



T.C. SKLİK BAKANLIğI
KONYA
EğİTİM VE ARAşTIRMA
HASTANESİ

T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

PENTRAXİN-3 SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ HASTALARINDA
KARDİYOVASKÜLER RİSKİ GÖSTERMEDE YENİ BİR BELİRTEÇ
OLABİLİR Mİ?

Dr. Ahmet Koç

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA/2020



T.C. SAĞLIK BAKANLIğI
KONYA
EğİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

PENTRAXİN-3 SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ OLAN HASTALARINDA
KARDİYOVASKÜLER RİSKİ GÖSTERMEDE YENİ BİR BELİRTEÇ
OLABİLİR Mİ?

Dr. Ahmet Koç

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İbrahim GÜNEY
Yardımcı Tez Danışmanı: Uzm. Dr. Gülsüm Gönülalan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA/2020

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimin başından sonuna kadar desteğini bizlerden esirgemeyen, çalışkan, bilime olan ilgisi, otoriter idareciliği ile tüm asistanların örnek alacağı ve özellikle benim tez çalışmamında tüm aşamalarında her türlü kolaylığı sağlayan, teşekkürlerden fazlasını hakeden değerli saygı değer tez hocam Prof. Dr. İbrahim GÜNEY'e

Asistanlığımın ne yazıkki son bir yılında tanıştığım ve bu sürede bilgi ve deneyimleriyle sürekli olarak yardım aldığım, bizlere yol gösteren, tez aşamasında yardımlarını eksik etmeyen, son derece kibar, sabırlı ve insancıl olan kendisini hocadan ziyade bir abi olarak gördüğüm Doç. Dr. Muhammet Cemal Kızılarıslanoğlu'na,

Eğitimimin son yılında tanıştığım kendisinin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, kendisiyle çalışma şansım olduğu için kendimi bahtiyar saydığım, bölümümüzün endokrinoloji uzmanı Dr. Gülsüm Gönülalan'a,

Bir ömür benim için hiçbir yardım, fedakârlıktan kaçınmayan annem Zekiye Koç'a ve babam Mehmet Koç'a,

Her zaman benim yanımda olduğunu hissettiğim, her yerde destekleyen, cesaret veren biricik sevgili eşim Fatma Koç'a,

Teşekkürü bir borç bilirim...

Dr Ahmet Koç

Nisan, 2020

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER VE TABLOLAR LİSTESİ.....	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. TİROİD FİZYOLOJİSİ.....	3
2.1.1. Hormon Sentezi ve Dolaşımı.....	3
2.1.2. Hormon Metabolizması.....	4
2.1.3. Tiroid Fonksiyonunun Düzenlemesi.....	4
2.2. Hipotiriodi.....	5
2.2.1. Epidemiyoloji.....	5
2.2.2. Etiyoloji.....	5
2.2.3. Klinik Bulgular.....	5
2.2.4. Laboratuvar Bulguları ve Metabolik Değişiklikler	6
2.2.5. Hipotiroidide Kardiyovasküler Değişiklikler.....	7
2.2.6. Hipotiriodi ve Ateroskleroz.....	7
2.3. Karotis İntima Media Kalınlığı (KİMK)	8
2.4. Pentraxin-3	10
2.5. High sensitif CRP	12
3. Materyal ve Metod	13
3.1. Çalışma Dizaynı ve Hasta Seçimi	13

3.2. Dahil Edilme Kriterleri.....	13
3.3. Dışlama Kriterleri.....	13
3.4. Etik Kurul Onayı	14
3.5. Serum Pentraxin-3 Düzeyi Ölçümü	14
3.6. Serum HsCRP Düzeyi Ölçümü.....	14
3.7. Ultrasonografi eşliğinde KİMK Ölçümü	14
3.8. İstatistiksel Analiz.....	14
4. Bulgular	15
4.1. Grupların Demografik ve Labaratuvar Özellikleri.....	15
4.2 Pentraksin-3 ile Subklinik Hipotiroidi Risk Faktörleri Arasındaki İlişki.....	17
4.3 Subklinik Hipotiroiyi Bağımsız Olarak Etkileyen Faktörler.....	17
4.4 Subklinik Hipotiroiyi göstermede ROC analizi.....	18
5. TARTIŞMA	19
6. SONUÇLAR	24
7. KAYNAKLAR.....	25
8. ÖZGEÇMİŞ	31

KISALTMALAR

AHI	:Apne-hipopne indeksine
AMİ	:Akut miyokard infarktüsü
AKS	:Akut koroner sendrom
AS	:Ateroskleroz
CRP	:C-reaktif protein
DİT	:Diiyodotiroizn
FMD	:Akış aracılı dilatasyon
HDL	:Serum yüksek yoğunluklu lipoprotein
HOMA-IR	:Homeostatik model değerlendirmesi-insülin direnci
HsCRP	:High sensitif CRP
İMT	:İntima-media kalınlığı
LDL	:Serum düşük yoğunluklu lipoprotein
KAH	:Koroner arter hastalığı
KVH.....	:Kardiyovasküler hastalıklar
KİMK	:Karotis intima media kalınlığı
MİT	:Monoiyodotirozin
OUAS	:Obstrüktif uyku apne sendromu
PAH.....	:Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
PAI-1	:Plazminojen aktivator inhibitör-1
PKOS	:Polikistik over sendromulu
PTX-3	:Pentraxin-3
RT3	:Reverse T3
ROC.....	:Reciever Operator Characteristics Curve
SAP	:Serum amyloid P
SCH	:Subklinik hipotiroidi
sT4	:Serbest tetraiyodotironin
TBG	:Tiroksin bağlayan globülin
tNO.....	:Total nitrik oksit
TPO	:Tiroid peroksidaz
TRH	:Tiotropin salgılatıcı hormon
TSH	:Tiroid stimulan hormon
T3	:Triiyodotironin
T4	:Tetraiyodotironin
VCAM-1	:Vasküler hücre adezyonu molekül 1

ŞEKİLLER VE TABLOLAR LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 2.1 Karotis intima-media kalınlığının (KİMK) örnek ölçümü.....	10
Tablo 4.1 Çalışmaya Dahil Edilenlerin Demografik ve Metabolik Özellikleri.....	16
Tablo 4.2 Pentraksin-3 ile Subklinik Hipotiroidi Risk Faktörleri Arasındaki Pearson Korelasyon Testi.....	17
Tablo 4.3.1 Subklinik Hipotiroidiyi Bağımsız Olarak Etkileyen Faktörler (Model 1).....	18
Tablo 4.3.2: Subklinik Hipotiroidi ile Bağımsız İlişkili Faktörler (Model 2).....	18
Tablo 4.4: Subklinik hipotiroidi durumunu tespit edebilmek için yapılan ROC analizi sonuçları.....	19

PENTRAXİN-3 SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ OLAN HASTALARINDA KARDİYOVASKÜLER RİSKİ GÖSTERMEDE YENİ BİR BELİRTEÇ OLABİLİR Mİ?

ÖZET

Amaç: Subklinik hipotiroidi (SH) toplumda sık rastlanan bir tiroid hormon fonksiyon bozukluğudur. SH normal referans aralığında serbest T4 (sT4) ve yüksek tiroid stimulan hormon (TSH) seviyeleri ile karakterizedir. Etiyolojisi net olmamakla birlikte, otoimmün durumlar, iyot yetersizliği, aşırı iyot alımı, ilaca bağlı nedenlerin sürece katkısı olduğu bildirilmektedir. Pentraxin-3 (PTX-3) iki kısa pentraxin, C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid P (SAP) yi içeren bir akut faz protein ailesi olan pentraxin super ailesinin bir üyesi olup vasküler inflamatuvar yanıtı ve endotel disfonksiyonunu destekler. Bu çalışmada subklinik hipotiroidi hastalarında kardiyovasküler hastalık riski göstergesi olan PTX-3'ün değişip değişmediğini incelemek ve PTX-3 ile karotis intima media kalınlığı (KİMK) ve high sensitif CRP (HsCRP) korelasyonunu ortaya koymak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve İç Hastalıkları polikliniklerine Mayıs 2019–Ağustos 2019 tarihleri arasında başvuran 30-60 yaş arası iki grup hasta çalışmaya alınmıştır. Birinci grubu, serum serbest T4 ve/veya serbest T3 düzeyi normal ve TSH düzeyi yüksek (5-10 mIU/l) olduğu ve aşikar hipotiroidinin klinik bulgularının olmadığı 60 subklinik hipotiroidi tanısı almış hasta oluşturmuştur. İkinci grup kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir ve 30 sağlıklı birey çalışmaya alınmıştır. Çalışma grubundaki hastaların tamamının demografik verileri, fizik muayene bulguları, bel ve kalça çevreleri, serum üre, kreatinin, ürik asit, AST, ALT, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, hemogram, tiroid hormon (TSH, sT3 ve sT4) düzeyleri, tiroid otoantikörleri (Anti-TPO, Anti-Tg), insülin, serum PTX-3 ve HsCRP düzeyleri bakılmıştır. Ayrıca KİMK ölçümleri yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 90 hastadan 60'ının subklinik hipotiroidi dışında ek hastalığı ve sigara kullanımı yoktu. Subklinik hipotiroidisi olan 60 hastanın 52'si (%86,7) kadın, 8'i (%13,3) erkekti. Kontrol grubunun ise 26'sı (%86,7) kadın, 4'ü (%13,3) erkekti (p=1,000). Hasta ve kontrol grupları genel özellikler açısından karşılaştırıldığında cinsiyet dağılımının benzer olduğu görüldü. Subklinik hipotiroidi hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu yaş ortalamaları benzerdi (sırasıyla 42,8±12,7'e karşın 38,7±10,7) (p=0,138).

Laboratuvar verilerinde, subklinik hipotiroidi grubunda TSH düzeyi 6,5 (5-10) mU/L, kontrol grubunda ise 1,9 (0,7-3,8) mU/L idi ($p<0,001$). Subklinik hipotiroidi grubunda pentraxin-3 düzeyi ortancası [3,9 (2,3-60,2) ng/mL] kontrol hasta grubuna [3,5 (1,4-7,9) ng/mL] göre daha yüksekti ($p=0,008$). Subklinik hipotiroidi grubunda HsCRP düzeyi [2,8 (1,5-34,4) ng/mL] kontrol hasta grubuna göre [2,2 (1-6,6) ng/mL] daha yüksek saptandı ($p=0,001$). Subklinik hipotiroidi hasta grubunun karotis intima media kalınlığı [0,48 (0,19-0,65) cm] kontrol hasta grubuna göre [0,26 (0,16-0,48) cm] daha yüksekti ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0,001$). Subklinik hipotiroidi grubunun trigliserid düzeyi [108 (50-334) mg/dl] kontrol hasta grubuna göre [83 (40-300) mg/dl] daha yüksekti ($p=0,014$).

Pentraksin-3 düzeyi ile HDL ($p=0,005$, $\rho=0,360$) ve HsCRP düzeyleri ($p<0,001$, $\rho=0,865$) arasında pozitif yönde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olduğu gözlemlendi.

Subklinik hipotiroidi ile bağımsız ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi için binominal lojistik regresyon analizi yapıldı. KİMK, serum ürik asit ve PTX-3 düzeyleri bağımsız ilişkili parametreler olarak saptandı.

Sonuç: Bu araştırma hipotiroidili hastalarda subklinik aşamada KİMK artışlarının başladığını doğrulamaktadır. Elde ettiğimiz veriler doğrultusunda subklinik hipotiroidi hastalarında kardiyovasküler risk belirteci olarak vasküler enflamasyonu ve endotelal disfonksiyonunu gösteren PTX-3'ün kullanılabileceğini söyleyebiliriz. Ayrıca PTX-3'ü kardiyovasküler riski göstermede hsCRP, KİMK ve TG düzeyleri de desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: Subklinik hipotiroidi, pentraxin-3, ateroskleroz

COULD PENTRAXIN-3 BE A NEW MARKER IN SHOWING CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM?

ABSTRACT

Aim: Subclinical hypothyroidism (SH) is a common thyroid hormone dysfunction in the community. SH is characterized by free T4 (fT4) in the normal reference range and high levels of thyroid-stimulating hormone (TSH). Although its etiology is not clear, autoimmune conditions, iodine deficiency, excessive iodine intake, and drug-related causes are reported to contribute to the process. Pentraxin-3 (PTX-3) is a member of the pentraxin superfamily, an acute-phase protein family containing two short pentraxins, C-reactive protein (CRP) and serum amyloid P (SAP), and supports vascular inflammatory response and endothelial dysfunction. The aim of this study is to investigate whether PTX-3, which is an indicator of cardiovascular disease risk in subclinical hypothyroid patients, has changed and to reveal the correlation between PTX-3 and carotid intima-media thickness (CIMT) and high sensitive CRP (hs-CRP).

