroidism on serum total homocysteine concentrations, the prevalence of coronary heart disease (CHD), and CHD risk factors in the New Mexico Elder Health Survey. Thyroid 2003;13:595-600
15. Pirich C, Mullner M, Sinzinger H. Prevalence and relevance of thyroid dysfunction in 1922 cholesterol screening participants. J Clin Epidemiol 2000;53:623–29
16. TunbridgeWM, Evered DC, Hall R, Appleton D, ve ark. Lipid profiles and cardiovascular disease in the Whickham area with particu lar reference to thyroid failure. Clin Endocrinol 1977;7:495–508
17. Valdemarsson S, Hansson P, Hedner P, Nilsson-Ehle P. Relations between thyroid function, hepatic and lipoprotein lipase activities, and plasma lipoprotein concentrations. Acta Endocrinol 1983;104:50–6

18. Althaus BU, Staub JJ, Ryff-de-Leche A, Oberhansli A, ve ark. LDL/HDL changes in subclinical hypothyroidism: possible risk factor for coronary heart disease. Clin Endocrinol 1988;28:157–63
19. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, ve ark. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. Ann Intern Med 2000;132:270–8
20. Sigal GA, Neto GM, Vinagre CJ, Diamant J, Maranh RC. Lipid Metabolism in Subclinical Hypothyroidism: Plasma Kinetics of Triglyceride-Rich Lipoproteins and Lipid Transfers to High-Density Lipoprotein Before and After Levothyroxine Treatment. Thyroid 2011;4:347-53
21. Jameson JL. Harrison's Endocrinology, 2. baskı, Medical illustrator: Dragonfly Media Group, Pennsylvania, 2010,76
22. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. Endocr Rev 2008;29:76–131
23. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, ve ark. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:581–85
24. Marwaha RK, Tandon N, Garg MK, Kanwar R, ve ark. Dyslipidemia in subclinical hypothyroidism in an Indian population. Clinical Biochem 2011;44:1214–17
25. Lu Li, Wang Beibei, Shan Z, Jiang F. The Correlation between Thyrotropin and Dyslipidemia ina Population-based Study J Korean Med Sci 2011;26: 243-49

26. Fatourehchi V. Subclinical hypothyroidism: An update for primary care physicians. *Mayo Clin Proc* 2009;84:65-71
27. Pankow BG, Michalak J, McGee MK. Adult human thyroid weight. *Health Phys* 1985;49:1097-1103
28. Nystrom E, Bengtsson C, Lindquist O, Noppa H, ve ark. Thyroid disease and high concentration of serum thyrotrophin in a population sample of women: a 4-year follow-up. *Acta Med Scand* 1981;210:39–46
29. Arvan, P, Di Jeso B. *The Thyroid: Fundamental and Clinical Text*, 9. baskı, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2005, 77
30. Giovanella L. Serum procalcitonin and calcitonin normal values before and after calcium gluconate infusion. *Exp Clin Endocrinol Diabete* 2012;120:169-70
31. Masters PA, Simons RJ. Clinical Use of Sensitive Assays for Thyroid–stimulating Hormone. *J Gen Intern Med* 1996;11:115-27
32. William F Ganong. *Ganong Medical Physiology*, 9. baskı, Prentice Hall Int Inc, ABD, 2002, 345-6
33. Magner JA. Thyroid-stimulating hormone: biosynthesis, cell biology, and bioactivity. *Endocr Rev* 1990;11:354-85
34. Huang SA, de Castro Neves LA. *Thyroid function testing*, 1. baskı, Springer, Springer New York Dordrecht Heidelberg London, ABD, 2010, 1-16
35. Izumi M, Larsen PR. Triiodothyronine, thyroxine, and iodine in purified thyroglobulin from patients with Graves' disease. *J Clin Invest* 1977;59:1105–12

