

TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**YAŞLILARDA HİPOTİROİDİZMİN SANTRAL VE  
PERİFERİK ATEROSKLEROZA ETKİLERİ**

Dr. Berna EVRANOS

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Teslime ATLI

2011-ANKARA

## KABUL ve ONAY

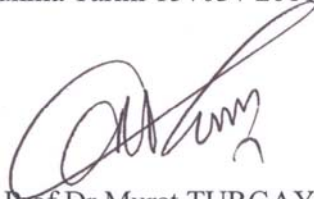
T.C.  
**TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI**  
*Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı*

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi**  
**İç Hastalıkları Anabilim Dalı**

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

“Yaşlılarda Hipotiroidizmin Santral ve Periferik Ateroskleroza Etkileri”  
başlıklı, Dr.Berna Evranos’a ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Tıpta  
Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi 15 /03 / 2011

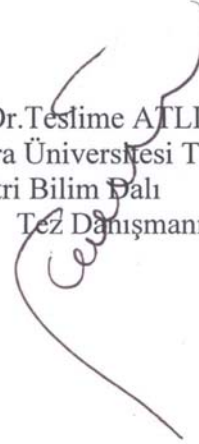


Prof.Dr.Murat TURGAY  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı  
Jüri Başkanı

Prof.Dr.Murat Faik ERDOĞAN  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları  
Bilim Dalı  
Üye



Doç.Dr.Teslime ATLI  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Geriatri Bilim Dalı  
Tez Danışmanı



## ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'ndaki eğitimim süresince yetişmemde emeği geçen İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Murat TURGAY'a, tez çalışmamın oluşmasında ve yürütülmesinde her türlü desteği gösteren ve deneyimlerini esirgemeyen danışman hocam Sayın Doç. Dr. Teslime ATLI'ya, Endokrinoloji Bilim Dalı'nda hasta alım aşamasında çalışırken katkılarını esirgemeyen hocam Sayın Prof. Dr. Murat ERDOĞAN'a, tezimin yürütülmesinde yardımı olan tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, Nefroloji Bilim Dalı laboratuvarı çalışanlarından Sayın Çiğdem SÜMER'e ve Senem KOÇAK'a, çalışmaya katılmayı kabul eden değerli hastalarım ve eğitim hayatım boyunca hiçbir fedakarlıktan kaçınmamış olan sevgili aileme teşekkürü borç bilirim.

## İÇİNDEKİLER

<b>Kabul ve Onay</b>	i
<b>Önsöz</b>	ii
<b>İçindekiler</b>	iii
<b>Simgeler ve Kısaltmalar Dizini</b>	v
<b>Şekiller Dizini</b>	vii
<b>Tablolar Dizini</b>	viii
<b>1. GİRİŞ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	3
<b>2.1. Hipotiroidizm</b>	3
<b>2.1.1. Hipotiroidizm Nedenleri</b>	3
<b>2.1.1.1. Primer Hipotiroidizm</b>	3
<b>2.1.1.2. Santral (Sekonder ve Tersiyer) Hipotiroidizm</b>	6
<b>2.1.1.3. Tiroid Hormon Direnci</b>	7
<b>2.1.2. Klinik Bulgular</b>	9
<b>2.1.3. Laboratuvar Bulguları</b>	12
<b>2.1.4. Ayırıcı Tanı</b>	13
<b>2.1.5. Hipotiroidizm Tedavisi</b>	13
<b>2.1.5.1. Klinik Hipotiroidizm Tedavisi</b>	13
<b>2.1.5.2. Subklinik Hipotiroidizm Tedavisi</b>	14
<b>2.2. Hipotiroidizm ve Aterosklerotik Risk faktörleri</b>	14
<b>2.2.1. Lipid Profili</b>	16
<b>2.2.2. Kan Basıncı</b>	16
<b>2.2.3. Endotel Disfonksiyonu</b>	17
<b>2.2.4. Diğer Risk Faktörleri</b>	17
<b>2.3. Tiroid Hormonunun Damar Üzerindeki Direk Etkileri</b>	18
<b>2.4. Arteryal Sertlik</b>	21
<b>2.4.1. Hipotiroidizm ve Arteryal Sertlik</b>	23
<b>2.5. Periferik Arter Hastalığı</b>	23
<b>2.5.1. Hipotiroidizm ve Periferik Arter Hastalığı</b>	25

<b>3. HASTALAR VE YÖNTEM</b>	26
<b>3.1. İstatiksel Yöntem</b>	27
<b>3.2. Etik Kurul Onayı</b>	27
<b>4. BULGULAR</b>	28
<b>5. TARTIŞMA</b>	33
<b>6. SONUÇ</b>	38
<b>ÖZET</b>	39
<b>SUMMARY</b>	40
<b>KAYNAKLAR</b>	41
<b>EKLER - Etik Kurul Onayı</b>	59