Materials and Methods: Two groups of patients between the ages of 30-60 who applied to the Health Sciences University Konya Training and Research Hospital Endocrinology and Internal Diseases polyclinics between May 2019 and August 2019 were included in the study. The first group consisted of 60 patients diagnosed with subclinical hypothyroidism, whose serum free T4 and/or free T3 levels were normal and TSH levels were high (5-10 Miu / l) and there were no clinical signs of overt hypothyroidism. The second group was included in the study as a control group with 30 healthy individuals. Demographic data, physical examination findings, waist, and hip circumferences, serum urea, creatinine, uric acid, AST, ALT, total cholesterol, triglyceride, HDL, LDL, hemogram, thyroid hormones (TSH, fT3, and fT4), thyroid autoantibodies (Anti- TPO, Anti-Tg), insulin, serum PTX-3, HsCRP level, and CIMT were evaluated.

Results: The patients with subclinical hypothyroidism included in the study did not have any additional diseases and smoking. Of the 60 patients with subclinical hypothyroidism, 52 (86.7%) were female and 8 (13.3%) were male. Of the control group, 26 (86.7%) were female and 4 (13.3%) were male (p=1.000). When the patient and control

groups were compared in terms of general characteristics, it was found that the gender distribution was similar. Also, the mean age of the participants were similar ($p=0.138$).

In laboratory data, the TSH level was 6.5 (5-10) mU / L in the subclinical hypothyroid group, while it was 1.9 (0.7-3.8) mU/L in the control group ($p<0.001$). The pentraxin-3 level [3.9 (2.3-60.2) ng/mL] was statistically and significantly higher in the subclinical hypothyroid group than the control group [3.5 (1.4-7.9) ng / mL] (**$p=0.008$**). HsCRP level [2.8 (1.5-34.4) ng/mL] was found to be higher in the subclinical hypothyroid group than the control patient group [2.2 (1-6.6) ng/mL] (**$p=0.001$**). The carotid intima-media thickness of the subclinical hypothyroid patient group [0.48 (0.19-0.65) cm] was found to be statistically and significantly higher than the control patient group [0.26 (0.16-0.48) cm] ($p<0.001$). The triglyceride level of the subclinical hypothyroid group [108 (50-334) mg/dl] was statistically and significantly higher than the control patient group [83 (40-300) mg/dl] (**$p=0.014$**).

PTX-3 level was observed as statistically and significantly positive correlated with HDL (**$p=0.005$** , $\rho=0.360$) and HsCRP levels (**$p<0.001$** , $\rho=0.865$).

Binominal logistic regression analysis was performed to evaluate the factors indicating subclinical hypothyroid status. CIMT, serum uric acid, and PTX-3 levels were independently associated parameters showing subclinical hypothyroidism.

Conclusion: The result of this research confirms that the increase in carotid intima-media thickness in patients with hypothyroidism begins at the subclinical stage. In line with the data we obtained, we can say that PTX-3, which shows vascular inflammation and endothelial dysfunction, can be used as a cardiovascular risk marker in patients with subclinical hypothyroidism. In addition, hsCRP, CIMT, and TG levels support PTX-3 as a cardiovascular risk factor.

Keywords: subclinical hypothyroidism, pentraxin-3, atherosclerosis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Toplumda tiroid hormon fonksiyon bozukluğuna çok sık rastlanmaktadır. Subklinik hipotiroidi (SH) de toplumda sık karşılaşılan bir tiroid hormon eksikliğidir. Subklinik hipotiroidi normal referans aralığında serbest T4 (sT4) ve yüksek tiroid stimulan hormon (TSH) seviyeleri ile karakterize olan bir tiroid hormon fonksiyon bozukluğudur (1). Yapılan çeşitli çalışmalarda subklinik hipotiroidinin görülme sıklığı çalışılan popülasyona bağlı olarak % 4-15 olarak bildirmiştir, ayrıca kadınlar ve yaşlı bireylerde prevalansın yüksek olduğu da gösterilmiştir (2). Subklinik hipotiroidi bulguları arasında yorgunluk, cilt kuruluğu, kabızlık, soğuk intoleransı, kilo alımı gibi hafif semptomlardan hastalığın ilerlemesiyle çok sayıda organın etkilendiği daha şiddetli semptomlara kadar geniş yelpazede semptomlar yer almaktadır (3).

Tiroid hormonlarının kalbi ve vasküler yapıları etkilediği bilinmektedir (4). Subklinik hipotiroidi hastalarında tiroid fonksiyon testleri normal olanlara göre kardiyovasküler risk artmıştır (5). Subklinik hipotiroidi hastalarında ortaya çıkan kardiyak risk faktörleri arasında yüksek vücut kitle indeksi, obezite, hipertansiyon, diyastolik disfonksiyon ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak High sensitif CRP (HsCRP) artışı da sayılmaktadır (6). Yapılan bazı çalışmalarda SH'nin sistolik disfonksiyon, kalp yetmezliği koroner arter hastalığı ve diğer kronik kalp hastalıkları ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (7-9).

Son zamanlarda yapılan büyük popülasyon temelli çalışmalarda SH ile ateroskleroz (AS) riski arasındaki ilişki de bildirilmiştir. Ayrıca, çok sayıda kanıt endotel disfonksiyonunun ve dislipideminin AS gelişiminde merkezi rol oynadığını göstermiştir (10-12). Yapılan bazı çalışmalarda SCH ile endotelyal disfonksiyon ve dislipidemi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (13).

Karotis intima media kalınlığı (KİMK) aterosklerozun gelişmesinde bir belirteç olarak ilk defa Pignoli ve ark. (1986) tarafından kullanılmıştır (14). Yaklaşık 5,5 yıl takip edilen 37197 katılımcı ile yapılan bir meta analizde, KİMK'daki 0,1 mm artışın gelecekteki inme riskini %13-18 oranında artırdığını ve miyokard enfarktüsü (MI) insidansının %10-15 arttığı gösterilmiştir. Kardiyovasküler olay insidansının artmış KİMK ile ilişkili olduğu gösterilmektedir (15). Başka bir çalışmadaysa artmış KİMK'nın vasküler nedenlere bağlı ölüm riskini artırdığı bildirilmiştir (16).

HsCRP akut miyokard enfarktüsü (AMİ) ve koroner arter hastalığı olan hastalarda kısa ve uzun dönemde kalp yetmezliği gelişme riskini göstermede bir belirteç olarak ilk kez

Pietila ve ark. tarafından 1996 yılında kullanılmıştır (17). Yüksek CRP düzeylerinin hem akut koroner sendrom (AKS) hem de kararlı anjina hastalarında kötü prognozu öngörmede kullanılabileceğini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda artmış CRP düzeylerinin hem kısa dönem hem de uzun dönemde artmış ölüm, AMI ve revaskülarizasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (18).

Pentraxin-3 (PTX-3), iki kısa pentraxin, C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid P (SAP)'yi içeren bir akut faz protein ailesi olan pentraxin super ailesinin bir üyesidir. CRP ve SAP bileşenini içeren kısa pentraksinler, karaciğerde bulunur ve çoğunlukla interlökin-6 uyarımı üzerine sentezlenir. Uzun pentraxinlerin ilk keşfedilen başlıca üyesi olan pentraxin-3 vasküler endotelial hücreler, nötrofiller, makrofajlar, dendritik hücreler, aterosklerotik lezyonlar, fibroblastlarda içeren değişik doku ve hücrelerde sitokinler ile indüklenerek sentezlenir (74).

Varol E. ve ark. yeni bir kardiyovasküler belirteç olarak artmış serum pentraxin-3 düzeyini değerlendirmişlerdir. Artmış plazma PTX-3 düzeylerinin kardiyovasküler risk faktörü olabileceği ve yüksek plazma PTX-3 düzeylerinin kardiyovasküler hastalıkları önleme ve tedavisi için etkili bir hedef nokta olabileceği belirtilmiştir (19). Liu H. ve ark. pentraxin-3 ile koroner arter hastalığının ciddiyeti arasındaki ilişkiyi değerlendirdiği çalışmada PTX-3 düzeyinin koroner arter hastalığının ciddiyeti ile pozitif ilişkili olduğu belirtilmiştir (20). Nergiz P. ve ark. koroner anjiyografi olan ve koroner ateroskleroz ile ilişkili bulunan hastalarda serum pentraxin-3 düzeyi ile ilişkili çalışmalarında; pentraksin-3 seviyelerinin koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalarda koroner aterosklerozun varlığını ve ciddiyetini belirlemede önemli rolü olduğunu belirtmişlerdir (21). Zlibut A. ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada PTX-3'ün endotel disfonksiyonunun patogenezinde ve değerlendirmesinde bir biyobelirteç olabileceği belirtilmiştir (75).

Subklinik hipotiroidi hastalarında kardiyovasküler hastalık riski göstermede pentraxin-3 düzeyleri ile ilgili bir çalışma bizim araştırmalarımız doğrultusunda bulunmamaktadır.

Bu çalışmada amacımız subklinik hipotiroidi hastalarında kardiyovasküler hastalık riski göstergesi olan PTX-3'ün değişip değişmediğini incelemek ve PTX-3 ile KİMK ve HsCRP korelasyonunu ortaya koymaktır. Bu sayede subklinik hipotiroidi hastalarında kullanılacak yeni biyomarkırlar ile aterosklerozun erken teşhis edilmesi ve hastaların gerekli önlemleri alması konusunda uyarıcı olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TİROİD FİZYOLOJİSİ

2.1.1. Hormon Sentezi ve Dolaşımı

Tiroid fonksiyon testlerini doğru yorumlayabilmek için tiroid fizyolojisini iyi bilmemiz gerekmektedir. Tiroid bezinin fonksiyonu hipotalamus, hipofiz ve tiroid bezi arasındaki ilişki ile düzenlenmektedir. Hipotalamustan salgılanan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), hipofiz bezinden TSH salınımını uyarır. TSH tiroid folliküler hücrelerindeki bazolateral membranında bulunan TSH reseptörlerine bağlanarak tiroid hormonlarının üretimindeki çeşitli aşamaları düzenler. Normal tiroid fonksiyonu için günlük yaklaşık 110-150 µg inorganik iyot gereklidir (22).

Tiroid hormon sentezinde ilk olarak inorganik iyotun Na/I taşıyıcı protein vasıtasıyla tiroid bezi hücrelerine aktif olarak alınıp tiroid peroksidaz (TPO) enzimi vasıtasıyla iyodun oksidasyonu gerçekleşir. Oksidasyon sonucunda tiroid hormonlarının öncülleri olan monoiyodotirozin (MİT) ve diiyodotirozin (DİT) oluşur. Sonrasında TPO enzimi vasıtasıyla bir DİT ve bir MİT'in birleşmesiyle triiyodotironin (T3), iki DİT'in birleşmesiyle tetraiyodotironin (T4) sentezlenir. Sentez sonrasında tiroid tarafından T3 ve T4 kan dolaşımına verilir. Tiroid bezinden salgılanan hormonun yaklaşık % 85'i T4'dür, % 15 ise T3'tür. T3'ün sadece %15'i tiroidden salgılanırken kalan %85'i 5' monodeiyodinaz aracılığıyla T4'den elde edilir (22).

Kan dolaşımına verilen T3 ve T4'ün büyük kısmı proteinlere ve lipoproteinlere bağlanarak taşınırken T4'ün %0,03'ü kanda serbest olarak dolaşır, T3'ünse %0,3'ü kanda serbest olarak dolaşır. T4 ve T3'ün kanda bağlandığı proteinlerin büyük bir kısmını tiroksin bağlayan globulin (TBG) oluşturur. Bunun dışında T4 ve T3 prealbumin (transtiretin), albumin, apolipoprotein A1 ve B100'e farklı bağlanma oranları ile bağlanırlar. Örneğin T4'ün %15'i transtiretin ile taşınırken T3'ün transtiretine bağlanması çok daha azdır. T4'ün TBG'e bağlanma affinitesi T3'e göre 10-20 kat kadar fazladır. Böylece T3 hızlı etki gösterip vücuttan çabucak atılabilir (23). Sadece kandaki serbest T3 ve T4 ile periferel dokularda tiroid hormonun etkisini gösterir (22). ST3 ve sT4 hücre nükleusundaki T3 reseptörleri vasıtasıyla hücreler üzerindeki etkisi ortaya çıkar (24). T3'ün bu reseptörlere olan affinitesi T4'den 10 kat daha çoktur. Bundan dolayı T3'ün biyolojik etkinliği T4'e oranla çok daha fazla olmaktadır (25).

2.1.2. Hormon Metabolizması

Tiroid hormonları deiyodinasyon reaksiyonu ile metabolize edilir. Tiroid hormonları deiyodinasyonda 5' monodeiyodinaz vasıtasıyla iyotsuz tironin çekirdeği olana kadar bir iyot kaybeder ve böylece T4 ve T3'ün %70'i yıkılmış olur. Hipertiroidi ve hipotiroidi olan hastalarda T3/T4 oranında artış olur. Bunun nedeni hipertiroidide T3 salgılamasındaki artış iken hipotiroidide T4 yapımının azalmasıdır (23).