36. Spitzweg C, Heufelder AE, Morris JC. Thyroid iodine transport. *Thyroid* 2000;10:321-30
37. Moreno JC, Klootwijk W, van Toor H, Graziella P, ve ark. Mutations in the iodotyrosine deiodinase gene and hypothyroidism. *N Engl J Med* 2008;358:1811 -18
38. Moreno JC, Bikker H, Kempers MJ, van Trotsenburg P, ve ark. Inactivating mutations in the gene for thyroid oxidase (THOX2) and congenital hypothyroidism. *N Engl J Med* 2002;347:95-102
39. Delange F, Burgi H, Chen ZP, Dunn JT. World status of monitoring iodine deficiency disorders control programs. *Thyroid* 2002;12:915–24
40. Van Herle AJ, Vassart G, Dumont JE. Control of thyroglobulin synthesis and secretion. (First of two parts). *N Engl J Med* 1979; 301:239-49
41. Larsen PR, Davies TF. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders, 11. baskı, Williams Textbook of Endocrinology, Saunders Elsevier, Philadelphia, 2008:299–332
42. Larsen PR. Salicylate-induced increases in free triiodothyronine in human serum. Evidence of inhibition of triiodothyronine binding to thyroxine-binding globulin and thyroxine-binding prealbumin. *J Clin Invest* 1972;51:1125–34
43. Garnick MB, Larsen PR. Acute deficiency of thyroxine-binding globulin during L-asparaginase therapy. *N Engl J Med* 1979;301:252–3
44. Sairam MR, Bhargavi GN. A role for glycosylation of the alpha subunit in transduction of biological signal in glycoprotein hormones. *Science* 1985;229:65–7

45. Utiger RD. Radioimmunoassay of human plasma thyrotropin. *J Clin Invest* 1965;44:1277–86
46. McKenzie JM. The bioassay of thyrotropin in serum. *Endocrinology* 1958;63:377–82
47. Ward G. Clinical chemistry: Theory, Analysis, Correlation. 5. baskı, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2010; 949-967
48. Nicoloff JT, Spencer CA. The use and misuse of the sensitive thyrotropin assay. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:553–58
49. Wartofsky L, Dickey RA. The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5483–88
50. Surks MI, Daniels GH. The thyrotropin reference range should remain unchanged. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5489–96
51. Beckett GJ, Toft AD. First-line thyroid function tests-TSH alone is not enough. *Clin Endocrinol*. 2003;58:20–1
52. Wardle CA, Fraser WD, Squire CR. Pitfalls in the use of thyrotropin concentration as the firstline thyroid function test. *Lancet* 2001;357:1013–14
53. Ekins R. The free hormone hypothesis and measurement of free hormones. *Clin Chem* 1992;38:1289–93
54. Stockigt JR. Free thyroid hormone measurement-a critical appraisal. *Endocrinology and metabolism. Clin North Am* 2001;30:265–89
55. Thienpont LM, Uytendaele KV, Poppe K, Velkeniers B. Determination of free thyroid hormones. *Best Pract Res Clin Endocrinol* 2013;1-12 (doi:10. 1016/2013.05.012)

56. Demers LM, Spencer CA. Laboratory medicine guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. 1. bask1, AACC press, Washington, 2002;17-24
57. Midgley JEM, Christofides ND, Rationalizing free thyroid hormone assay performance. J Clin Ligand Assay 2008;28:110-5
58. Thienpont LM. A mojour step forward in the routine measurement of free thyroid hormones. Clin Chem 2008; 54:625-6
59. Faix JD. Principles and pitfalls of free hormone measurements. Best Pract Rest Cl En 2013;1-15
60. Sterling K, Hegedus A. Measurement of free thyroxine concentration in human serum. J Clin Invest 1962;41:1031-40
61. Liewendahl K, Lamberg B-A. Free thyroxine in serum and its use in clinical diagnosis. Acta Endocrinol 1969;61:343-58
62. Dufour DR. Laboratory tests of thyroid function: uses and limitations. Endocrinol Metab Clin N Am 2007;36:579-94
63. Van Herle AJ, Uller RP, Matthews NL, Brown J. Radioimmunoassay for measurement of thyroglobulin in human serum. J Clin Invest 1973;52:1320-27
64. Uller RP, Van Herle AJ. Effect of therapy on serum thyroglobulin levels in patients with Graves disease. J Clin Endocrinol Metab 1978;46:747-55
65. Refetoff S, Lever EG. The value of serum thyroglobulin measurement in clinical practice. JAMA 1983;250:2352-7
66. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyroglobulin assays. Clin Chem 1996;42:164-73