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

<b>NO</b>	Nitrik Oksit
<b>CRP</b>	C Reaktif Protein
<b>NDH</b>	Nabız Dalga Hızı
<b>PAH</b>	Periferik Arter Hastalığı
<b>ABI</b>	Ankle Brachial Index
<b>TSH</b>	Tirotropin
<b>TRH</b>	Tirotropin Salgılatıcı Hormon
<b>T4</b>	Tiroksin
<b>T3</b>	Triiyodotironin
<b>Tg</b>	Tiroglobulin
<b>TPO</b>	Tiroid Peroksidaz
<b>İİAB</b>	İnce iğne Aspirasyon Biyopsisi
<b>HDL</b>	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
<b>LDL</b>	Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>TG</b>	Trigliserit
<b>IMK</b>	İntima Media Kalınlığı
<b>FMD</b>	Akım Aracılı Vazodilatasyon
<b>PAI-1</b>	Plazminojen Aktivatör İnhibitör 1
<b>VDKH</b>	Vasküler Düz Kas Hücreleri
<b>c GMP</b>	Siklik guanozin Monofosfat
<b>L-NMMA</b>	N-monometil-L-arjinin
<b>TR</b>	Tiroid Hormon Reseptörü
<b>ATP</b>	Adenozin Trifosfat
<b>ADP</b>	Adenozin Difosfat
<b>AMP</b>	Adenozin Monofosfat
<b>c ADPR</b>	Siklik ADP Riboz

<b>NAD</b>	Nikotinamid Adenin Dinükleotid
<b>AT1R</b>	Anjiotensin II Tip 1 Reseptör
<b>DM</b>	Diyabetes Mellitüs
<b>ACE</b>	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
<b>NHANES</b>	National Health and Nutrition Examination Survey
<b>VKİ</b>	Vücut Kitle İndeksi
<b>EKG</b>	Elektrokardiyografi
<b>YH</b>	Yaşlı Hasta
<b>YK</b>	Yaşlı Kontrol
<b>GH</b>	Genç Hasta
<b>DEHB</b>	Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu

## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 2.1.** Hipotiroidizmin değeriendirilmesi

**Şekil 4.1.** Gruplar arası nabız dalga hızı dağılımı

**Şekil 4.2.** Gruplar arası ayak bileği–kol indeksi dağılımı

## TABLÖLAR DİZİNİ

**Tablo 2.1.** Hipotiroidizmin nedenleri

**Tablo 2.2.** Hipotiroidizm belirti ve bulguları

**Tablo 4.1.** Vakaların demografik ve klinik özellikleri

**Tablo 4.2.** Vakaların laboratuvar verileri

**Tablo 4.3.** Hipotiroidizmi olan ve olmayan vakaların demografik ve klinik özellikleri

**Tablo 4.4.** Hipotiroidizmi olan ve olmayan vakaların laboratuvar verileri

## 1. GİRİŞ

Yaşlanmayla, hipotiroidizm görülme sıklığı artmaktadır (1). Tüm popülasyonda hipotiroidizm sıklığı % 0,1-2 (2-4), yaşlılarda ise % 0,5-6'dır (1, 5). Yaşlılarda da hipotiroidizm kadınlarda daha sık görülmektedir. Yaşlı kadınlarda klinik hipotiroidizm % 0,5-5 sıklıkla görülürken, subklinik hipotiroidizm görülme sıklığı % 5-20'lere kadar ulaşmaktadır (1, 4). Yaşlılarda hipotiroidizmin en önemli nedeni otoimmün tiroidittir (1, 6).

Hipotiroidizmin kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı bilinmektedir. Hipotiroidizm, neden olduğu sistolik ve diyastolik disfonksiyon (7), endotel disfonksiyonu (8), vasküler direnç (9) ve arteriyel sertlikte artış (10), lipid profilinde bozulma (11, 12) ve hipertansiyon (13) gibi birçok farklı mekanizma ile kardiyovasküler hastalık riskini arttırmaktadır. Hipotiroidizmde ateroskleroz ve iskemik kalp hastalığı artar. Epidemiyolojik çalışmalarda hipotiroidizimli hastalarda koroner aterosklerozun arttığı gösterilmiştir (14).

Hiperkolesterolemi, hipertansiyon ve endotel disfonksiyonu hipotiroidizmde aterogenezi artırır. Endotel disfonksiyonu aterosklerozun erken aşaması olarak kabul edilmektedir. Hipotiroidizimli hastalarda nitrik oksite (NO) yanıt azalır ve endotel disfonksiyonu gelişir (15). Hipotiroidizmde görülen hiperhomosisteinemi ve C reaktif protein (CRP) artışı ateroskleroz için risk faktörüdür (14). Son çalışmalar tiroid hormonunun damar duvarı üzerinde aterogenezi azaltan direk etkilerinin olduğunu göstermiştir (16). Tiroid hormonunun anti-aterojenik etkilerinin olduğu bilinse de, klinik çalışmalar tiroid fonksiyonu ve kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişkiyi göstermede yetersiz kalmışlardır (17).

Aterosklerozun erken evrelerinde arter duvarı elastisitesinde değişiklikler oluşmakta ve arteriyel sertlik artmaktadır. Diyabet (18, 19), hiperkolesterolemi (20), sigara içimi (21), gibi kardiyovasküler riski arttıran durumlarda arteriyel sertliğin arttığı gösterilmiştir. Arteriyel sertlik, kan basıncı ve afterload (ard yük) artışına neden olur (22, 23). Arteriyel sertlikte artış, kardiyovasküler morbidite ve mortalite için

bağımsız bir risk faktörüdür (24-26). Arteriyel sertliği değerlendirmek için çeşitli yöntemler geliştirilmiş olup en sık kullanılan nabız dalga hızı (NDH) ölçümüdür. Hipertansiyon ve yaşlanma nabız dalga hızını artırır (27-30).