Vücudumuzda üç tip 5' monodeiyodinaz vardır. Tip I 5' monodeiyodinaz vücutta karaciğer, böbrek, tiroid ve kalp kasında bulunmaktadır ve plazmaya T3 sağlamaktadır. Tirotoksikozda propiltiourasil tarafından inhibe edilen enzim tipidir. Tip II 5' monodeiyodinaz adenohipofiz ve merkezi sinir sisteminde yer alarak T3 düzeyini sabit tutmak görevi vardır, ayrıca propiltiourasil etki etmez. Tip III 5' monodeiyodinaz ise plazma ve merkezi sinir sisteminde yer alarak T4'ü inaktif form olan reverse T3 (rT3) formuna çevirmektedir. Beyni ve fetusu T4'ün etkilerinden korumaktadır (23).

T3 ve T4 deiyodinasyondan başka karaciğer'de konjugasyonda metabolize olmaktadır. T3 ve T4 glukronat ve sülfat ile konjugasyona uğrayıp ve konjugat haline gelerek safraya atılır. Enterohepatik dolaşıma da katılırlar ancak geri emilimleri az olduğu için T4'ün %20'si bu şekilde metabolize edilir. Ayrıca T3 ve T4'ün yaklaşık %20'si oksidatif deaminasyon ve dekarboksilasyonla metabolize edilir ve tetraiyodo-tiroasetik asit ve triiyodo-tiroasetik asit olarak metabolize edilir (25).

2.1.3. Tiroid Fonksiyonunun Düzenlemesi

TSH hipotalamus, hipofiz ve tiroid bezleri arasındaki ilişkilerle düzenlenen tiroid fonksiyonunda başlıca düzenleyici olan ve ön hipofizdeki tirotrop hücrelerce salgılanan bir glikoproteindir (23). TSH salgılamasını ise hipotalamustan salgılanan TRH düzenler. TRH, TSH'nin salınımını uyarır (22). Tiroid hormonları T3, T4 ise TRH salgılanmasını azaltarak TSH sentezini azaltırlar (24).

TSH tiroid bezine olan etkisini tiroid foliküler hücrelerindeki TSH reseptörü aracılığıyla yapar. TSH reseptörü adenilat siklaz aracılığı ile tiroid hormonu sentez ve sekresyonunu etkiler ve uzun sürede tiroid hiperplazisi ve büyümesine neden olur (24).

TSH dışında tiroid hormonunun sentezini ve salgılanmasını düzenleyen başka bir mekanizma ise tiroid içi regülasyondur. Tiroid içinde organik iyot miktarı arttığında iyodun tiroide taşınması azalmaktadır. İyot alımındaki artış ise önce tiroid içi inorganik iyot miktarını artırır, daha sonra ise inorganik iyot miktarını azaltır. İnorganik iyot miktarındaki bu azalmaya Wolff-Chaikoff etkisi adı verilir ve tiroid içi yeterli inorganik

iyot miktarına bağlıdır. Özellikle tirotoksikoz tedavisinde farmakolojik dozlarda iyot kullanarak tiroid hormon salgısının azaltılması bu mekanizma ile olmaktadır (24).

2.2. HİPOTİROİDİ

2.2.1. Epidemiyoloji

Toplumda tiroid fonksiyon bozukluğuna çok sık rastlanmaktadır. Subklinik hipotiroidi toplumda sık karşılaşılan bir tiroid hormon eksikliğidir. Subklinik hipotiroidisi olan hastalarda normal referans aralığında serbest T4 ve yüksek TSH oranları gözlenir (1). Yapılan çeşitli çalışmalarda subklinik hipotiroidizmin görülme sıklığını çalışılan popülasyona bağlı olarak % 4-15 olarak bildirmiştir ayrıca kadınlar ve yaşlı bireylerde prevalansın yüksek olduğu da gösterilmiştir (2).

2.2.2. Etiyoloji

Hipotiroidinin klinik tabloya göre sınıflamasında primer hipotiroidi varsa sT4 düşük, buna karşılık TSH yüksektir. Sekonder hipotroidide sT4 düşük, TSH normal veya düşüktür. Subklinik hipotiroidide ise serbest tiroid hormonları normal olmasına rağmen TSH normal limitlerin üzerindedir (26).

Primer hipotiroidinin en sık nedeni iyottan zengin bölgelerde daha çok görülen kronik otoimmün (Hashimoto) tiroiditi'dir. Hashimoto tiroiditinde başta anti-tiroid peroksidaz antikorları olmak üzere tiroid bezindeki bazı moleküllere karşı orataya çıkan antikorlar nedeniyle tiroid hormonu sentezi bozulur (27).

Hipotiroidi'nin dünya genelindeki en sık nedeni iyot eksikliğidir (27). 1990'lı yıllarda dünya nüfusunun %28,9'u iyot eksikliği riski vardı. Günlük önerilen iyot alımı normal popülasyonda 150 µg, gebelikte ve laktasyonda ise 225-350 µg'dır. Hipotiroidi'nin başka bir nedeni ise hipertiroidi tedavisinde kullanılan radyoaktif ¹³¹I tedavisidir (28).

Geçici hipotiroidi nedenlerinden biri de aşırı iyot alımı olarak gösterilebilir. Bunun nedeni tiroid dokusundaki Wolff-Chaikoff etkisidir. Wolff-Chaikoff etkisine adaptasyon iyot alımından sonraki iki gün içinde gelişmektedir (29). İlaçlara bağlı olarak da hipotiroidi gelişebilmekte ve amiodarone ile tirozin kinaz inhibitörleri bu ilaçlardan en önemli olanlarıdır (30).

2.2.3. Klinik Bulgular

Hipotiroidi bulguları tiroid hormon eksikliğinin derecesine göre oldukça değişken ve subjektiftir. Belirtiler tipik olarak yorgunluk, soğuk intoleransı, kuru cilt, kabızlık, ses değişiklikleri ve kas ağrılarıdır. Hastalığın şiddeti arttıkça daha çok sayıda organ etkilenmektedir (31).

Ciltteki değişiklikler, hipotiroidizmin derecesine ve hastanın etnik kökenine bağlıdır. Bulgular arasında kseroz, azalan terleme, cildin kalınlaşması, kırılğan saç, saç dökülmesi, lateral kaşların kaybı (Queen Anne işareti), livedo reticularis ve vitiligo saptanabilir (32).

Nörolojik bulgular olarak karpal tünel sendromu, sensorimotor polinöropati ve proksimal kas güçsüzlüğü ile seyreden miyopati sayılabilir (33). Serebral glukoz metabolizması bozukluğu nedeniyle depresyon, anksiyete, psikomotor gerilik, ataksi nöbet ve koma görülebilmektedir (34).

Gastrointestinal sistem bulguları motilitenin yavaşlamasına bağlı olarak dispepsi, gastroözefajial reflü, intestinal psödoobstrüksiyon, kabızlık ve ileus gelişmektedir (35).

Üreme sisteminde ise anovülasyona ve hemostaz bozukluğuna bağlı gelişen oligomenore ve menoraji en sık görülen bulgulardır ve hastalığın şiddetiyle ilişkilidirler (36). Hipotroidisi olan erkeklerde ise seks hormon bağlayıcı globulin ve serbest testosteron düzeyinde düşme görülebilmektedir (37).

Hipotiroidide hiponatremi serbest su klerensinde bir azalma olduğu için plazmanın dilüe olmasından kaynaklanabilir. Periferik ödem azalmış glomerüler filtrasyon hızı ve azalmış kardiyak ejeksiyon fraksiyonu ile birlikte ortaya çıkabilir (31).

Hipotiroidide en sık görülen kardiyovasküler bulgular bradikardi, düşük nabız basıncılı hipertansiyon ve egzersiz intoleransıdır. Hipotiroidi hastaları ventriküler aritmilere yatkın olup uzun QT aralığı ve spesifik olmayan ST değişiklikleri de dahil olmak üzere çeşitli elektrokardiyografik anormallikler ortaya çıkabilir (24).

2.2.4. Laboratuvar Bulguları ve Metabolik Değişiklikler

Hastalarda tanıda ilk istenilen tetkik serum TSH ölçümüdür (38). Normal bireyde serum TSH düzeyi 0,5-4,5 mU/L'dir. Aşık hipotiroidide yüksek TSH ve düşük sT4 düzeyleri saptanırken subklinik hipotiroidide yüksek TSH (4,5-10 mU/L arasında) ve normal sT4 düzeyleri saptanır. Hipotalamik veya hipofizer nedenli hipotiroidide ise sT4 düzeyi düşüktür ancak TSH düzeyi uygun şekilde artmamıştır (39).

Hashimoto tiroiditinde çoğu hastada serum TPO otoantikörleri pozitifdir (20). Otoantikörlerin pozitifliği yaşlılarda ve kadınlarda daha fazladır. Tiroid otoantikörlerinin pozitifliği progresyonun göstergesidir (40).

Hipotiroidili hastaların karaciğer klerensinin düşmesine bağlı olarak serumda düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve apolipoprotein B düzeylerinde artma görülmektedir (41). Ayrıca hipotiroidi hastalarında serum yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyinde azalma görülmektedir (42).

Bunlardan başka hipotiroidide anemi, hiperprolaktinemi, hipoglisemi, hiperhomosisteinemi ve plazmanın dilüe olmasına bağlı hiponatremi görülebilir. Hiponatremi sıklığı tiazid diüretik kullanımına bağlı olarak artmıştır (43).

2.2.5. Hipotiroidide Kardiyovasküler Değişiklikler

Tiroid hormonları kardiyovasküler sistem üzerinde çeşitli etkileri vardır. Hücre düzeyinde incelersek tiroid hormonlarının kalp kası hücrelerinde bulunan yapısal ve fonksiyonel proteinlerin genlerinde aktivasyon veya inhibisyona yol açmaktadırlar (44). Kalp kası hücrelerinin membranlarındaki spesifik taşıyıcı proteinlerle T3 hücre içine taşınır ve hücre çekirdeğindeki çeşitli gen aktivatör veya inhibitörlerine bağlanıp protein sentezini etkilemektedir (45). Bundan dolayı kalp kası hücrelerindeki miyozin ağır zinciri alfa izoformu, kalsiyum-aktive edilen ATPaz ve fosfolamban düzeylerinde değişiklikler görülür (46). Bundan dolayı tiroid hormonları miyokard relaksasyonunda artışa neden olmaktadır (47).

Tiroid hormonları gen üzerindeki etkilerinden başka kardiyak inotropizm ve kronotropizm üzerine direkt etkileri vardır (48). Ayrıca damar düz kas hücrelerinde relaksasyona neden olarak periferik damar direncini hızlı bir şekilde düşürebilmektedirler (48). Endotel disfonksiyonu, AS ve kardiyovasküler hastalık (CVD) gelişimi için erken bir belirteçtir (49).

Subklinik hipotiroidi hastalarında istirahatte kalp hızı ve kan basıncı normal olmasına rağmen parasempatik sinir sisteminde bozulma ve sistemik hipertansiyon sıklığında artış görülmektedir (50).

Subklinik hipotiroidi hastalarında istirahatte sistolik fonksiyonda depresyon (7), istirahat veya egzersiz sırasında ise sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu olabilir (51). Semptomatik hastalarda egzersiz toleransında azalma ve sol ventrikül diyastol hızında yavaşlama görülebilir. Egzersiz sırasında ventrikül dolumunu kritik şekilde bozulabilir ve sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğuna neden olabilir (52).

Yani subklinik hipotiroidi hastalarında hem istirahat hem de egzersiz sırasında sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda bozulma saptanmıştır (53).

2.2.6. Hipotiroidi ve Ateroskleroz

Subklinik hipotiroidinin ateroskleroz ve iskemik kalp hastalığını artırdığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalar hipotiroidi hastalarında koroner aterosklerozun arttığı gösterilmiştir (54). Hipotiroidili hastalarda aterosklerotik risk faktörleri arasında LDL, C-reaktif protein (CRP), homosistein, plazminojen aktivator inhibitör-1 (PAI-1), D-Dimer düzeylerinde artma ve hipertansiyon olduğu belirtilmiştir (55).

Subklinik hipotiroidi ile aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar arasında güçlü bir ilişki olduğu Rotterdam çalışmasında gösterilmiştir (46). Yapılan başka bir çalışmada subklinik hipotiroidili hastalarda angina veya miyokard infarktüsü sıklığında artış olmadığını bildirmişlerdir (56). Başka bir çalışmada ise subklinik hipotiroidili hastalarda koroner kalp hastalığı ve periferik damar hastalığı görülme sıklığında artış olmamakla beraber kalp yetmezliği riskinin arttığı bildirilmiştir (57). Bütün bu çalışmalara rağmen güncel meta-analizler subklinik hipotiroidi ile koroner kalp hastalığı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmiştir (58).

Subklinik hipotiroidi hastalarında dislipidemi görülebilir. Serumda total kolesterol, TG, LDL düzeyinde artış ve HDL düzeyinde azalma görülür. Bu değişiklikler hipotiroidi hastalarında ateroskleroz oluşumunu artırmaktadır (59). Subklinik hipotiroidi hastalarında pıhtılaşmaya yatkınlık da görülmektedir (60).