67. Cole TG, Johnson D, Eveland BJ, Nahm MH. Cost-effective method for detection of “hook effect” in tumor marker immunometric assays. Clin Chem. 1993;39:695-6
68. Schöfl C, Schofl-Siegert B, Karstens JH, Bremer M, ve ark. Falsely low serum prolactin in two cases of invasive macroprolactinoma. Pituitary 2002;5:261-65
69. Morgenthaler NG, Froehlich J, Rendl J, Willnich M, ve ark. Technical evaluation of a new immunoradiometric and a new immunoluminometric assay for thyroglobulin. Clin Chem 2002; 48:1077-83
70. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, Wang CC, ve ark. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1998;84:1121-27
71. Ajjan RA, Weetman AP. Samter's Immunological Diseases, 1. baskı, Wolters Kulwar Company, London, United Kingdom, 2001:605-26
72. Weetman AP. Autoimmune thyroid disease: propagation and progression. Eur J Endocrinol. 2003;148:1-9
73. Weetman AP. Graves' disease. N Engl J Med 2000;343:1236-48
74. Khoo TK, Bahn RS. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy: the role of autoantibodies. Thyroid 2007;17:1013-18
75. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. Lancet 2004;363:793-803
76. Kuijpers JL, De Hann-Meulman M, Vader HL, Pop VJ, ve ark. Cell-mediated immunity and postpartum thyroid dysfunction: a possibility for the prediction of disease? J Clin Endocrinol Metab 1998;83:1959-66

77. Muller AF, Drexhage HA, Berghout A. Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of childbearing age: recent insights and consequences for antenatal and postnatal care. *Endocr Rev.* 2001;22:605-30
78. McLachlan SM, Rapoport B. The molecular biology of thyroid peroxidase: cloning, expression and role as autoantigen in autoimmune thyroid disease. *Endocr Rev* 1992;13:192-206
79. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Brewis M, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol* 1977;7:481-93
80. Samuels MH. Subclinical thyroid disease in the elderly. *Thyroid* 1998;8:803-13
81. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxford)*. 1995;43:55-68.
82. Samuels MH. Subclinical thyroid disease in the elderly. *Thyroid* 1998;8:803-13
83. Feldt-Rasmussen U. Treatment of hypothyroidism in elderly patients and in patients with cardiac disease. *Thyroid* 2007;17:619-24
84. Davis JD, Tremont G. Neuropsychiatric aspects of hypothyroidism and treatment reversibility. *Minerva Endocrinol* 2007;32:49-65
85. Diez JJ, Iglesias P. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years, an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4890-7

86. Cooper DS. Clinical practice. Subclinical hypothyroidism. N Engl J Med 2001;345:260–5
87. Ayala AR, Danese MD, Ladenson PW. When to treat mild hypothyroidism. Endocrinol Metab Clin North Am 2000;29:399–415
88. Güllü S. Tiroid Hastalıklarının Fonksiyonel ve Morfolojik Tanısında Faydalanan Yöntemler. 2.baskı, MN Medikal & Nobel, Ankara 2005:173-199
89. Jameson JL. Harrison's Endocrinology, 2. baskı, Medical illustrator: Dragonfly Media Group, Pennsylvania, 2010,76
90. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, ve ark. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. JAMA 2004;291:228–38
91. Fraser CG. Changes in serial results. 1. baskı, AACC Press, Washington DC,.2001, 67–90
92. Petersen PH, Sandberg S, Fraser CG, Goldschmidt H. Influence of index of individuality on false positives in repeated sampling from healthy individuals. Clin Chem Lab Med 2001;39:160–5
93. Karmisholt J, Andersen S, Laurberg P. Variation in thyroid function tests in patients with stable untreated subclinical hypothyroidism. Thyroid 2008;18:303–8
94. Gregory LC. Appleton & Langes Outline Review Clinical Chemistry. 1. baskı, McGraww-Hill, ABD, 2001,27-51.
95. Soh J, Josekutty J. Clinical diagnosis and management by laboratory methods. 22. baskı, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2011, 226.