Periferik arter hastalığı (PAH) yaş ilerledikçe sıklığı artan bir hastalıktır. Periferik arter hastalığı ile koroner arter hastalığı, karotis ve vertebrobaziler arter hastalığı arasında önemli bir ilişki vardır. Periferik arter hastalığı varlığı ve derecesinin değerlendirilmesi için önerilen non-invaziv yöntemlerden birisi olan ayak bileği-kol indeksi (Ankle brachial index (ABI)) ölçümü, arteriyel tıkaçıcı hastalık şüphesi olan hastalarda kullanılan göreceli olarak basit ve ucuz bir yöntemdir (31, 32). Düşük ABI, daha yüksek koroner kalp hastalığı, inme, geçici iskemik atak, ilerleyici böbrek yetmezliği riski ve tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkilidir (33, 34). Periferik arter hastalığı ve hipotiroidizm arasındaki ilişkiyi gösteren az sayıda çalışma vardır ve sonuçlar çelişkilidir (35, 36).

Yaşlılarda, hipotiroidizm ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar olmakla beraber sonuçlar yetersiz ve çelişkilidir. Çalışmamızda hipotiroidizmi olan yaşlılarda santral ve periferik aterosklerozun, nabız dalga hızı ve ayak bileği kol indeksi ölçümleri kullanılarak değerlendirilmesi ve hipotiroidizmi olan gençler ve ötiroid yaşlılarla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hipotiroidizm

Hipotiroidizm, halsizlik, hareketlerde ve konuşmada yavaşlama, soğuk intoleransı, kabızlık, kilo alımı, derin tendon reflekslerinde yavaşlama ve bradikardi ile giden genel bir metabolik yavaşlama durumudur. Matriks glikozaminoglikanları intertisyel aralıklarda birikerek ciltte ve saçta kabalaşmaya, dilde büyümeye ve ses kısıklığına neden olur (37).

Klinik hipotiroidizm genel popülasyonda % 0,1-2 sıklığında görülmektedir (2-4). Subklinik hipotiroidizmin sıklığı daha yüksektir ve erişkinlerde %4-10 sıklığında görülürken, yaşlı kadınlarda %5-20'lere ulaşmaktadır (2, 3, 38, 39). Hipotiroidizm kadınlarda erkeklerden 5-8 kat daha sık görülmektedir (40).

Hipotiroidizm, hipotalamus-hipofiz-tiroid aksının herhangi bir yerinde oluşan patolojilerle gelişebilir. Hipotiroidizm vakaların çoğunda tiroid bezinde oluşan hasar nedeniyle gelişir. Daha az sıklıkla da ön hipofiz bezinden tirotropin (TSH) veya hipotalamustan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) salınımının azalmasıyla gelişir. Hipotiroidizmin nedenleri tablo 2.1'de gösterilmiştir.

#### 2.1.1. Hipotiroidizm Nedenleri

##### 2.1.1.1 Primer Hipotiroidizm

Tiroid bezinin hastalığından kaynaklanır. Tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) salınımı azalır, iki hormonun serum konsantrasyonları düşer ve TSH bu durumu dengelemek amacıyla artar. Serum T4 düşüklüğü ve TSH konsantrasyonunda artış primer hipotiroidizm için tanısaldır. Hipotiroidizmin %95'inden fazlasında neden primer hipotiroidizmdir. Primer hipotiroidizmin klinik (aşikar) ve subklinik olmak üzere iki formu vardır. Subklinik hipotiroidizm normal T3 ve T4 konsantrasyonları varlığında artmış TSH ile karakterizedir. Bu hastalarda sıklıkla semptom yoktur ya

da hafiftir. Klinik hipotiroidizm düşük serbest T4 konsantrasyonu ile birlikte artmış TSH varlığında düşünülür. Bu hastalarda sıklıkla hipotiroidizm semptom ve bulguları vardır.

Kronik otoimmün (Hashimoto) tiroidit, iyot eksikliği olmayan bölgelerde hipotiroidizmin en sık nedenidir (41). Guatroz ve atrofik olmak üzere iki formu vardır. Lenfositik infiltrasyon, fibrozis ve tiroid foliküler hücre hiperplazisi yaygınlığı açısından bu iki form birbirinden farklıdır ancak patofizyolojileri benzerdir. Tiroid hasarında hücresel ve humoral immünitinin katkısı vardır. Sitotoksik T hücreleri tiroid hücrelerine direkt zarar verebilir. Hastaların %90'ından fazlasında tiroglobulin (Tg) ve tiroid peroksidaza (TPO) karşı antikor saptanır (42, 43). Toplumda gençlerde % 5, yaşlı kadınlarda % 15 düzeyinde anti TPO yüksek saptanmaktadır (2, 3, 44). Çoğu otoimmün hastalıkta olduğu gibi, otoimmün hipotiroidizme yatkınlık da genetik ve çevresel faktörlerin birlikteliği ile açıklanmaktadır.