Ateroskleroz gelişiminde başka bir risk faktöründe hipertansiyondur. Hipotiroidi hastalarında artan periferik damar direncine ve arteriyel sertliğe bağlı olarak sistolik veya diyastolik hipertansiyon gelişmektedir (61). Subklinik hipertirodi hastalarında diyastolik kan basıncında artış görülmektedir (62).

Endotelial disfonksiyon subklinik hipotiroidide görülen, ateroskleroz gelişiminde ve ilerlemesinde önemli risk faktörüdür (7). Endotel disfonksiyonu aterosklerozun her aşamasında ateroskleroza katkıda bulunur. Subklinik hipotiroidi hastalarında aterosklerozun erken belirteçlerinden olan endotelial vazodilatasyonda azalma görülmektedir (63).

Homosistein, CRP ve PAI-1 düzeylerinde artış ateroskleroz gelişimi için önemlidir. Subklinik hipotiroidi hastalarında serum homosistein düzeylerinin etkilenmediği belirtilmiştir (64). Ayrıca subklinik hipotiroidi hastalarında CRP düzeylerinde artış bildirilmektedir (65). Ancak tiroid hormon replasmanı subklinik hipotiroidi hastalarında CRP düzeyini değiştirmemektedir (66). Böylece tiroid hormonunun direkt etkiyle CRP düzeyini etkilemediği ve dolaylı olarak kan basıncı artışı ve lipid profilindeki değişikliğin CRP artışı üzerine etkili olduğu düşünülmektedir (55). Ayrıca hipotiroid hastalarda fibinolitik aktivitede azalma görülmektedir. D-Dimer düzeyindeki düşme ve PAI-1 seviyesindeki yükseklik hipotiroidi hastalarında tromboz riskini artırmaktadır (67).

2.3. Karotis İntima Media Kalınlığı (KİMK)

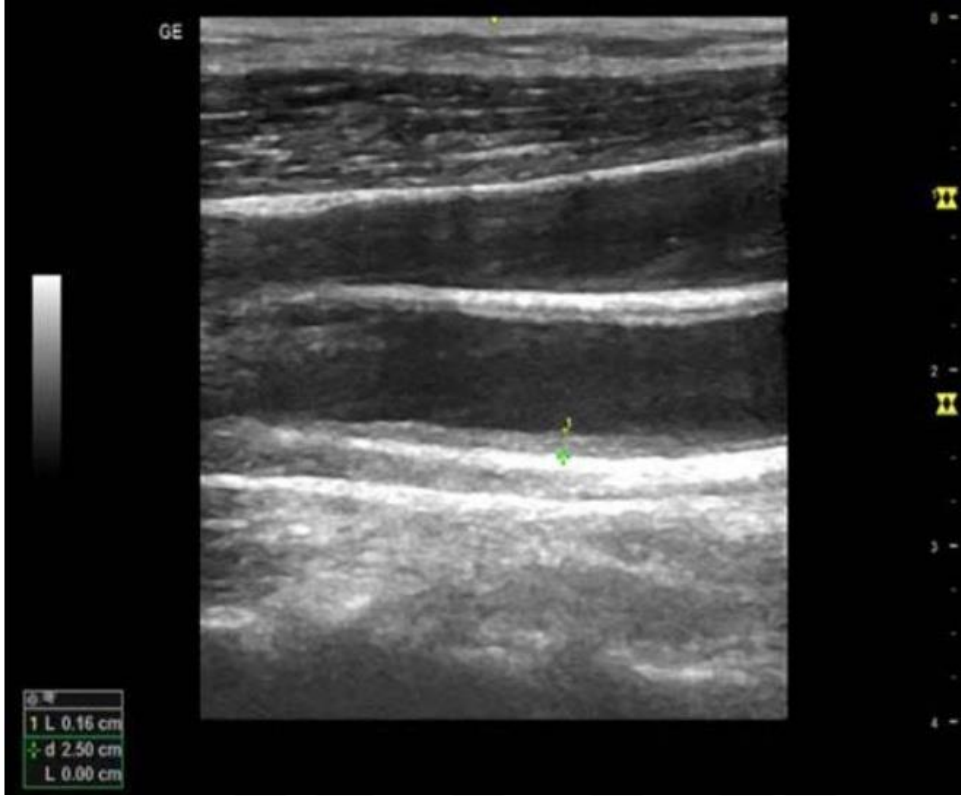
Arterler içten dışa doğru intima, media ve adventisya olarak üç tabakadan oluşur. Aterosklerotik lezyonlar intima tabakasında oluşmaktadır. Hipertansiyon varlığında kalınlaşan media tabakası ise düz kas hücreleri, elastik ve kollojen liflerini bulundurulur.

İntima ve media tabakalarının kalınlığı endotel hücrelerinde, düz kas hücrelerinde ve yüksek lipid düzeylerinde meydana gelen değişikliklerden etkilenir (68).

Ateroskleroz gelişiminde non-invaziv bir belirteç olarak KİMK kullanılmaya başlanmıştır (68). İlk kez Pignoli ve ark (1986) tarafından ana karotis arterlerin duvar kalınlığının B-mod ultrason ile in-vitro ölçülmesi ile gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda KİMK ölçümünde uzaktan yapılan duvar kalınlığı ölçümünün yakın ölçüme göre gerçek duvar kalınlığına çok yakın sonuçlar verdiği gösterilmiştir (69).

Yapılan bazı çalışmalarda karotis bifurkasyonunun proksimalinde sol ve sağ ana karotis arterin yakın ve uzak duvarlarının ölçümleri sonucunda elde edilen ortalama KİMK değerlendirilirken bazı çalışmalarda ise maksimum KİMK değerlendirilmektedir. Bu çalışmalarda üç karotis segmentinde (ana karotis arter, karotis bifurkasyonu, internal karotis) yaklaşık 6-12 noktadan duvar ölçümleri yapılır ve maksimum değer elde edilir. En kolay ölçüm ana karotis arterde uzak duvarın tek seferlik ölçümüyken, en sık ölçüm şekli ise sağ ve sol ana karotis arter ölçümünün ortalamasının alınmasıdır. Yapılan çalışmalardaki farklı ölçüm şekilleri kardiyovasküler hastalıklarla farklı ilişki düzeylerine neden olmaktadır (69).

İMK ölçümünde B-mod ultrasonografide normal arter duvarı iki akustik direnç arayüzü içerir. Bunlardan biri kan ve intima arası geçiş, diğeri ise media ile adventisya arası geçiştir. Bu iki akustik direnç arayüzü arasındaki mesafe İMK olarak ölçülmektedir. Deneyimli sonograflar ana KİMK ölçümünü uzak duvardan yaparlar. Plaklı karotis duvar kalınlığının çevre damar duvar kalınlığından en az %50 daha fazla olması veya bitişik sınırdan farklı olarak lümeneye doğru çıkıntı yapan KİMK 1,5 mm üzerindeki değerler artmış KİMK olarak kabul edilir (70).



Şekil 2.1 Karotis intima-media kalınlığının (*KİMK*) örnek ölçümü

Yapılan birçok araştırmada artmış KİMK'nın miyokard infarktüsü, inme ve kardiyovasküler ölüm riskinin güçlü bir göstergesi olduğu bildirilmiştir (71). Yapılan bir çalışmada artmış KİMK'nın vasküler nedenlerle ölüm riskini artırdığı bildirilmiştir (72). KİMK'da yıllık artışın cinsiyet, yaş, sigara, diyabet, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, hipertansiyon, sistolik kan basıncı ve vücut kütle indeksi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (73) .

2.4. Pentraxin-3 (PTX-3)

Pentraxin-3 (PTX-3), iki kısa pentraxin, C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid P (SAP)'yi içeren bir akut faz protein ailesi olan pentraxin super ailesinin bir üyesidir. CRP ve SAP bileşenini içeren kısa pentraksinler, karaciğerde bulunur ve çoğunlukla interlökin-6 uyarımı üzerine sentezlenir. Uzun pentraxinlerin ilk keşfedilen başlıca üyesi olan pentraxin-3 vasküler endotelial hücreler, nötrofiller, makrofajlar, dendritik hücreler, aterosklerotik lezyonlar, fibroblastları da içeren değişik doku ve hücrelerde sitokinler ile indüklenerek sentezlenir. PTX-3, CRP ve SAP'dan farklı olarak kompleman sisteminin klasik, alternatif ve lektin yolunun her üçünü de aktive eder. Kompleman sisteminin aktivasyonu çeşitli biyolojik yanıtlara yol açar. PTX-3 C1q, lektinler ve faktör H veya C4BP ile etkileşime girerek üç yolun da aktivasyonunu sağlar. PTX-3, C1q molekülüne

bağlanarak kompleman sistemi klasik yolunu aktive eder ve makrofajlar tarafından patojenlerin tanınmasını sağlar. PTX-3 lektin yolunun üyeleri olan fikolin-1, fikolin2 ve mannoz bağlayıcı lektin (MBL) ile etkileşime girerek lektin yolunu, klasik ve lektin yollarına ek olarak, faktör H ve C4BP ile etkileşime girerek alternatif yolu aktive ederek inflamasyonda rol oynar (74).

PTX-3, endotel hücreleri içinde nitrik oksit (NO) sentezini azaltır, hücre çoğalmasını engeller ve işlevlerini değiştirir. PTX-3, fibroblast büyüme faktörü 2'nin (FGF2) etkisini, bu moleküller ile bir kompleks oluşturarak engeller. P-selektin ile etkileşerek, vasküler inflamatuvar yanıtı ve endotel disfonksiyonunu destekler. Klinik açıdan PTX-3, arteriyel hipertansiyon, akış aracılı dilatasyon ve intima media kalınlığı ile pozitif korelasyon gösterir. Bu nedenle, PTX-3'ün endotel disfonksiyonunun patogenezinde ve değerlendirmesinde bir biyobelirteç olabilir (75). Endotel disfonksiyonu aterosklerozun her aşamasında aterojeneze katkıda bulunur (76). Yapılan birçok çalışmada endotelyal disfonksiyonun kardiyovasküler olayları göstermede geleneksel olmayan risk faktörlerinden biri olduğu belirtilmiştir (77).

Sağlıklı bireylerde PTX-3 düzeyleri cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), lipid profili ve kan şekeri ile ilişkilidir. Normal durumda PTX-3 plazma düzeyleri ≤ 2 ng/mL'dır. Birçok patolojik durumda plazma düzeyi hızla yükselme gösterdiği için tanısal ve prognostik role sahip olabilir. Plazma PTX-3 düzeyleri erkeklerde kadınlara göre düşüktür. Plazma PTX-3 seviyeleri erkeklerde yaşla birlikte yükselmektedir. Kadınlarda ise yaşla birlikte değişmemektedir (78).

PTX-3'ün klinik durumlardaki rolü incelenmiş ve PTX-3'ün makrofajlar, nötrofiller, dendritik hücreler, düz kas hücreleri ve aterosklerotik lezyonlarda ağırlıklı olarak bulunduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar plazma PTX-3 konsantrasyonunun inflamatuvar hastalıklar, romatoid artrit, Chug-Straus sendromu, Wegener granülomatozu ve mikroskobik polianjitis gibi hastalıklarda artmış olduğunu ve belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir (78).

Dong-Hyeon Lee ve ark. akut koroner sendromlu bireylerde konjestif kalp yetmezliğini önleyen yeni bir belirteç olarak pentraxin-3 düzeylerini değerlendirmişlerdir. Araştırmalarında serum PTX-3 seviyesinin, ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü, ST yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü ve instabil angina pectoris dahil olmak üzere akut koroner sendromlu hastalarda endotelyal patolojinin bir göstergesi olarak kullanılabileceği sonucuna varmışlardır (79).

Ercan V. ve ark. artmış plazma PTX-3 düzeylerinin kardiyovasküler risk faktörü olduğunu ve yüksek plazma PTX-3 düzeylerinin kardiyovasküler hastalıkların önleme ve tedavisi için etkili bir hedef nokta olabileceğini belirtmişlerdir (19).

Liu H. ve ark. pentraxin-3 ile koroner arter hastalığının ciddiyeti arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmada PTX-3 düzeyinin koroner arter hastalığının ciddiyeti ile pozitif ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (20).

Nergiz P. ve ark. koroner aterosklerozu olup koroner anjiyografi yapılan hastalarda serum PTX-3 düzeyini inceledikleri çalışmalarında Pentraxin-3 seviyelerinin koroner arter hastalığı olan hastalarda koroner aterosklerozun varlığını ve ciddiyetini belirlemede önemli rolü olduğunu saptamışlardır (21).

Artmış Pentraxin-3 seviyesinin, koroner arter hastalığı ile ilişkilendirildiği pek çok çalışma bulunmaktadır.