96. Bishop ML, Fody EP, Schoeff LE. Clinical chemistry techniques, principles, correlations. 6.baskı, Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2010;328-51
97. Mahley RW, Ineratiy TL, Rall SC, Weisgraber KH. Plasma Lipoproteins: Apolipoprotein, Structure and Function, J Lipid. Res 1984;25:1277-94
98. Mahley RW, Hussain MM. Chylomicron and Chylomicron Remnant Catabolism. Curr Opin Lipidol 1991;2:170-6
99. Raabe M, Veniant MM, Sullivan MA, Zlot CH, ve ark. Analysis of the role of microsomal triglyceride transfer protein in the liver of tissue-specific knockout mice. J Clin Invest 1999;103:1287-98.
100. Rader DJ, Hoeg JM, Brewer HB Jr. Quantitation of plasma apolipoproteins in the primary and secondary prevention of coronary artery disease. Ann Intern Med 1994;120:1012-25
101. Philips NR, Waters D, Havel RJ. Plasma Lipoproteins and Progression of Coronary Artery Disease Evaluated by Angiography and Clinical Events. Circulation 1993;88:2762-70
102. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, Cantin B, Dagenais DR, Lupien PJ, Despere PJ. Small, Dense Low Density Lipoprotein particles as a predictor of the Risk of ischemic Heart Disease in Men. Circulation 1997;95:69-75.
103. Adult Treatment Panel III Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. JAMA 2001;285:2486-97
104. Mooradian AD, Haas MJ, Wehmeier KR, Wong NCW. Obesity-related Changes in High-density Lipoprotein Metabolism. Obesity 2008;16:1152-60

105. Mooradian AD, Albert SG, HaasMJ. Low serum high-density lipoprotein cholesterol in obese subjects with normal serum triglycerides: the role of insulin resistance and inflammatory cytokines *Diabetes Obes Metab* 2007;9:441–43
106. Vaisar T, Pennathur S, Green PS, Gharib SA. Shotgun proteomics implicates protease inhibition and complement activation in the antiinflammatory properties of HDL *J Clin Invest* 2007;117:746–56
107. Havel RJ. Postprandial hyperlipidemia and Remnant Lipoproteins. *Curr. Opin. Lipidol* 1994;5:102-9
108. Trigatti BL, Krieger M, Rigotti A. Influence of the HDL Receptor SR-BI on Lipoprotein Metabolism and Atherosclerosis *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:1732-38
109. Frohlich J, Dobiasova M. Fractional esterification rate of cholesterol and ratio of triglycerides to HDL-cholesterol are powerful predictors of positive findings on coronary angiography. *Clin Chem* 2003;49:1873 – 80
110. Gaziano JM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Breslow JL, ve ark. Fasting triglycerides, high density lipoprotein, and risk of myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:2520-25
111. Nwagha UI, Ikekpeazu EJ, Ejezie FE, Neboh EE, ve ark. Atherogenic index of plasma as useful predictor of cardiovascular risk among postmenopausal women in Enugu, Nigeria. *Afr Health Sci* 2010;10:248-52
112. Dobiasova M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FER HDL). *Clin Biochem* 2001;34:583-88

113. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, Chu J, ve ark. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med.* 2003;139:802–9
114. Sniderman AD, Hogue JC, Bergeron J, Gagné C, ve ark. Non-HDL cholesterol and apoB in dyslipidaemia. *Clin Sci* 2008;114:149–55
115. Wanjia X, Chenggang W, Aihong W, Xiaomei Y, ve ark. A high normal TSH level is associated with an atherogenic lipid profile in euthyroid nonsmokers with newly diagnosed asymptomatic coronary heart disease. *Lipids Health Dis* 2012;11:2-8
116. Wallis EJ, Ramsay LE, UI Haq I, Ghahramani P, Jackson PR, Rowland-Yeo K, Yeo WW. Coronary and cardiovascular risk estimation for primary prevention: validation, of a new Sheffield table in the 1995 Scottish health survey population. *BMJ* 2000; 671-6.
117. Kinosian B, Glick H, Garland G. Cholesterol and coronary heart disease: predicting risks by levels and ratios. *Ann Intern Med.* 1994;121:641-7.
118. Zhu X, Cheng SY. New insights into regulation of lipid metabolism by thyroid hormone. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010;17:408– 13
119. Cachefo ANA, Boucher P, Vidon C, Dusserre E, ve ark. Hepatic lipogenesis and cholesterol synthesis in hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5353–57
120. Abrams JJ, Grundy SM, Ginsberg H. Metabolism of plasma triglycerides in hypothyroidism and hyperthyroidism in man. *J Lipid Res* 1981;22:307–22
121. Lam KSL, Chan MK, Yeung RTT. High density lipoprotein cholesterol, hepatic lipase and lipoprotein lipase activities in thyroid dysfunction effects of treatment. *Q J Med* 1986;59:513–21