Tiroidektomi, radyoaktif iyot tedavisi ve eksternal radyasyon hipotiroidizme neden olan iyatrojenik durumlardır. Tiroksinin yarı ömrü yedi gün olduğu için tiroidektomi sonrası hipotiroidizm 2-4 haftada gelişir. Graves hipertiroidisi olan hastalarda, subtotal tiroidektomi sonrası hipotiroidizm gelişimi için geçen süre değişkendir. Hastaların çoğunda ilk bir yılda hipotiroidizm gelişir, birinci yılda hala ötiroid olanların yılda % 0,5-1'inde hipotiroidizm gelişir (45, 46). Graves hipertiroidizmi için kullanılan radyoaktif iyot tedavisi aylar veya yıllar sonra hipotiroidizme neden olabilir. Yüksek doz radyoaktif iyot tedavisi kullanılan merkezlerde sıklıkla birinci yılda görülür. Toksik veya toksik olmayan multinoduler guatr veya otonom fonksiyone tiroid adenomlarında da radyoaktif iyot tedavisi sonrası hipotiroidizm gelişebilir. Eksternal boyun ışınlanması da hipotiroidizme neden olabilir. Etki doz bağımlıdır ve çoğu hasta uzun yıllar subklinik hipotiroidizm ile takip edilir ve klinik hipotiroidizm geç gelişir(47).

İyot eksikliği ve fazlalığı hipotiroidizme neden olur. İyot eksikliği hipotiroidizmin en sık nedenidir (48). Günde 100 mcg'dan az iyot alımı olarak tanımlanır. Yaklaşık 2

milyar insanı etkiler. Kuzey Amerika’da iyotlu tuz kullanımı, diyetle iyot içeren çok sayıda besin olması nedeniyle az görülmektedir. Avrupa’da iyotlu tuz kullanımı az olduğundan hala eksiklik devam etmektedir. Afrika ve Güney Amerika gibi bölgelerde iyot eksikliğinin etkileri, siyanoglukosit içeren manyok otu (cassava root) gibi gıda maddelerinin tüketilmesi ile artar. Bu maddeler antitiroid özellikleri olan tiyosiyanata metabolize olur ve iyot eksikliğinin etkilerini artırır (49). İyot aşırılığı da iyot organifikasyonunu ve T3, T4 sentezini inhibe ederek (Wolff Chaikoff etkisi) hipotiroidizme neden olur. Normal bireyler iyotun bu etkisinden çabukça kurtulurlar. Tiroid bezi anormal olanlar bu etkiden kurtulamaz ve birkaç günden fazla süreyle iyot alırlarsa hipotiroidizm gelişebilir. Hashimoto tiroiditli, parsiyel tiroidektomi, radyoaktif iyot tedavisi almış, ağrısız postpartum veya granülamatoz tiroiditi olanlarda iyotla tetiklenmiş hipotiroidizm gelişebilir (50). Aşırı iyot alımı öksürük ilaçlarının, kelp tabletlerinin (1 tablette 225 mcg iyot içermektedir), cilde uygulanan iyot içeren maddelerin (betadin), amiodaron ve radyografik kontrast maddelerin kullanımı ile olabilir (51).

Tiroid hormon sekresyonunu azaltan metimazol ve propiltiourasil gibi ilaçlar hipotiroidizme neden olabilir. Etiyonamid, lityum karbonat, amiodaron, interferon alfa ve interlökin 2 gibi ilaçlar da hipotiroidizme neden olabilir (52). Bu ilaçları alan hastalarda 6-12 ayda bir TSH ölçülmelidir. Hipotiroidizm nedeniyle T4 tedavisi alan hastalar beraberinde T4 emilimini azaltan ilaçlar (kolestiramin ve demir tuzları) ya da klirensini arttıran ilaçlar (fenitoin ve karbamazepin) alıyorsa hipotiroidizm gelişebilir. Gastrointestinal stromal tümörler ve renal hücreli kanserin tedavisinde kullanılan tirozin kinaz inhibitörü sunitinibin kullanımı da hipotiroidizme neden olabilir (53, 54).

Fibröz tiroidit (Riedel tiroiditi), hemakromatozis, skleroderma, lösemi ve sistinozis gibi infiltratif hastalıklar hipotiroidizmin nadir nedenlerindedir (55). Amiloid guatru benzer şekilde nadirdir ve genelde varlığında hipotiroidizme neden olur (56). Mikobakterium tüberkülozis ve pnömosistis karini gibi tiroid bezi enfeksiyonları hipotiroidizm geliştirecek kadar tiroid hasarı yapabilirler. Sarkoidoz guatra neden

olabilir ve hastaların çoğunda tiroid antikoru pozitif saptanır. Bu nedenle sarkoidozda hipotiroidizm etyolojisi otoimmünite ile ilişkili olabilir (57).

Geçici hipotiroidizm, bazı tiroiditlerin seyri sırasında oluşur. Postpartum tiroiditli ve granülomatoz tiroiditli hastalarda geçici hipertiroidizm sonrasında geçici hipotiroidizm gelişir ve sonrasında da tiroid fonksiyonları düzelir. Geçici hipotiroidizm birkaç haftadan altı aya kadar devam edebilir. Hafif semptomları olanlar tedavi gerektirmezler. Semptomatik olanlar birkaç ay T4'le tedavi edilirler sonra T4 kesilir. Postpartum tiroiditli kadınların %20-30'unda geçici hipotiroidizm sonrası hipertiroidizm gelişir. %40-50'sinde ise yalnız geçici hipotiroidizm olur. Hipotiroidizm birkaç haftada ya da ayda iyileşir. Hastaların az bir kısmı tedavi gerektirir. Subtotal tiroidektomiye giden hastaların bazıları 4-8 hafta hipotiroidik seyrederek ancak birkaç ay sonra düzelir. Sıklıkla kalan tiroid dokusu artmış TSH sekresyonuyla yeterli tiroid hormon salınımını sağlar.