2.5. High sensitif CRP (HsCRP)

C-reaktif protein (CRP), pentraksin protein ailesinin bir üyesidir ve karaciğer tarafından sentezlenen bir akut faz reaktanıdır. Akut enfeksiyonlarda, enflamatuvar durumlarda ve travmaya yanıt olarak serum CRP düzeyi yükselir. CRP kararlı pentraksin yapısı nedeniyle 18 ila 20 saatlik bir yarı ömre sahiptir ve CRP seviyeleri gıda alımına bağlı olarak günlük farklılıklar göstermediği için stabildir. Son yıllarda ölçüm için hızlı geri dönüş sürelerine sahip yüksek hassasiyetli testler kullanıma sunulmuştur. Örneğin 0.01-10 mg/l arasında bir hassasiyet aralığı ile CRP ölçülebilir (80). Bu yüksek hassasiyetli analizler, açık sistemik enflamatuvar veya immünolojik bozuklukların yokluğunda düşük dereceli sistemik inflamasyonun ölçülmesine yardımcı olur. HsCRP tahlilleri taze dondurulmuş plazma ile ölçülebilir (81).

Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar neticesinde kronik vasküler enflamasyonun ateroskleroz gelişiminde anahtar bir rol oynadığını göstermiştir (82). Yüksek hsCRP düzeyleri kardiyovasküler olayların artmasıyla ilişkilidir ve yüksek hsCRP düzeyi bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörüdür (83). Bununla birlikte, deneysel veriler hsCRP'nin vasküler inflamasyonun bir belirteci olduğunu, ancak ateroskleroz patogenezinde doğrudan yer almadığını göstermektedir (84).

HsCRP'nin belki de en önemli klinik kullanımı sağlıklı popülasyonda kardiyovasküler risk tespiti için tarama testi olarak kullanılmasıdır. Bugüne kadar yapılan birçok prospektif çalışma göstermiştir ki sağlıklı kadın ve erkeklerde, hsCRP gelecekteki ilk Mİ, inme ve semptomatik Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (PAH)'un kuvvetli bir öngördürücüsüdür. "Multiple Risk Factors Intervention Tiral (MRFIT)" çalışmasında CRP düzeylerinin 17

yıllık bir takip sonucunda KAH mortalitesi arasında erkeklerde direkt bir ilişki olduğunu göstermektedir (85). MONICA Augsburg çalışmasında, hsCRP’de bir standart deviasyon artışın koroner arter hastalığı riskini %50 arttırdığını ve en yüksek beşte birlik hsCRP dilimindeki hastaların gelecekte koroner bir olay geçirme riskinin 2,6 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (86). Ayrıca “Helsinki Heart Study” çalışmasına göre hsCRP en yüksek dilimde olan hastalarda MI ve kardiyak ölüm riskinin 3 kat arttığı belirtilmiştir (87).

3. MATERYAL- METOD

3.1. Çalışma Dizaynı ve Hasta Seçimi

Çalışmaya, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve İç Hastalıkları polikliniklerine Mayıs 2019–Ağustos 2019 tarihleri arasında başvuran 30-60 yaş arası iki grup hasta alındı. Birinci grubu, serum serbest T4 ve/veya serbest T3 düzeyi normal ve TSH düzeyi yüksek (5-10 mU/L) olduğu ve aşikar hipotiroidinin klinik bulgularının olmadığı 60 subklinik hipotiroidi tanısı almış hasta oluşturdu. İkinci grup kontrol grubu olarak değerlendirilmiş ve 30 sağlıklı birey çalışmaya alındı.

Kesitsel-kontrollü çalışmamızda, katılımcılar gönüllü bilgilendirilmiş onam formu imzalatılarak çalışmaya dahil edildi.

Hasta ve kontrol grubundaki kişilerin tamamının demografik verileri, fizik muayene bulguları, bel ve kalça çevreleri, serum üre, kreatinin, ürik asit, AST, ALT, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, hemogram, tiroid hormon (TSH, sT3 ve sT4) düzeyleri, tiroid otoantikörleri (Anti-TPO, Anti-Tg), insülin düzeyi ve serum PTX-3, HsCRP düzeyleri bakıldı.

3.2. Dahil Edilme Kriterleri

- Klinik ve labaravuar sonuçlarıyla subklinik hipotiroidi tanısı konulmuş olmak
- Kontrol grubu için Endokrinoloji ve İç hastalıkları polikliniğine başvurmuş, araştırmalar sonucu herhangi bir aktif enfeksiyonu olmayan, kronik hastalığı saptanmamış gönüllü bireyler

3.3. Dışlama Kriterleri

- Gebeler
- Diyabetes mellitus, HT, böbrek yetmezliği, akut koroner sendrom, KKY, astım- kronik obstruktif akciğer hastalığı, inme ve malignite gibi ileri ko-morbid hastalığı olanlar
- Romatolojik hastalığı ve herhangi bir aktif enfeksiyonu olan hastalar,
- Sigara kullananlar

- Hipotiroidi nedeniyle levotiroksin tedavisi almakta olanlar
- Çalışmaya katılmayı başlangıçta ya da sonradan kabul etmeyen bireyler

3.4. Etik Kurul Onayı ve Bütçe

Çalışmaya başlamadan önce Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 22.04.2019 tarihinde 2019/0033 karar sayısı ile onay alındı. Çalışmanın giderleri SBÜ Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi tarafından karşılandı.

3.5. Serum Pentraxin-3 Düzeyi Ölçümü

Her iki gruptaki hastaların serum PTX-3 düzeyi çalışılmak üzere santrifüj edilerek serumları ayrıldıktan sonra -80°C derecede saklandı. Atlas Biyoteknoloji firmasından alınan serum PTX-3 örnekleri laboratuvarında Elisa kit (Elabscience, ABD) enzime-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle çalışıldı. PTX-3 sensitivitesi 0,05 ng/ml idi. Serum PTX-3 testi için çalışma içi ve çalışmalar arası %CV değeri <%8 idi.

3.6. Serum HsCRP Düzeyi Ölçümü

Her iki gruptaki hastaların serum HsCRP örnekleri laboratuvarında Elisa kit (Elabscience, ABD) enzime-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle çalışıldı. HsCRP sensitivitesi 0,053 ng/ml idi. Serum HsCRP testi için çalışma içi ve çalışmalar arası %CV değeri <%8 idi.

3.7. Ultrasonografi eşliğinde KİMK Ölçümü

Çalışmaya dahil edilen kişilerin tamamına ilk muayenede B-Mod Ultrasonografi Cihazı™ kullanılarak ana karotis arterden KİMK ölçümleri aynı kişi tarafından yapıldı. KİMK ölçümünde her iki ana karotis arter bifurkasyonunun 1 cm proksimalinden üzer ölçüm yapıldı ve bu ölçümlerin ortalaması alındı.

3.8. İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılım açısından değerlendirilmesinde analitik ve grafiksel yöntemler kullanıldı. Analitik yöntemlerden; basıklık-çarpıklık (skewness-kurtosis) değerleri, Kolmogrov-Smirnov testi ve varyans katsayısı; grafiksel yöntemlerden histogram, detrended Q-Q plot grafikleri değerlendirilerek normal dağılıma karar verildi. Normal dağılım gösteren numerik değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırılması için parametrik test olarak Student t-testi kullanıldı. Normal dağılmayan numerik değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırılması için non-parametrik test olarak Mann Whitney U-testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında uygunluğuna göre Fisher exact testi veya Ki-kare testi kullanıldı. Pentraksin diğer risk faktörleri ile korelasyonunun değerlendirilmesi için Spearman korelasyon testi kullanıldı. Tek değişkenli analizlerde

hipotiroidi ile ilişkili ve istatistiksel olarak anlamlı bulunan faktörlerden bağımsız olarak hipotiroidi durumunu gösterenlerin değerlendirilmesi için Binominal Lojistik Regresyon, Backward Stepwise metodu ile kullanıldı. Subklinik hipotiroidi tanısında kesim noktalarını, duyarlılık ve özgüllüğü belirlemek için ROC (Reciever Operator Characteristics Curve) analizi kullanıldı. P değeri 0.05'ten küçük ise; istatistik anlamlı kabul edildi. İstatistik hesaplamalarında “Statistical Package for the Social Sciences” SPSS programının 25.0 versiyonu kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Laboratuvar Bulguları

Çalışmamızda subklinik hipotiroidi grubu ve kontrol grubundaki hastaların demografik ve laboratuvar bulguları incelendi. Bu amaçla hastaların yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, beden kütle indeksi (BKİ), serum açlık plazma glukozu (APG), üre, kreatinin, ürik asit, ALT, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, hemogram, tiroid hormon (TSH, sT3 ve sT4) düzeyleri, tiroid otoantikörleri (Anti-TPO, Anti-Tg), açlık insülin düzeyi değerlendirildi ve gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Benzer şekilde her iki gruptaki serum PTX-3, HsCRP düzeyleri ve ultrasonografik olarak KİMK ölçümü değerlendirildi. Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırılmış ve hastaların demografik, laboratuvar bulguları ile istatistiksel değerleri Tablo 4.1’de özetlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 90 bireyden 60’nın subklinik hipotiroidi dışında ek hastalığı ve sigara kullanımı yoktu. Subklinik hipotiroidisi olan 60 hastanın 52’si (%86,7) kadın, 8’i (%13,3) erkekti. Kontrol grubunun ise 26’sı (%86,7) kadın, 4’ü (%13,3) erkekti ($p=1,000$). Hasta ve kontrol grupları genel özellikler açısından karşılaştırıldığında cinsiyet dağılımının benzer olduğu görüldü. Subklinik hipotiroidi hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalamaları benzerdi. Subklinik hipotiroidi hasta grubunda BMI, kontrol grubuna göre benzer bulundu ($p=0.373$). Subklinik hipotiroidi hasta grubunda kontrol grubuna göre bel çevresi ve kalça çevresi daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırayla $p=0,305$, $p=0,142$).

Laboratuvar verilerinde, subklinik hipotiroidi grubunda TSH düzeyi [6,5 (5-10) mU/L] kontrol grubuna göre [1,9 (0,7-3,8) mU/L] daha yüksekti ($p<0,001$). Subklinik hipotiroidi grubunda pentraxin-3 düzeyi [3,9 (2,3-60,2) ng/mL], kontrol hasta grubuna [3,5 (1,4-7,9) ng/mL] göre daha yüksekti ($p=0,008$). Subklinik hipotiroidi grubunda HsCRP düzeyi [2,8 (1,5-34,4) ng/mL], kontrol hasta grubuna göre [2,2 (1-6,6) ng/mL] daha yüksek saptandı ($p=0,001$). Subklinik hipotiroidi hasta grubunun karotis intima media kalınlığı [0,48 (0,19-

0,65) cm] kontrol hasta grubuna göre [0,26 (0,16-0,48) cm] daha fazlaydı (**p<0,001**). Subklinik hipotiroidi grubunun trigliserid düzeyi [108 (50-334) mg/dl] kontrol hasta grubuna göre [83 (40-300) mg/dl] daha yüksekti (**p=0,014**). İki grup arasındaki karşılaştırmada total kolesterol, HDL ve LDL düzeyi ise arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (sırayla p=0.986, p=0,416, p=0,888).

Tablo 4.1: Çalışmaya Dahil Edilenlerin Demografik ve Metabolik Özellikleri

Değişkenler	Total (n=90)	Sağlıklı Grup (n=30)	Subklinik Hipotiroidi	
			Grubu (n=60)	p değeri
Yaş, yıl	41,4±12,2	38,7±10,7	42,8±12,7	0,138
Cinsiyet, erkek (n,%)	12(13,3)	4(13,3)	8(13,3)	1,000
Boy, cm	162±9	161±8	162±9	0,606
Kilo, kg	76±16	73±15	78±17	0,155
Beden kitle indeksi, kg/m ²	27,9(17,2-44,4)	29,1(17,2-38,3)	27,7(19,6-44,4)	0,373
Bel çevresi, cm	91±14	88±13	92±14	0,305
Kalça çevresi, cm	106±13	103±11	107±13	0,142
KİMK, cm	0,43(0,16-0,65)	0,26(0,16-0,48)	0,48(0,19-0,65)	<0,001
Açlık glukozu, mg/dl	87(65-128)	86(65-128)	87(67-127)	0,592
Kreatinin, mg/dl	0,8(0,6-1,1)	0,8(0,6-1,1)	0,8(0,7-1,1)	0,126
ALT, U/L	18(3-55)	15(3-49)	19(6-55)	0,166
Total kolesterol, mg/dl	185(120-339)	188(120-290)	184(120-339)	0,986
Trigliserid, mg/dl	106(40-334)	83(40-300)	108(50-334)	0,014
HDL, mg/dl	49±11	50±11	48±11	0,416
LDL, mg/dl	117(68-252)	117(69-196)	117(68-252)	0,888
Ürik asit, mg/dl	4,5(2,5-7,9)	4(2,5-7,5)	5(2,6-7,9)	0,024
TSH, mU/L	5,6(0,7-10)	1,9(0,7-3,8)	6,5(5-10)	<0,001
sT3, pg/ml	3,2±0,4	3,3±0,5	3,1±0,4	0,061
sT4, ng/dl	1,2±0,2	1,2±0,1	1,2±0,2	0,830
Anti-TPO, IU/ml	10(10-1000)	10(10-1000)	13(10-1000)	0,025
Anti-TG, IU/ml	20(20-2946)	20(20-57,2)	20(20-2946)	0,013
Açlık insülini, µU/mL	7,1(2-20,3)	6,9(2-20,3)	7,2(2,1-20,2)	0,894
HsCRP, ng/mL	2,4(1-34,4)	2,2(1-6,6)	2,8(1,5-34,4)	0,001
Pentraksin-3, ng/mL	3,8(1,4-60,2)	3,5(1,4-7,9)	3,9(2,3-60,2)	0,008
Homa-IR, mg/dL	1,6(0,3-6,1)	1,6(0,4-4,5)	1,6(0,3-6,1)	0,905

Numerik değişkenlerden normal dağılım gösteren veriler ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyenler medyan(minimum-maksimum); kategorik veriler ise sayı (yüzde) şeklinde gösterilmiştir.