122. Krauss RM, Levy RI, Fredrickson DS. Selective measurement of two lipase activities in postheparin plasma from normal subjects and patients with hyperlipoproteinemia. *J Clin Invest* 1974;5:1107–24
123. Tan KCB, Shiu SWM, Kung AWC. Effect of thyroid dysfunction on high-density lipoprotein subfraction metabolism: roles of hepatic lipase and cholesteryl ester transfer protein. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2921–24
124. Heimberg M, Olubadewo JO, Wilcox HG. Plasma lipoproteins and regulation of hepatic metabolism of fatty acids in altered thyroid states *Endocr Rev* 1985;6:590–607
125. Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone crosstalk with nuclear receptor signaling in metabolic regulation. *Trends Endocrinol Metab* 2010;21:166–73
126. Tancevski I, Wehinger A, Demetz E, Eller P, ve ark. Reduced plasma high-density lipoprotein cholesterol in hyperthyroid mice coincides with decreased hepatic adenosine 5-triphosphatebinding cassette transporter 1 expression. *Endocrinology* 2008;149:3708–12
127. Santi A, Duarte MMMF, Moresco RN, Charlene M, ve ark. Association between thyroid hormones, lipids and oxidative stres biomarkers in overt hypothyroidism *Clin Chem Labo Med* 2010;48:1635–39
128. Tagami T, Tamanaha T, Shimazu S, Honda K, ve ark. Lipid profiles in the untreated patients with Hashimoto thyroiditis and the effects of thyroxine treatment on subclinical hypothyroidism with Hashimoto thyroiditis. *Endocr J* 2010;57:253–58
129. Panese MD, Landenson PW, Meinert CL. Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild throid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocriol Metab* 2000;85:2993-3001

130. Tanis BC, Westendorp RGJ, Smelt AHM. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies. *Clin Endocrinol* 1996;44:643-49
131. Jung CH, Sung KC, Shin HS, Rhee EJ, ve ark. Thyroid dysfunction and their relation to cardiovascular risk factors such as lipid profile, hsCRP, and waist hip ratio in Korea. *Korean J Intern Med* 2003; 18:146-53
132. Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, Lavie L. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002;12:421-5
133. Milionis HJ, Tambaki AP, Kanioglou CN, Elisaf MS, ve ark. Thyroid substitution therapy induces high-density lipoprotein-associated platelet-activating factor-acetylhydrolase in patients with subclinical hypothyroidism: a potential antiatherogenic effect. *Thyroid* 2005;15:455-60
134. Erdem TY, Ercan M, Ugurlu S, Balci H, ve ark. Plasma viscosity, an early cardiovascular risk factor in women with subclinical hypothyroidism. *Clin Hemorheol Microcirc* 2008;38:219-25
135. Efsthadiadou Z, Bitsis S, Milionis HJ, Kukuvitis A, ve ark. Lipid profile in subclinical hypothyroidism: is L-thyroxine substitution beneficial *European Journal of Endocrinology* 2001;145:705-10
136. Kung AWC, Pang RWC, Janus ED. Elevated serum lipoprotein(a) in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:445-49
137. Teixeira PF, Reuters VS, Ferreira MM, ve ark. Lipid profile in different degrees of hypothyroidism and effects of levothyroxine replacement in mild thyroid failure. *Transl Res* 2008;151:224-31

138. Lee WY, Suh JY, Rhee EJ, Park JS, ve ark. Plasma CRP, apolipoprotein A-1, apolipoprotein B and Lp(a) level according to thyroid function status. Arch Med Res 2004;35:540-5
139. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997;349:1269–76
140. Tobin JN, Wassertheil SS, Wexler JP, Steingart RM, ve ark. Sex bias in considering coronary bypass surgery Ann Intern Med 1987;107:19–25
141. Ayanian JZ, Epstein AM. Differences in the use of procedures between women and men hospitalized for coronary heart disease. New Engl J Med 1991;325:221–5
142. Steingart RM, Packer M, Hamm P, Coglianesi ME, ve ark. Sex differences in the management of coronary artery disease. Survival and Ventricular Enlargement Investigators. New Engl J Med 1991;325:226–30
143. Kostis JB, Wilson AC, O'Dowd K, Gregory P, ve ark. Sex differences in the management and long-term outcome of acute myocardial infarction. A statewide study. MIDAS Study Group. Myocardial Infarction Data Acquisition System. Circulation 1994;90:1715–30
144. Nettleman MD, Banitt L, Barry W, Awan I, ve ark. Predictors of survival and the role of gender in postoperative myocardial infarction. Am J Med 1997;103:357–62
145. van Lennep JER, Westerveld HT, Erkelens DW, van der Wall EE. Risk factors for coronary heart disease: implications of gender. Cardiovascular Research 2002;53:538-49
146. Stamler J, Dyer AR, Shekelle RB, Neaton J, ve ark. Relationship of baseline major risk factors to coronary and all-cause mortality, Highand

to longevity: findings from long-term follow-up of Chicago cohorts. *Cardiology* 1993;82:191–222