### **2.1.1.2 Santral (Sekonder ve Tersiyer) Hipotiroidizm**

Sekonder hipotiroidizm TSH eksikliğinden, tersiyer hipotiroidizm ise TRH eksikliğinden kaynaklanır. Hipotiroidizmliler hastaların %1'inden azında, neden santral hipotiroidizmdir. Santral hipotiroidizmliler hastaların çoğunda düşük T4 ve T3 konsantrasyonlarına rağmen düşük veya normal TSH konsantrasyonları görülür. Bazı hastalarda hafifçe yüksek TSH düzeyleri görülebilir. Bu TSH normal TSH'dan daha az glikolizedir ve daha az biyolojik aktiviteye sahiptir.

Sekonder hipotiroidizm sıklıkla hipofizer tümörlere bağlı gelişir. Hipofizer mikroadenomlu hastaların çoğu ötiroiddir, makroadenomların %10-25'inde tedavi öncesi, ya da cerrahi veya radyoterapi sonrası hipotiroidizm gelişir (58). Postpartum hipofizer nekroz (Sheehan sendromu), travma, hipofizit, kraniofaringioma gibi hipofizer olmayan tümörler, infiltratif hastalıklar, TSH veya TSH reseptör genindeki inaktivasyon mutasyonları sekonder hipotiroidizmin diğer nedenleridir (59-63). TSH eksikliği izole olabilir ancak sıklıkla diğer hipofizer hormon eksiklikleri ile beraberdir.

Tersiyer hipotiroidizm, hipotalamus veya TRH'nın hipofize ulaşımını sağlayan hipotalamo-hipofizer portal kan akışında hasar olmasıyla gelişir (58). TRH reseptöründeki gen mutasyonlarıyla da meydana gelebilir (64). TSH eksikliği gibi, TRH eksikliği de izole ya da diğer hormon eksiklikleri ile birlikte olabilir. Hipotalamik hasar tümörler, travma, radyasyon tedavisi veya infiltratif hastalıklar nedeniyle gelişebilir.

TSH ve TRH eksikliği biyokimyasal testlerle ayırt edilemez. Santral hipotiroidizm düşündürülen bulguları olan hastalar, hipotalamus ve hipofizin manyetik rezonans görüntülemeleri ile değerlendirilmelidir. Hipotiroidizme yaklaşım açısından, TSH veya TRH'dan hangisinin eksik olduğunun saptanmasının klinik pratikte önemi yoktur.

### **2.1.1.3 Tiroid Hormon Direnci**

Tiroid hormon direnci nadir görülen bir bozukluktur. Otozomal dominant geçişlidir. T3 nükleer reseptörünün beta formunun bulunduğu gende gelişen mutasyonlar nedeniyle olur. Anormal reseptörün T3 için afinitesi azalmıştır ve normal reseptörlerin çalışmasını da baskılayabilir (65). İnfantta hipotiroidizm, kısa boy, sağırılık ve zeka geriliğine yol açabilir. Ancak sıklıkla hastaların çoğu ötiroiddir. Bu hastalıkla dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve sağırılık arasında ilişki olabilir (65, 66).

Hastalar rastgele tanı alır. Serum T3 ve T4 konsantrasyonları yüksekken, normal veya yüksek TSH konsantrasyonları vardır. Bu biyokimyasal sonuçlar hipofizer tirotrop hücrelerin diğer dokular gibi T4 ve T3'e dirençli olduğunu gösterir. Tedavi sıklıkla gereksizdir, hipotiroidizm semptomları gelişirse T4 veya T3 verilebilir.

**Tablo 2.1. Hipotiroidizm nedenleri**

<b>Primer Hipotiroidizm</b>
Kronik otoimmün tiroidit
İyatrojenik
Tiroidektomi
Radyoaktif iyot tedavisi veya eksternal radyasyon
İyot eksikliği veya aşırılığı
İlaçlar — tiyonamidler, lityum, amiodaron, interferon- alfa, interlökin-2, perklorat
İnfiltratif hastalıklar — fibröz tiroidit, hemakromatozis, sarkoidoz
<b>Geçici Hipotiroidizm</b>
Ağrısız (sessiz, lenfositik) tiroidit
Subakut granülomatoz tiroidit
Postpartum tiroidit
Subtotal tiroidektomi
Hipertiroidizmli Graves hastalığının radyoaktif iyotla tedavisi sonrası
Ötiroid hastalarda tiroid hormonunun baskılayıcı dozları kesildikten sonra
Konjenital tiroid agenezisi, disgenezisi veya hormon sentezindeki defektler
<b>Santral Hipotiroidizm</b>
TSH eksikliği
TRH eksikliği
<b>Tiroid hormon direnci</b>

### 2.1.2. Klinik Bulgular

Başlangıç sıklıkla yavaş ve sessizdir ve hasta bazen ancak ötiroidizm sağlandığında eski semptomlarının farkına varabilmektedir. Hashimoto tiroiditi olan hastalar, hipotiroidizm semptomlarından önce guatr kliniği ile doktora başvurabilmektedirler. Tiroid bezi genellikle sert ve düzensizdir, nadiren de ağrılı olabilir (67).