Subklinik hipotiroidi grubunda bakılan ürik asit düzeyi kontrol hasta grubuna göre yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,024**). Subklinik hipotiroidi grubunda bakılan Homa-IR kontrol hasta grubuna göre yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı (p=0,905).

4.2. Pentraksin-3 ile Subklinik Hipotiroidi Risk Faktörleri Arasındaki İlişki

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve laboratuvar verileriyle, pentraxin-3 ile subklinik hipotiroidi risk faktörleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile analiz edilerek tablo 4.2’de özetlenmiştir. Pentraxin-3 düzeyi ile subklinik hipotiroidi risk faktörlerinden HDL ($p=0,005$, $\rho=0,360$) ve HsCRP düzeyi ($p<0,001$, $\rho=0,865$) arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı ve koreleydi.

Pentraxin-3 düzeyi ile yaş, cinsiyet, bel ve kalça çevresi, BMI, KİMK, total kolesterol, trigliserid, LDL, ürik asit, TSH, sT3, sT4 ve Homa-IR arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilemedi.

Tablo 4.2: Pentraksin-3 ile Subklinik Hipotiroidi Risk Faktörleri Arasındaki Spearman Korelasyon Testi

	Yaş	BKİ	Bel çevresi	Kalça çevresi	KİMK	Açlık glukozu	Kreatinin	ALT
Rho katsayısı	-0.135	0.003	-0.127	-0.021	-0.255	0.051	0.105	-0.156
p değeri	0.303	0.982	0.334	0.871	0.050	0.701	0.426	0.234

	Ürik asit	Total kolesterol	TG	HDL	LDL	TSH	sT3	sT4
Rho katsayısı	-0.102	0.062	-0.132	0.360	-0.004	-0.087	0.082	0.193
p değeri	0.440	0.637	0.315	0.005	0.375	0.511	0.533	0.140

	Anti-TPO	Anti-TG	Açlık insülini	HsCRP	Homa-IR
Rho katsayısı	0.165	0.020	0.014	0.865	0.026
p değeri	0.209	0.879	0.914	<0.001	0.843

4.3. Subklinik Hipotiroidi Bağımsız Olarak Etkileyen Faktörler

Univariate analizde hipotiroidi ile ilişkili anlamlı bulunan parametrelerden HsCRP’nin PTX-3 ile korelasyonu yüksek olduğu için analize alınmadı. Univariate analizde hipotiroidi ile ilişkili anlamlı bulunan parametrelerden ($p<0,05$) karotis intima media kalınlığı, trigliserid, ürik asit ve pentraksin-3 çok değişkenli analize alındı ve tablo 4.3.1 de özetlendi.

İkinci model olarak yapılan çok değişkenli regresyon analizine $p<0,2$ olan parametrelerden yaş, kreatinin, ALT, ürik asit, trigliserid, kalça çevresi, KİMK ve pentraksin-3 düzeyleri dahil edildi ve tablo 4.3.2 de özetlendi. P değeri 0,2’nin altında olup birbiri ile yakın ilişkili olan parametrelerden kilo, TSH, sT3, sT4, anti-TPO, anti-TG,

HsCRP modele dahil edilmedi. Ürik asit, pentraksin-3 ve KİMK düzeyleri subklinik hipotiroidi ile bağımsız ilişkili parametreler olarak tespit edildi.

Table 4.3.1: Hipotiroidiyi bağımsız olarak tahmin ettiren parametreler (Model 1)

	OR	%95 GA	p değeri
KİMK, cm	12.055	4.025-36.111	<0.001
Ürik asit, mg/dl	2.967	1.242-7.085	0.014
Pentraksin-3, ng/ml	1.690	0.958-2.980	0.070
Sabit	0.000		<0.001

Univariate analizde hipotiroidi ile ilişkili anlamlı bulunan parametrelerden karotis intima media kalınlığı, trigliserid, ürik asit, pentraksin; multivariate analize alındı. Lojistik regresyon analizinde Backward Stepwise metodu kullanıldı ($\chi^2(3) = 78.447$, $p < 0.001$ Nagelkerke R Square=0.808) ve son model (step 2) tabloda gösterildi.

Kısaltmalar: OR=odds ratio GA=güven aralığı KİMK: karotis intima media kalınlığı

Table 4.3.2: Hipotiroidiyi bağımsız olarak tahmin ettiren parametreler (Model 2)

	OR	%95 GA	p-değeri
Yaş, yıl	1.105	0.996-1.227	0.061
Ürik asit, mg/dl	7.990	1.683-37.925	0.009
Pentraksin-3, ng/ml	2.567	1.173-5.617	0.018
Kreatinin, mg/dl	0.000	0.000-9.147	0.100
KİMK, cm	27.555	4.785-158.667	<0.001
Sabit	0.000		0.003

Logistic regression Backward Stepwise (LR); * $\chi^2(5) = 84.313$, $p < 0.001$ Nagelkerke R Square=0.845

Kısaltmalar: OR=odds ratio GA=güven aralığı

Modele; yaş, kreatinin, ALT, ürik asit, trigliserit, kalça çevresi, KİMK ve pentraksin-3 dahil edildi ve son model (step 4) tabloda gösterildi.

4.4. Subklinik Hipotiroidiyi göstermede ROC analizi

Subklinik hipotiroidi durumuna göre pentraksin-3, ürik asit, yaş, KİMK, HsCRP cut-off, sensivite ve spesifite değerleri arasında ROC analizi yapılarak tablo 4.4'de özetlenmiştir.

Subklinik hipotiroidiyi sağlıklı bireylerden ayıran en iyi pentraksin-3 kestirim değeri 3,755 ng/ml olarak tespit edilmiştir [AUC 0.672 (0.565-0.767)], sensitivite % 60, spesifite %60, pozitif prediktif değer %78,3 ve negatif prediktif değerdir %45,5) ($p=0,004$).

Tablo 4.4: Subklinik hipotiroidiye sağlıklı bireylerle kıyaslayan ROC analizi sonuçları

	AUC (%95)	Max. Youden Index	Cut-Off Değeri	Pozitif prediktif değer	Negatif prediktif değer	Sensitivite	Spesifite	P değeri
KİMK, mm	0.917(0.840-0.965)	0.834	>2.97	94.9	87.1	93.3	90	<0.001
HsCRP, ng/mL	0.730(0.626-0.818)	0.333	>2.24	78	54.8	76.7	56.7	<0.001
Pentraksin-3, ng/mL	0.672(0.565-0.767)	0.267	>3.75	78.3	45.5	60	60.7	0.004
Ürik asit, mg/dl	0.647(0.539-0.745)	0.283	>3.5	74.6	63.2	88.3	40	0.026
Yaş, yıl	0.587(0.478-0.690)	0.183	>56	92.9	38.2	21.7	96.7	0.162

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada subklinik hipotiroidi hastalarında kontrol grubu ile kıyaslandığında daha yüksek PTX-3 düzeylerine sahip oldukları tespit edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Aynı zamanda subklinik hipotiroidi hastalarında PTX-3 düzeyinin hsCRP ve HDL ile anlamlı bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir.

Chang YC. ve ark. 24.765 katılımcı ile yapmış oldukları bir çalışmada normal aralıktan yüksek TSH düzeyleriyle kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Çalışmalarında yüksek TSH düzeylerindeki hastalarda kontrol grubuna göre BMI, bel çevresi, HT, HbA1c, açlık insülini, HOMA-IR, total kolesterol, HDL, LDL, TG ve ürik asit düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak yüksek TSH düzeylerindeki hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet ve plazma açlık glikoz seviyeleri anlamlı bulunamamıştır. Ayrıca yüksek TSH düzeyleri ile hsCRP düzeyleri anlamlı değildi ancak aralarında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (p=0,083). Çalışmalarının sonucunda normal aralıktan yüksek TSH'nın obezite, dislipidemi, yüksek kan basıncı, inflamasyon ile ilişkili bir kardiyometabolik risk belirteci olduğunu bildirmişlerdir (88).

Tuzcu A. ve ark. 127 katılımcı ile yaptıkları bir çalışmada subklinik hipotiroidi hastalarında hsCRP düzeylerini belirlemeyi amaçlamışlardır. Subklinik hipotiroidi hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek serum hsCRP, total kolesterol ve LDL-kolesterol seviyelerine sahip olduğunu, ayrıca yüksek hsCRP düzeylerinin ve dolayısıyla

düşük dereceli inflamasyonun subklinik hipotiroidi hastalarıyla ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (89).

Kvetny J. ve ark. yaptıkları bir çalışmada subklinik hipotiroidi ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki olası ilişkiyi incelemişlerdir. Çalışmalarında subklinik hipotiroidi hastalarında trigliserit düzeyinin ve düşük dereceli inflamasyon belirteci olan CRP'nin yükseldiğini tespit etmişlerdir. Subklinik hipotiroidisi olan 50 yaşın altındaki erkeklerde, kardiyovasküler hastalık gelişim riskinin TSH normal aralıkta olan erkeklere kıyasla 3,4 kat (%95 GA: 1,6-6,8) daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Sonuç olarak çalışmalarında subklinik hipotiroidinin genç erkeklerde kardiyovasküler hastalık gelişimi için bir risk faktörü olabileceği sonucuna varmışlardır (90). Tüm bu çalışmalar çalışmamızdaki subklinik hipotiroidi hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olan hsCRP düzeylerinin de desteklemektedir.

Valentina VN. ve ark. yaptıkları başka bir çalışmada ise subklinik hipotiroidinin karotis aterosklerozu, dislipidemi ve arteriyel hipertansiyon ile ilişkili olup olmadığını araştırmışlardır. Subklinik hipotiroidi hastalarında kontrol grubuna göre KİMK, trigliserit düzeyi ve total kolesterol/HDL-C oranları anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Çalışmalarının sonucunda subklinik hipotiroidi hastalarında KİMK'daki artışın geleneksel ateroskleroz risk faktörlerinden bağımsız olarak karotis plak varlığı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (91).

Çalışmamıza alınan hastalarda aterosklerozun bir göstergesi olan KİMK'nı ultrasonografi yardımıyla değerlendirdik. Subklinik hipotiroidili hastalarda KİMK, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek tespit edildi ($p < 0.001$). Ancak çalışmamızda subklinik hipotiroidili hasta sayısının az olması nedeniyle KİMK ile PTX-3 arasında anlamlı bir korelasyon bulunamadı. KİMK'nın subklinik hipotiroidi hastalığının bağımsız bir belirteci olduğu da tespit edilmiştir.

Önder E. ve ark. yaptıkları bir çalışmada aşikar ve subklinik hipotiroidili bayan hastalarda KİMK'nı değerlendirmişlerdir. Aşikar ve subklinik hipotiroidi hastalarında kontrol grubuna göre KİMK'nın daha yüksek olduğunu tespit etmişler ve KİMK'daki artışa neden olan inflamasyonun subklinik aşamada başladığını belirtmişlerdir. Ayrıca subklinik hipotiroidi hastalarında kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde, hastaların tedavisinin klinik olarak önemli olduğunu da bildirmişlerdir (92). Çalışmamız hipotiroidi hastalarında subklinik aşamada KİMK artışlarının başladığını doğrulamaktadır.

Monzani F. ve ark. yaptıkları bir çalışmada subklinik hipotiroidi hastalarında levotiroksin tedavisi sonrasında lipit profili ve intima-media kalınlığı üzerine etkisini

araştırmışlardır. Sonuç olarak levotiroksin replasmanı sonrasında hem total hem de LDL kolesterolün ve ortalama-KİMK'nın önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir. KİMK'daki azalmanın hem total kolesterolün hem de TSH'nın azalması ile doğrudan ilişkili olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir (sırasıyla **P=0.02** ve **P=0.0001**) (93).

İlk defa bu çalışmada subklinik hipotiroidi hastalarında kardiyovasküler riski göstermede bir belirteç olarak PTX-3 araştırılmış ve kardiyovasküler riski göstermede bir belirteç olarak kullanılabileceği tespit edilmiştir.

Ristagno G. ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada PTX-3'ün kardiyovasküler riski belirlemede olası bir biyobelirteç olup olmadığını araştırmışlardır. PTX-3'ün plazma seviyelerinin akut miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği ve kardiyak arrestte hızlı bir şekilde arttığı belirtmişlerdir. Sonuç olarak PTX-3'ün ateroskleroz ve miyokard enfarktüsündeki fonksiyonel rolünün çok iyi belirlenmiş olmasına rağmen, kalp yetmezliği ve kardiyak arrestte PTX-3'ün sadece bir biyobelirteç olarak kabul edilebileceğini bildirmişlerdir (94).