147. Manolio TA, Pearson TA, Wenger NK, Barret-Conner E, ve ark. Cholesterol and heart disease in older persons and women. Review of an NHLBI workshop. *Ann Epidemiol* 1992;2:161–76
148. Kuhn FE, Rackley CE. Coronary artery disease in women: risk factors, evaluation, treatment, and prevention. *Arch Intern Med* 1993;153:2626–36
149. Trends in serum cholesterol levels among US adults aged 20 to 74 years. Data from the National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960–980. National Center for Health Statistics-National Heart, Lung, and Blood Institute Collaborative Lipid Group. *J Am Med Assoc* 1987;25:937-42
150. Tremollieres FA, Pouilles JM, Cauneille C, Ribot C. Coronary heart disease risk factors and menopause: a study in 1684 French women. *Atherosclerosis* 1999;142:415–23
151. Brown SA, Hutchinson R, Morrisett J, Boerwinkle E, ve ark. Plasma lipid, lipoprotein cholesterol, and apoprotein distributions in selected US communities. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1139–58
152. Davis CE, Pajak A, Rywik S, Williams DH, ve ark. Natural menopause and cardiovascular disease risk factors. The Poland and US Collaborative Study on Cardiovascular Disease Epidemiology. *Ann Epidemiol* 1994;4:445–8
153. Abbey M, Owen A, Suzakawa M, Roach P, ve ark. Effects of followmenopause and hormone replacement therapy on plasma lipids, lipoproteins and LDL-receptor activity. *Maturitas* 1999;33:259–69

154. Miettinen TA, Pyorala K, Olsson AG, Musliner TA, ve ark. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris: findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1997;96:4211–18
155. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383–9
156. Donahue RP, Orchard TJ, Becker DJ, Kuller LH, ve ark. Physical activity, insulin sensitivity, and the lipoprotein profile in young adults: the Beaver County Study. *Am J Epidemiol* 1988;127:95–103
157. Laurier D, Chau NP, Segond P. Cholesterol and other cardiovascular risk factors in a working population in Ile-de-France (France): first results of the PCV-METRA study. *Eur J Epidemiol* 1992;8:693– 701
158. Jensen J, Nilas L, Christiansen C. Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins. *Maturitas* 1990;12:321–31
159. Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH, Kelsey SF, ve ark. Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 1989;321:641– 6
160. Peters HW, Westendorp IC, Hak AE ve ark. Menopausal status and risk factors for cardiovascular disease. *J Intern Med* 1999;246:521–8
161. Davis CE, Pajak A, Rywik S et al. Natural menopause and cardiovascular disease risk factors. The Poland and US Collaborative Study on Cardiovascular Disease Epidemiology. *Ann Epidemiol* 1994;4:445–8

162. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, ve ark. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs Highand Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group New Engl J Med 1999;341:410–8
163. Gobal FA, Mehta JL. Management of dyslipidemia in the elderly population Ther Adv Cardivasc Dis 2010;4:375-83
164. Stensvold I, Tverdal A, Urdal P, Graff-Iversen S. Non-fasting serum triglyceride concentration and mortality from coronary heart diseaseand any cause in middle aged Norwegian women. Br Med J 1993;307:1318–22
165. Mosca L, Grundy SM, Judelson D, King K, ve ark. Guide to Preventive Cardiology for Women. AHA/ACC Scientific Statement Consensus panel statement. Circulation 1999;99:2480–4
166. Genest JJ Jr, Martin-Munley SS, McNamara JR, Ordovos JM, ve ark. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. Circulation 1992;85:2025-33
167. Skalen K, Gustafsson M, Rydberg EK, Hulten LM, ve ark. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. Nature 2002;417:750-4
168. de Graaf J, Hak-Lemmers HL, Hectors MP, Demacker PM, ve ark. Enhanced susceptibility to in vitro oxidation of the dense low density lipoprotein subfraction in healthy subjects. Arterioscler Thromb 1991; 11:298-306
169. Hurt-Camejo E, Olsson U, Wiklund O, Bondjers G, ve ark. Cellular consequences of the association of apoB lipoproteins with proteoglycans. Potential contribution to atherogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17:1011-17

170. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986;232:284-324
171. Hiltunen TP, Luoma JS, Nikkari T, Yla-Herttuala S. Expression of LDL receptor, VLDL receptor, LDL receptor-related protein, and scavenger receptor in rabbit atherosclerotic lesions: marked induction of scavenger receptor and VLDL receptor expression during lesion development. *Circulation* 1998;97:1079-86
172. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, et al. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989; 320:915-24
173. Anderson TJ, Meredith IT, Charbonneau F, Frei B. Endothelium-dependent coronary vasomotion relates to the susceptibility of LDL to oxidation in humans. *Circulation* 1996;93:1647-50
174. Chin JH, Azhar S, Hoffman BB. Inactivation of endothelial derived relaxing factor by oxidized lipoproteins. *J Clin Invest* 1992;89:10-8
175. Mathew V, Cannan CR, Miller VM, Barber DA, et al. Enhanced endothelin-mediated coronary vasoconstriction and attenuated basal nitric oxide activity in experimental hypercholesterolemia. *Circulation* 1997; 96:1930-36
176. Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990;82:495-506
177. Garber AM, Avins AL. Triglyceride concentration and coronary heart disease. *BMJ* 1994;309:2-3
178. Avins AL, Neuhaus JM. Do triglycerides provide meaningful information about heart disease risk? *Arch Intern Med* 2000;160:1937-44

179. Wartofsky L, Dickey RA. The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5483-88
180. Spencer CA, Hollowell JG, Kazarosyan M, Braverman LE. National Health examination Survey III Thyroid-stimulating hormone (TSH)-Thyroperoxidase antibody relationships demonstrate that TSH upper reference limits may be skewed by occult thyroid dysfunction. 2007;92:4236-40
181. Rifai N, Dufour DR, Cooper GR. Handbook of Lipoprotein Testing, 2. baskı, AACC Press, Washington, DC, 2000:161–187
182. McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition. *Maturitas* 1992;14:103–15
183. Gold EB, Bromberger J, Crawford S, Samuels S, ve ark. Factors Associated with Age at Natural Menopause in a Multiethnic Sample of Midlife Women. *Am J Epidemiol* 2001;153:865–74
184. Kuusi T, Taskinen MR, Nikkila EA. Lipoproteins, lipolytic enzymes and hormonal status in hypothyroid women at different levels of substitution. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:51–6
185. Roos A, Bakker SJ, Links TP, Gans ROB, ve ark. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:491–6
186. Iqbal A, Jorde R, Figenschau Y. Serum lipid levels in relation to serum thyroid-stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromsø Study. *J Intern Med* 2006;260:53–61
187. Pearce EN. Update in Lipid Alterations in Subclinical Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:326 –33

188. Asvold BO, Vatten LJ, Nilsen TI, Bjoro T, ve ark. The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study, The HUNT Study. *Eur J Endocrinol* 2007;156:181–6
189. Valentina VN, Marijan B, Chedo D, Branka K. Subclinical hypothyroidism and risk to carotid atherosclerosis. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2011;55-7
190. Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA. Circulating levels of oxidized low-density lipoprotein in overt and mild hypothyroidism. *Thyroid* 2002;12:1003–7
191. Cui Y, Blumenthal RS, Flaws JA, Whiteman MK, Langenberg P, Bachorik PS, Bush TL, Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality *Arch Intern Med* 2001;161:1413-9
192. Bindels AJ, Westendorp RG, Frolich M, Seidell JC, ve ark. The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: a need for case-finding? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:217–20
193. Dickey RA, Wartofsky L, Feld S. Optimal Thyrotropin Level: Normal Ranges and Reference Intervals Are Not Equivalent. *Thyroid* Volume 15, Number 9, 2005.
194. Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği. Tiroid hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu. 3. Baskı, Aysun yayıncılık, Çankaya, Ankara, 2012,19-20
195. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2993-3001.