Cilt kurudur, terlemede azalma, epidermiste incelmeye ve stratum korneumda hiperkeratoz görülür. Dermal glikozaminoglikan içeriğinin artmasıyla su tutulur ve gode bırakmayan deri kalınlaşması (miksödem) olur. Ödemli göz kapakları, şişmiş bir yüz ve gode bırakmayan pretibial ödem tipik görünümüdür. Ciltte karoten birikimine bağlı sarı solgun bir renk görülür. Tırnak gelişimi gecikir, saç kuru ve kırılmandır, çabuk dökülür. Kaşların distal 1/3'ü azalır. Ancak bu görünüm hipotiroidizmin spesifik bir bulgusu değildir (67). Hipotiroidizmin belirti ve bulguları tablo 2.2.'de görülmektedir.

Kabızlık ve azalmış iştaha rağmen kilo alımı vardır. Kilo alımı sıklıkla ılımlıdır ve miksödematöz dokularda sıvı retansiyonuna bağlıdır. Her iki cinsiyette de libido azalır ve uzun süren hastalıkta oligomenore veya amenore görülebilir, sıklıkla menoraji görülür. Fertilité azalır ve düşükler artar (67).

Miyokard kontraktilitesi ve nabız hızı azalarak atım volümünün azalmasına ve bradikardiye neden olur. Ayrıca periferik direnç artması diyastolik hipertansiyona yol açabilir. Perikardiyal effüzyon, hastaların % 30'unda gelişir ancak nadiren tamponada neden olur. Miyozin ağır zincir izoformlarındaki ekspresyon değişikliğine rağmen kardiyomyopati nadiren gelişir. Ayrıca sıvı birikimi diğer seroz boşluklarda ve orta kulakta da görülebilir. Pulmoner fonksiyonlar genellikle normaldir, fakat plevral sıvı, bozulmuş respiratuar kas fonksiyonu veya uyku apnesi nedeniyle nefes darlığı gelişebilir.

Karpal tünel ve diğer tuzak nöropati sendromları sıktır. Muayenede tendon reflekslerinde yavaşlama ve psödomiyotoni olabilir. Bellek fonksiyonları ve

konsantrasyon zayıflar. Geri dönüşümlü serebellar ataksi, demans, psikoz ve miksödem koması nadiren görülen nörolojik problemlerdir. Hashimoto ensefalopatisi, TPO antikorlarıyla ilişkili steroid yanıtı miyoklonus ve elektroensefalografide yavaş dalga aktivitesi ile giden bir sendromdur. Fakat tiroid otoimmünitesi veya hipotiroidizm ile ilişkisi henüz tam olarak kurulamamıştır. Vokal kordlardaki ve dildeki ödem nedeniyle ses kısıklığı ve bazen konuşamama gelişir.

Otoimmün hipotiroidizm vitiligo, pernisiyöz anemi, Addison hastalığı, alopesi areata ve Tip 1 diyabetes mellitus gibi diğer otoimmün hastalıkların semptom ve bulgularıyla birlikte karşımıza çıkabilir. Daha az sıklıkla çöliak hastalığı, dermatitis herpetiformis, kronik aktif hepatit, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus ve Sjögren sendromu ile birlikte görülebilir. Sıklıkla Graves hastalığında görülen tiroid oftalmopatisi, otoimmün hipotiroidizmlili hastaların % 5'inde de mevcuttur (67).

**Tablo 2.2. Hipotiroidizm belirti ve bulguları**

<b>Mekanizma</b>	<b>Belirtiler</b>	<b>Bulgular</b>
Metabolik yavaşlama	Halsizlik ve yorgunluk Soğuk intoleransı Efor dispnesi Kilo alımı Bilişsel fksiyonlarda bozulma Zeka geriliği (çocuklarda) Konstipasyon Büyüme geriliği	Hareketler ve konuşmada yavaşlama Tendon reflekslerinin yavaşlaması Bradikardi Karotenemi
Matriks glikozaminoglikanlarının birikimi	Kuru cilt Ses kısıklığı Ödem	Ciltte kabalaşma Yüzde şişme ve kaşlarda dökülme Periorbital ödem Dilde büyüme
Diğerleri	İşitmede azalma Myalji ve parestezi Depresyon Menoraji Artralji Pubertede gecikme	Diastolik hipertansiyon Plevral ve perikardiyal efüzyon Asit Galaktore