Rolph MS. ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada aterosklerozda PTX-3 düzeylerini araştırmışlardır. İleri aterosklerotik lezyonlardaki makrofajlar ve endotel hücrelerin immünohistokimyasal boyanmasıyla PTX-3'ün güçlü ekspresyonu olduğu gösterilmiştir. Aksine, aterosklerotik olmayan arterlerde PTX-3 ekspresyonu gözlenmediğini belirlemişlerdir. Sonuç olarak PTX-3'ün ateroskleroz patogenezinde katkıda bulunduğunu bildirmişlerdir (95).

Jenny NS. ve ark. 2938 katılımcı ile yaptıkları bir çalışmada PTX-3'ün kardiyovasküler olaylar ve kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisini incelemişlerdir. PTX-3'ün yaş, obezite, sistolik kan basıncı, CRP ve KİMK ile pozitif olarak ilişkili bulmuşlardır (tümü **p<0.045**). Ayrıca aterosklerotik lezyonların erken evre yağ çizgilerinden daha ileri lezyonlara ilerledikçe PTX-3 seviyelerinin arttığı belirlemişlerdir. Sonuç olarak PTX-3'ün CRP ve kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler hastalıklar ve koroner kalp hastalıkları ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (96).

Karakas MF. ve ark. yaptıkları başka bir çalışmada stabil angina pektorisli hastalarda PTX-3 düzeyi ile KAH'ındaki lezyonların yaygınlığı ve şiddeti arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. SYNTAX skoru (SXskoru) ile anjiyografik lezyon yaygınlığı ve şiddeti hesaplanmıştır. Serum PTX-3 seviyelerinin düşük ve yüksek skorlu SYNTAX gruplarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir (**p<0.001**). Sonuç olarak yeni bir inflamatuvar belirteç olan PTX-3'ün KAH'ındaki

lezyonların yaygınlığı ve şiddeti arasında bir ilişki olduğunu ve yüksek SYNTAX skoru için bağımsız bir belirleyici olduğu belirtilmiştir (97).

Knoflach M. ve ark. yaptıkları bir çalışmada ise PTX-3'ün ateroskleroz ile ilişkisini incelemişlerdir. PTX-3 düzeyinin ateroskleroz sürecine dahil olan vasküler yatak sayısı ile arttığını tespit etmişlerdir ($p<0.001$). Sonuç olarak PTX-3'ün ileri ve semptomatik aterosklerozun bir belirteci olduğunu ve CRP ile karşılaştırıldığında PTX-3'ün mevcut kardiyovasküler hastalığı daha iyi öngördünü bildirmişlerdir (98).

El Melegly ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada MI geçiren hastalarda PTX-3 düzeylerini incelemişlerdir. Kontrol grubunda hasta grubuna göre PTX-3'ü istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır ($p<0.001$). Çalışmalarında, koroner arter hastalığı tanısında serum pentraksin-3'ün tanısal doğruluğu (% 96), sensitivite (% 96), spesifite (% 95), pozitif prediktif değer (% 98) ve negatif prediktif değerdir (% 90) 4.35 ng/ml kesme noktasıdır. Bu sonuçlarla, AKS tanısı için PTX-3'ün sensitivite ve spesifitesinin diğer kardiyak belirteçlerden daha yüksek olduğunu gösteren çeşitli çalışmalarla uyumlu olduğunu belirtmişlerdir. Sonuç olarak PTX-3, akut koroner sendromu tespit etmek için en erken biyobelirteçlerden biri olduğunu bildirmişlerdir (99).

Çalışmamızda PTX-3'ün Subklinik hipotiroidiyi öngörmedeki kesme noktası 3,755 ng/ml olarak tespit edilmiştir (AUC 0.672).

Çalışmamızda subklinik hipotiroidili hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında total kolesterol, HDL ve LDL ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Ancak ortalama TG değerleri subklinik hipotiroidi grubunda yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,014$). Çalışmaya alınan subklinik hipotiroidi grubundaki serum trigliserit değerlerinin kontrol grubuna göre yüksek olması diğer çalışmaların bulgularına uygundu. Çalışmamızda subklinik hipotiroidi hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla HDL kolesterol azalmıştı. HDL kolesterol ile PTX-3 arasında anlamlı korelasyon tespit edilmiştir ($p=0,005$, $\rho=0,360$).

Dislipidemi, hipotiroidizmde en önemli kardiyovasküler risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir (54). Luboshitzky R. ve ark. yaptıkları bir çalışmada subklinik hipotiroidi hastalarında lipit profilleri arasında sadece TG düzeylerinin ve glukozun kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Subklinik hipotiroidi'nin kardiyovasküler risk olasılığı anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (100).

Çalışmamızda bazı sınırlayıcı faktörler bulunmaktadır. Bunlardan en önemlisi örneklem genişliğinin düşük olmasıdır. Bu özellikle istatistiksel değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır. Ancak sınırlı sayıda hasta bulunmasına rağmen pentraksin-3 düzeyinin

istatistiksel olarak anlamlı düzeyde subklinik hipotiroidi hastalarında yüksek bulunmuş olması, bu ilişkinin güçlü olduğunu gösteren bir bulgu olabilir. Ayrıca hipotiroidi süresinin bilinmemesi ve yine hasta sayısının kısıtlı kalmış olması nedenleriyle lipid profili ve aterosklerotik göstergelerin değerlendirmesi bu çalışmada biraz düşük kalmıştır. Ancak yine de TG ve HDL düzeyleri ile ilişkili anlamlı sonuçlara ulaşılabilmektedir. Bununla birlikte hsCRP ile pentaksin-3 düzeyi arasındaki korelasyon, bu hastalarda inflamatuvar proses ile ilişkili olabilecek bir parametre olduğunu vurgulamaktadır.



6. SONUÇLAR

İlk defa bu çalışmada subklinik hipotiroidi hastalarında kardiyovasküler riski göstermede bir belirteç olarak PTX-3 araştırılmıştır. Çalışmamızda subklinik hipotiroidi hastalarında kontrol grubuna göre PTX-3, hsCRP ve TG düzeyleri anlamlı derecede yüksekti ve PTX-3 ile hsCRP ve HDL kolesterol arasında korelasyon tespit edildi. Ayrıca, KİMK’da subklinik hipotiroidi hastalarında anlamlı olarak yüksekti. Ancak çalışmamızda subklinik hipotiroidili hasta sayısının az olması nedeniyle KİMK ile PTX-3 arasında bir korelasyon bulunamadı.

Çalışmamız hipotiroidili hastalarda subklinik aşamada KİMK artışlarının başladığını doğrulamaktadır. Elde ettiğimiz veriler doğrultusunda subklinik hipotiroidi hastalarında kardiyovasküler risk belirteci olarak vasküler enflamasyonu ve endotelal disfonksiyonu gösteren PTX-3’ün kullanılabileceğini söyleyebiliriz. Subklinik hipotiroidi hastalarında yeni bir biyomarkır olarak PTX-3 kullanılması ile erken aterosklerozun tespiti ve bu hastaların kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin azaltılması açısından umut vaddetmektedir. Bu konuda yapılacak daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Coene KL, Demir AY, Broeren MA, Verschuure P, Lentjes EG, Boer AK. Subclinical hypothyroidism: a 'laboratory-induced' condition? *European journal of endocrinology*. 2015;173(4):499-505.
2. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Archives of Internal Medicine*. 2000;160(4):526-34.
3. Zulewski H, Muller B, Exer P, Miserez AR, Staub JJ. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1997;82(3):771-6.
4. Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, Lavie L. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2002;12(5):421-5.
5. Kc R, Khatiwada S, Deo Mehta K, Pandey P, Lamsal M, Majhi S. Cardiovascular Risk Factors in Subclinical Hypothyroidism: A Case Control Study in Nepalese Population. *Journal of thyroid research*. 2015;2015:305241.
6. Dey A, Kanneganti V, Das D. A study of the cardiac risk factors emerging out of subclinical hypothyroidism. *Journal of family medicine and primary care*. 2019;8(7):2439-44.
7. Ozturk S, Alcelik A, Ozyasar M, Dikbas O, Ayhan S, Ozlu F, et al. Evaluation of left ventricular systolic asynchrony in patients with subclinical hypothyroidism. *Cardiol J*. 2012;19(4):374-80.
8. Hassan A, Altamirano-Ufion A, Zulfiqar B, Boddu P. Sub-Clinical Hypothyroidism and Its Association With Increased Cardiovascular Mortality: Call for Action. *Cardiol Res*. 2017;8(2):31-5.
9. Chaker L, Baumgartner C, den Elzen WP, Ikram MA, Blum MR, Collet TH, et al. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Stroke Events and Fatal Stroke: An Individual Participant Data Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2181-91.
10. Vargas-Uricoechea H, Bonelo-Perdomo A, Sierra-Torres CH. Effects of thyroid hormones on the heart. *Clin Investig Arterioscler*. 2014;26(6):296-309.
11. Ahirwar AK, Singh A, Jain A, Patra SK, Goswami B, Bhatnagar MK, et al. Raised TSH is associated with endothelial dysfunction in Metabolic Syndrome: A case control study. *Rom J Intern Med*. 2017;55(4):212-21.
12. Hendrani AD, Adesiyun T, Quispe R, Jones SR, Stone NJ, Blumenthal RS, et al. Dyslipidemia management in primary prevention of cardiovascular disease: Current guidelines and strategies. *World J Cardiol*. 2016;8(2):201-10.
13. Niknam N, Khalili N, Khosravi E, Nourbakhsh M. Endothelial dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism and the effects of treatment with levothyroxine. *Adv Biomed Res*. 2016;5:38.
14. Peters SA, Grobbee DE, Bots ML. Carotid intima-media thickness: a suitable alternative for cardiovascular risk as outcome? *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*. 2011;18(2):167-74.
15. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115(4):459-67.

16. Dijk JM, van der Graaf Y, Bots ML, Grobbee DE, Algra A. Carotid intima-media thickness and the risk of new vascular events in patients with manifest atherosclerotic disease: the SMART study. *European heart journal*. 2006;27(16):1971-8.
17. Yigit O, Cete Y, Eken C, Goksu E. The Sensitivity and Specificity of High Sensitive CRP, D-Dimer and IL-6 in Acute Coronary Syndrome. *Balkan Medical Journal*. 2011;28.
18. Speidl WS, Graf S, Hornykewycz S, Nikfardjam M, Niessner A, Zorn G, et al. High-sensitivity C-reactive protein in the prediction of coronary events in patients with premature coronary artery disease. *American heart journal*. 2002;144(3):449-55.
19. Varol E. Increased serum pentraxin-3 levels; a novel cardiovascular marker. *Turk Kardiyoloji Dernegi arsivi : Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir*. 2013;41(4):296-8.
20. Liu H, Guan S, Fang W, Yuan F, Zhang M, Qu X. Associations between pentraxin 3 and severity of coronary artery disease. *BMJ open*. 2015;5:e007123.
21. Nerkiz P, Doganer YC, Aydogan U, Akbulut H, Parlak A, Aydogdu A, et al. Serum Pentraxin-3 Level in Patients Who Underwent Coronary Angiography and Relationship with Coronary Atherosclerosis. *Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, Health Science Centre*. 2015;24(4):369-75.
22. Sheehan MT. Biochemical Testing of the Thyroid: TSH is the Best and, Oftentimes, Only Test Needed - A Review for Primary Care. *Clinical medicine & research*. 2016;14(2):83-92.
23. E. G. Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik 2005. 158-68,240. p.
24. M. A, Sencer E. Tiroid hastalıkları. *Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları*2001 95-103, 21 p.
25. Lee Goldman MD, I. A, MD S. Goldman-Cecil Medicine. ed. T, editor2006. p. 1391-4, p. 402-406. p.
26. Koulouri O, Gurnell M. How to interpret thyroid function tests. *Clinical medicine (London, England)*. 2013;13(3):282-6.
27. Almandoz JP, Gharib H. Hypothyroidism: etiology, diagnosis, and management. *The Medical clinics of North America*. 2012;96(2):203-21.
28. Delange F. Iodine requirements during pregnancy, lactation and the neonatal period and indicators of optimal iodine nutrition. *Public health nutrition*. 2007;10(12a):1571-80; discussion 81-3.
29. Eng PH, Cardona GR, Fang SL, Previti M, Alex S, Carrasco N, et al. Escape from the acute Wolff-Chaikoff effect is associated with a decrease in thyroid sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid and protein. *Endocrinology*. 1999;140(8):3404-10.
30. Torino F, Corsello SM, Longo R, Barnabei A, Gasparini G. Hypothyroidism related to tyrosine kinase inhibitors: an emerging toxic effect of targeted therapy. *Nature reviews Clinical oncology*. 2009;6(4):219-28.
31. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet (London, England)*. 2012;379(9821):1142-54.
32. Burman KD, McKinley-Grant L. Dermatologic aspects of thyroid disease. *Clinics in dermatology*. 2006;24(4):247-55.
33. Scott KR, Simmons Z, Boyer PJ. Hypothyroid myopathy with a strikingly elevated serum creatine kinase level. *Muscle & nerve*. 2002;26(1):141-4.
34. Bauer M, Silverman DH, Schlagenhauf F, London ED, Geist CL, van Herle K, et al. Brain glucose metabolism in hypothyroidism: a positron emission tomography study before and after thyroid hormone replacement therapy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(8):2922-9.