196. Hueston WJ, King DE, Geesey ME. Serum biomarkers for cardiovascular inflammation in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol.* 2005; 63(5):582-587
197. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton DJ, ve ark. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. *Circulation* 1989;79:8-15
198. Eaker ED, Thorn T, Castelli WP. Coronary heart disease in women. *Circulation* 1993;88:1999-2009
199. McNamara JR, Campos H, Ordovas JM, Peterson J, ve ark. Effect of gender, age, and lipid status on low density lipoprotein subfraction distribution, results from the Framingham Offspring Study. *Am Heart Assoc* 1987;7:483-90
200. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986;111:383—90
201. Crouse JR. Gender, lipoproteins, diet, and cardiovascular risk: sauce for the goose may not be sauce for the gander. *Lancet* 1989;1:318-20
202. Martinez-Hervas S, Real JT, Priego MA, Carratala A, ve ark. Establishing eşik değer values for apolipoprotein B and non-HDL-C according to LDL-C values in a South European population. *Int J Clin Pract* 2013;6:81–8
203. Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Ordovas J, Cohn LSD. Factors associated with low and elevated plasma high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I levels in the Framingham Offspring Study. *Journal of Lipid Research* 1994;35:871-82

204. Goh VHH, Tong TYY, Mok HPP, Said B. Differential impact of aging and gender on lipid and lipoprotein profiles in a cohort of healthy Chinese Singaporeans *Asian J Andriol* 2007;9:787-794
205. Schianca GP, Castello L, Rapetti R, Limoncini A, Bartoli E. Insulin sensitivity: gender-related differences in subjects with normal glucose tolerance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;16:339-44
206. Habib SS, Aslam M, Hameed W. Gender Differences In Lipids and lipoprotein (a) profiles In healthy individuals and patients with type 2 diabetes mellitus. *Pak J Physiol* 2005;1:1-2
207. Carroll MD, Lacher DA, Sorlie PD, Cleeman JI, ve ark. Trends in serum lipids and lipoproteins of adults, 1960-2002. *JAMA* 2005;294:1773-81
208. Linn S, Fulwood R, Carroll, Brook JG, Johnson C, Kalsbeek WD, Rifkind BM. Serum total cholesterol: HDL cholesterol ratios in US white and Black Adults by selected demographic and socioeconomic variables (HANES II). *Am J Public Health*. 1991;81:1038-43
209. Kappert K, Böhm M, Schmieder R, Schumacher H, ve ark. Impact of sex on cardiovascular outcome in patients at high cardiovascular risk: analysis of the Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease (TRANSCEND) and the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial (ONTARGET). ONTARGET/TRANSCEND Investigators. *Circulation* 2012;126:934-41
210. Jensen J, Nilas L, Christiansen C. Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins. *Maturitas* 1990;12:321-31
211. Kreger BE, Odell PM, D'Agostino RB, Wilson PFW. Long term intraindividual cholesterol variability: Natural course and adverse impact

- on morbidity and mortality—the Framingham Study. *Am Heart J* 1994;127:1607-14
212. Woodard GA, Brooks MM, Barinas-Mitchell E, Mackey RH, ve ark. Lipids, menopause, and early atherosclerosis in Study of Women's Health Across the Nation Heart women. *Menopause*. 2011;18:376-84
 213. Derby CA, Crawford SL, Pasternak RC, Sowers M, ve ark. Lipid changes during the menopause transition in relation to age and weight: the Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol* 2009;169:1352-61
 214. Igweh JC, Nwagha IU, Okaro JM. The effects of menopause on the serum lipid profile of normal females of South East Nigeria. *Niger J Physiol Sci* 2005;20:48-53
 215. Ferrara A, Connor-Barrett E, Shan J. Total, LDL, and HDL Cholesterol Decrease with Age in Older Men and Women the Rancho Bernardo Study 1984-1994. *Circulation*;96:37-43
 216. Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H. Changes in serum lipid levels during a 10 year period in a large Japanese population. A cross-sectional and longitudinal study. *Atherosclerosis* 2002;163:313-20
 217. Wilson PWF, Anderson KM, Harri T, Kannel WB, ve ark. Determinants of Change in Total Cholesterol and HDL-C with Age: The Framingham Study. *J Gerontol* 1994;49:252-57
 218. Henze K, Wallmüller-Strycker A, Bauer M, Barth C, ve ark. Serum cholesterol and triglyceride levels in a Munich population group: relations to age and sex. *J Clin Chem Clin Biochem* 1981;19:1013-9