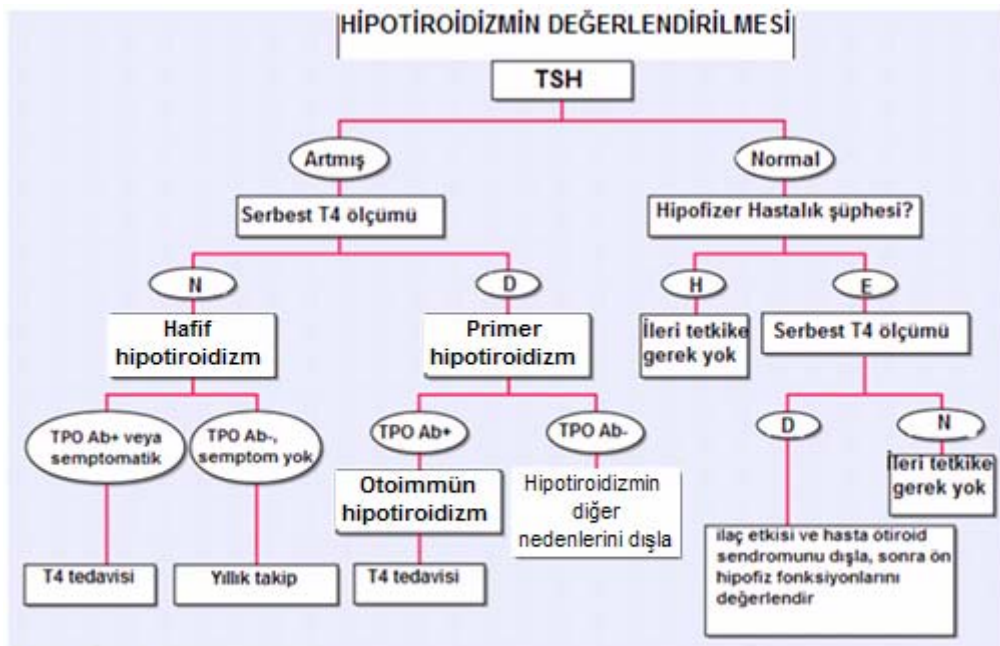
### 2.1.3. Laboratuvar Bulguları

TSH konsantrasyonu primer hipotiroidizmde artar. TSH artarken, klinik hipotiroidizm varlığını göstermek için serbest T4 düzeyi de bakılmalıdır. Fakat TSH tarama testi olarak T4'den üstündür. Serbest T3 düzeyleri hastaların %25'inde normaldir. Bu nedenle T3 ölçümü gerekmemektedir. Primer hipotiroidizmde TSH düzeyi yüksek, serbest T4 konsantrasyonu düşüktür. Subklinik hipotiroidizmde TSH yüksekken, serbest T4 konsantrasyonu normaldir. Santral hipotiroidizm düşük serbest T4 konsantrasyonu ve yükselmemiş TSH düzeyleri ile karakterizedir (67).

Klinik veya subklinik hipotiroidizm tanısı konulduktan sonra anti TPO antikorları bakılarak etyoloji saptanabilir (Şekil 2.1.). Anti TPO, otoimmün hipotiroidizmlili hastaların % 90'ından fazlasında pozitifdir. Hipotiroidizm nedeni hakkında bir şüphe varsa ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılabilir.

Artmış kreatinin fosfokinaz, artmış kolesterol ve trigliserid düzeyleri ve anemi (sıklıkla normositik veya makrositik) laboratuvar bulgularındaki diğer bozukluklardır.

Şekil 2.1. Hipotiroidizmin değerlendirilmesi



N:Normal D:Düşük H:Hayır E:Evet

#### **2.1.4. Ayırıcı Tanı**

Hashimoto tiroiditindeki asimetric guatr, multinoduler guatr veya tiroid kanseri ile karışabilir. Bu iki durumda da tiroid antikorları pozitif bulunabilir. Ultrasonografi, soliter lezyon veya multinoduler guatr görünümünü, otoimmün tiroiditin tipik heterojenöz görüntüsünden ayırır. Fokal nodüllerin değerlendirilmesinde İİAB yararlıdır.

#### **2.1.5. Hipotiroidizm Tedavisi**

##### **2.1.5.1. Klinik Hipotiroidizm Tedavisi**

Klinik hipotiroidizm tanısı konulan hastalara T4 replasman tedavisi başlanır. Erişkinlerde ortalama T4 replasman dozu yaklaşık 1,6µg/kg/gündür (sıklıkla 100-150 µg/gün). Gereken tiroksin dozu 50-200 mcg/gün gibi geniş bir aralıkta değişebilir. Tiroid dokusu tamamen hasarlanmamış olan hastalarda daha düşük dozlar yeterlidir (68).

Sağlıklı genç erişkinlerde 1,6 mcg/kg/gün tiroksinle tedaviye başlanabilir. Yaşlı veya koroner kalp hastalığının olduğu bilinen hastalarda 25-50 mcg/gün gibi daha düşük dozlarla başlamak gerekir. Primer hipotiroidizmde tiroksin dozu TSH düzeylerine göre ayarlanır, TSH'yı normal sınırlarda, özellikle referans aralığının alt yarısında tutmak idealdir. Tedaviye başladıktan veya T4 dozundaki herhangi bir değişiklikten 6 hafta sonra TSH düzeyleri ölçülmelidir. Hala yüksekse 12,5-25 µg artışlarla T4 doz ayarı yapılabilir, TSH düşükse de aynı miktarlarda azaltmalarla doz ayarı yapılabilir. Tedavi başlanan hastalar sıklıkla 2 haftada iyileşmeye başlar ancak ciddi hipotiroidizmli hastalarda iyileşme aylar sürebilir. Tiroksin tedavisi ile TSH'nın fazla baskılandığı durumlarda atriyal fibrilasyon ve osteoporoz riski artar (69, 70).

Santral hipotiroidizmde tedavinin etkinliği, klinik bulgular ve serum T4 düzeyleriyle değerlendirilir. TSH ölçümü gereksizdir. T4 düzeyleri normal aralığın üst sınırında

tutulmaya çalışılır. Santral hipotiroidizmlili hastalar T4 düzeylerini bu aralıkta tutmak için, primer hipotiroidizmlili hastalardan daha yüksek dozda T4 gerektirirler.