35. Ebert EC. The thyroid and the gut. *Journal of clinical gastroenterology*. 2010;44(6):402-6.
36. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, Papadopoulou P, Paunkovic J, Paunkovic N, et al. Disturbances of menstruation in hypothyroidism. *Clinical endocrinology*. 1999;50(5):655-9.
37. Bhasin S, Enzlin P, Coviello A, Basson R. Sexual dysfunction in men and women with endocrine disorders. *Lancet (London, England)*. 2007;369(9561):597-611.
38. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyrotropin (TSH) assays. *Clinical chemistry*. 1996;42(1):140-5.
39. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *Jama*. 2004;291(2):228-38.
40. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(2):489-99.
41. Duntas LH. Thyroid disease and lipids. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2002;12(4):287-93.
42. Kung AW, Pang RW, Janus ED. Elevated serum lipoprotein(a) in subclinical hypothyroidism. *Clinical endocrinology*. 1995;43(4):445-9.
43. Hanna FW, Scanlon MF. Hyponatraemia, hypothyroidism, and role of arginine-vasopressin. *Lancet (London, England)*. 1997;350(9080):755-6.
44. Dillmann WH. Biochemical basis of thyroid hormone action in the heart. *The American journal of medicine*. 1990;88(6):626-30.
45. Everts ME, Verhoeven FA, Bezstarosti K, Moerings EP, Hennemann G, Visser TJ, et al. Uptake of thyroid hormones in neonatal rat cardiac myocytes. *Endocrinology*. 1996;137(10):4235-42.
46. Ojamaa K, Klemperer JD, MacGilvray SS, Klein I, Samarel A. Thyroid hormone and hemodynamic regulation of beta-myosin heavy chain promoter in the heart. *Endocrinology*. 1996;137(3):802-8.
47. Kiss E, Jakab G, Kranias EG, Edes I. Thyroid hormone-induced alterations in phospholamban protein expression. Regulatory effects on sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ transport and myocardial relaxation. *Circulation research*. 1994;75(2):245-51.
48. Walker JD, Crawford FA, Kato S, Spinale FG. The novel effects of 3,5,3'-triiodo-L-thyronine on myocyte contractile function and beta-adrenergic responsiveness in dilated cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994;108(4):672-9.
49. Staub D, Meyerhans A, Bundi B, Schmid HP, Frauchiger B. Prediction of cardiovascular morbidity and mortality: comparison of the internal carotid artery resistive index with the common carotid artery intima-media thickness. *Stroke*. 2006;37(3):800-5.
50. Napoli R, Biondi B, Guardasole V, Matarazzo M, Pardo F, Angelini V, et al. Impact of hyperthyroidism and its correction on vascular reactivity in humans. *Circulation*. 2001;104(25):3076-80.
51. Biondi B. Cardiovascular effects of mild hypothyroidism. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2007;17(7):625-30.
52. Vitale G, Galderisi M, Lupoli GA, Celentano A, Pietropaolo I, Parenti N, et al. Left ventricular myocardial impairment in subclinical hypothyroidism assessed by a new ultrasound tool: pulsed tissue Doppler. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(9):4350-5.

53. Brenta G, Mutti LA, Schnitman M, Fretes O, Perrone A, Matute ML. Assessment of left ventricular diastolic function by radionuclide ventriculography at rest and exercise in subclinical hypothyroidism, and its response to L-thyroxine therapy. *The American journal of cardiology*. 2003;91(11):1327-30.
54. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Annals of internal medicine*. 2000;132(4):270-8.
55. Ichiki T. Thyroid hormone and atherosclerosis. *Vascular pharmacology*. 2010;52(3-4):151-6.
56. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *Jama*. 2006;295(9):1033-41.
57. Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, de Rekeneire N, Satterfield S, Harris TB, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. *Archives of internal medicine*. 2005;165(21):2460-6.
58. Singh S, Duggal J, Molnar J, Maldonado F, Barsano CP, Arora R. Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *International journal of cardiology*. 2008;125(1):41-8.
59. Hussain A, Elmahdawi AM, Elzeraidi NE, Nouh F, Algathafi K. The Effects of Dyslipidemia in Subclinical Hypothyroidism. *Cureus*. 2019;11(11):e6173.
60. Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA. Circulating levels of oxidized low-density lipoprotein in overt and mild hypothyroidism. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2002;12(11):1003-7.
61. Obuobie K, Smith J, Evans LM, John R, Davies JS, Lazarus JH. Increased central arterial stiffness in hypothyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(10):4662-6.
62. Nagasaki T, Inaba M, Kumeda Y, Hiura Y, Shirakawa K, Yamada S, et al. Increased pulse wave velocity in subclinical hypothyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(1):154-8.
63. Borges JP, Lopes GO, Verri V, Coelho MP, Nascimento PM, Kopiler DA, et al. A novel effective method for the assessment of microvascular function in male patients with coronary artery disease: a pilot study using laser speckle contrast imaging. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*. 2016;49(10):e5541.
64. Hueston WJ, King DE, Geesey ME. Serum biomarkers for cardiovascular inflammation in subclinical hypothyroidism. *Clinical endocrinology*. 2005;63(5):582-7.
65. Christ-Crain M, Meier C, Guglielmetti M, Huber PR, Riesen W, Staub JJ, et al. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis*. 2003;166(2):379-86.
66. Luboshitzky R, Herer P. Cardiovascular risk factors in middle-aged women with subclinical hypothyroidism. *Neuro endocrinology letters*. 2004;25(4):262-6.
67. Canturk Z, Cetinarslan B, Tarkun I, Canturk NZ, Ozden M, Duman C. Hemostatic system as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2003;13(10):971-7.
68. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation*. 1993;87(3 Suppl):li56-65.

69. Bots ML, Sutton-Tyrrell K. Lessons from the past and promises for the future for carotid intima-media thickness. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(17):1599-604.
70. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus (2004–2006). *Cerebrovascular Diseases*. 2007;23(1):75-80.
71. Tsigoulis G, Vemmos K, Papamichael C, Spengos K, Manios E, Stamatelopoulos K, et al. Common carotid artery intima-media thickness and the risk of stroke recurrence. *Stroke*. 2006;37(7):1913-6.
72. Yamasaki Y, Kodama M, Nishizawa H, Sakamoto K, Matsuhisa M, Kajimoto Y, et al. Carotid intima-media thickness in Japanese type 2 diabetic subjects: predictors of progression and relationship with incident coronary heart disease. *Diabetes care*. 2000;23(9):1310-5.
73. Kawada T, Andou T, Fukumitsu M. Metabolic syndrome showed significant relationship with carotid atherosclerosis. *Heart and vessels*. 2016;31(5):664-70.
74. Daigo, K., et al., Pentraxins in the activation and regulation of innate immunity. *Immunological reviews*, 2016. 274(1): p. 202-217.
75. Zlibut A, Bocsan IC, Agoston-Coldea L. Pentraxin-3 and endothelial dysfunction. *Adv Clin Chem*. 2019;91:163-79.
76. Juonala M, Viikari JS, Laitinen T, Marniemi J, Helenius H, Ronnema T, et al. Interrelations between brachial endothelial function and carotid intima-media thickness in young adults: the cardiovascular risk in young Finns study. *Circulation*. 2004;110(18):2918-23.
77. Matsuzawa Y, Lerman A. Endothelial dysfunction and coronary artery disease: assessment, prognosis, and treatment. *Coron Artery Dis*. 2014;25(8):713-24.
78. Inoue, K., T. Kodama, and H. Daida, Pentraxin 3: a novel biomarker for inflammatory cardiovascular disease. *International journal of vascular medicine*, 2012. 2012: p. 657025-657025.
79. Lee D-H, Jeon H-K, You J-H, Park M-Y, Lee S-J, Kim S-S, et al. Pentraxin 3 as a Novel Marker Predicting Congestive Heart Failure in Subjects With Acute Coronary Syndrome. *Korean Circ J*. 2010;40(8):370-6.
80. Roberts WL. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: laboratory tests available to assess inflammation--performance and standardization: a background paper. *Circulation*. 2004;110(25):e572-6.
81. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003;107(3):363-9.
82. Hansson GK. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(16):1685-95.
83. Conen D, Ridker PM. Clinical significance of high-sensitivity C-reactive protein in cardiovascular disease. *Biomarkers in Medicine*. 2007;1(2):229-41.
84. Ridker PM. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection. *Circ Res*. 2016;118(1):145-56.
85. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Multiple Risk Factor Intervention Trial*. *Am J Epidemiol*. 1996;144(6):537-47.

86. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation*. 1999;99(2):237-42.
87. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000;342(12):836-43.
88. Chang YC, Hua SC, Chang CH, Kao WY, Lee HL, Chuang LM, et al. High TSH Level within Normal Range Is Associated with Obesity, Dyslipidemia, Hypertension, Inflammation, Hypercoagulability, and the Metabolic Syndrome: A Novel Cardiometabolic Marker. *J Clin Med*. 2019;8(6).
89. Tuzcu A, Bahceci M, Gokalp D, Tuzun Y, Gunes K. Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high-sensitive c-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia. *Endocr J*. 2005;52(1):89-94.
90. Kvetny J, Heldgaard PE, Bladbjerg EM, Gram J. Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61(2):232-8.
91. Valentina VN, Marijan B, Chedo D, Branka K. Subclinical hypothyroidism and risk to carotid atherosclerosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011;55(7):475-80.
92. Onder E, Aydin Y, Acar E, Cinemre H, Kir S, Gungor A, et al., editors. Carotid intima media thickness increased similarly in subclinical hypothyroidism and clinical hypothyroidism. 12th European Congress of Endocrinology; 2010: BioScientifica.
93. Monzani F, Caraccio N, Kozakowa M, Dardano A, Vittone F, Virdis A, et al. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo- controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(5):2099-106.
94. Ristagno G, Fumagalli F, Bottazzi B, Mantovani A, Olivari D, Novelli D, et al. Pentraxin 3 in Cardiovascular Disease. *Front Immunol*. 2019;10:823.
95. Rolph MS, Zimmer S, Bottazzi B, Garlanda C, Mantovani A, Hansson GK. Production of the long pentraxin PTX3 in advanced atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(5):e10-4.
96. Jenny NS, Blumenthal RS, Kronmal RA, Rotter JJ, Siscovick DS, Psaty BM. Associations of pentraxin 3 with cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Thromb Haemost*. 2014;12(6):999-1005.
97. Karakas MF, Buyukkaya E, Kurt M, Motor S, Akcay AB, Buyukkaya S, et al. Serum pentraxin 3 levels are associated with the complexity and severity of coronary artery disease in patients with stable angina pectoris. *J Investig Med*. 2013;61(2):278-85.
98. Knoflach M, Kiechl S, Mantovani A, Cuccovillo I, Bottazzi B, Xu Q, et al. Pentraxin-3 as a marker of advanced atherosclerosis results from the Bruneck, ARMY and ARFY Studies. *PLoS One*. 2012;7(2):e31474.
99. El Melegy, E.K., et al., *Pentraxin 3 genotyping in relation to serum levels of pentraxin 3 in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction*. *Clinical Trials and Regulatory Science in Cardiology*, 2016. 13: p. 6-13.
100. Luboshitzky R, Ishay A, Herer P. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in Women With Subclinical Hypothyroidism. *The Endocrinologist*. 2010;20(1).

8. ÖZGEÇMİŞ

1-Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı	AHMET KOÇ
Doğum Yeri ve Tarihi	Merkez / Nevşehir 29/04/1988
Uyruğu	Türkiye Cumhuriyeti
Medeni Durumu	Evli
Askerlik Durumu	Yapıldı
İletişim Adresi ve telefonu	ahmetdrgs@gmail.com 05066370933
Yabancı dili	İngilizce

2-Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

SBÜ Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi (2016-2020)
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (2007-2014)
Altınıyıldız Koleji (2004-2007)
100. yıl Ülfet Başer İlköğretim Okulu (1996-2004)

3-Ünvanları (tarih sıralamasına göre yeniden eskiye doğru)

4-Mesleki Deneyimi

Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi

5-Üye olduğu Bilimsel Kuruluşlar

6-Bilimsel İlgi Alanları

Otoimmün Hemolitik Anemi Etiyolojisinde immün Yetmezliğin Yeri ile seyreden bir olgu;
43. Ulusal Hematoloji kongresi;2017 poster sunumu.

7-Bilimsel Etkinlikler

Nisan 2018 54. Ulusal Diyabet Kongresi Beldibi/Antalya
Haziran 2019 Sağlık Bilimleri Üniversitesi 2. İç Hastalıkları Kongresi Yeşilköy/İstanbul
Şubat 2020 TİHUD Diyabet Çalıştayı Belek/Antalya