Tiroksinin T3 ile birlikte kullanımını önerenler de vardır, ancak prospektif çalışmalarda yararı gösterilememiştir. Triiyodotironinin tek başına uzun süreli kullanımda yeri yoktur, çünkü kısa yarı ömrü nedeniyle günde 3-4 kez kullanım gerektirir ve T3 düzeyleri dalgalanır (71, 72).

Çöliak, ince bağırsak ameliyatı gibi malabsorbsiyon durumlarında ve östrojen kolestimamin, ferroz sülfat, kalsiyum bileşikleri, lovastatin, aliminyum hidroksit, rifampisin, amiodaron, karbamazepin ve fenitoin gibi ilaç tedavileri sırasında T4 emilimi ve klirensi değişeceğinden, T4 gereksinimi artabilir (73).

#### **2.1.5.2. Subklinik Hipotiroidizm Tedavisi**

Serum TSH düzeyi 10 mU/L'den yüksekse veya anti TPO pozitifse, subklinik hipotiroidizmlili hastalara klinik hipotiroidizm gelişimini önlemek için T4 tedavisi başlanmalıdır. Tirotropin düzeyi 5-10 mU/L arasında olup, guatrı ya da depresyon halsizlik kabızlık gibi nonspesifik hipotiroidizm belirtileri olanlara da T4 başlanabilir. Tedaviye 25-50 mcg/gün gibi düşük dozlarda başlanması uygundur (74-76).

#### **2.2. Hipotiroidizm ve Aterosklerotik Risk Faktörleri**

Tiroid hormonunun kardiyovasküler sistem üzerinde çeşitli etkileri vardır. Hipotiroidizmde ateroskleroz ve iskemik kalp hastalığı artar. Epidemiyolojik çalışmalarda hipotiroidizmlili hastalarda koroner aterosklerozun arttığı gösterilmiştir (14). Hiperkolesterolemi, hipertansiyon ve endotel disfonksiyonu hipotiroidizmde aterogenezi artırır. Klinik ve hatta subklinik hipotiroidizmde de görülen hiperhomosisteinemi ve C reaktif protein (CRP) artışı ateroskleroz için risk faktörüdür (14). Son zamanlardaki bazı çalışmalar tiroid hormonunun damar duvarı üzerinde aterogenezi azaltan direk etkilerinin de olduğunu göstermiştir.

Gözlemsel çalışmalar hipotiroidizmin koroner aterosklerozu hızlandırdığı fikrini desteklemektedir. Klinik hipotiroidizimli vakaların otopsi çalışmalarında, vakalar yaşları ile uygun ötiroid kontrol grubuyla karşılaştırıldıklarında koroner arterlerinde artmış ateroskleroz olduğu saptanmıştır. Miksödemli vakaların (25) % 84'ünde ciddi koroner ateroskleroz görülürken, kontrol grubunda (50) % 46 olarak saptanmıştır (77). Subklinik hipotiroidizimli hastalarda da koroner kalp hastalığı riski artmıştır (78). Rotterdam çalışması subklinik hipotiroidizimli hastalarda kardiyovasküler riskin arttığını gösteren en çarpıcı veridir. Bu çalışmada subklinik hipotiroidizimli yaşlı kadınlarda kan basıncı veya HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) kolesterol düzeylerinden bağımsız olarak miyokard enfarktüsünde artış saptanmıştır (79). Ancak başka bir çalışmada ötiroid kişiler ve subklinik hipotiroidizimli hastalar arasında angina veya miyokard enfarktüsü açısından anlamlı fark saptanmamıştır (80). Rodondi ve ark., 70-79 yaş arası subklinik hipotiroidizimli 2730 kişiyi takip etmişler ve subklinik hipotiroidizimli hastalarda koroner kalp hastalığı ve periferik arter hastalığı riski artmadan kalp yetmezliği riskinin arttığını göstermişlerdir (36). Bir metaanaliz sonucunda subklinik hipotiroidizimli hastalarda bazal koroner kalp hastalığı ve izlemde kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümlerde artış izlenmiştir (81). Başka bir metaanaliz subklinik hipotiroidizmin, koroner kalp hastalığı riskini hafif düzeyde arttırdığını saptamıştır (82). Tiroksin replasman tedavisinin bu hastalarda koroner kalp hastalığı riskini azaltıp azaltmadığı henüz bilinmemektedir.

Koroner anjiyografi yapılan hastalarda hipotiroidizmi tedavi etmenin aterogenez progresyonunu etkilediği saptanmıştır, ancak bu çalışmadaki hasta sayısı çok azdır (n=7). Yetersiz tedavi alan bütün hipotiroidizimli hastalarda (n=5) koroner angiografide aterosklerozda ilerleme saptanmıştır (83).

Ultrasonografi ile ölçülen karotis arter intima-media kalınlığı (IMK) ölçümü erken aterosklerotik değişiklikleri gösterir ve ileride gelişecek kardiyovasküler olayların önemli bir göstergesidir (84). Nagasaki ve ark., klinik hipotiroidizimli hastalarda IMK'nın ötiroid kontrollere göre belirgin arttığını göstermişlerdir (85). Bir yıllık T4 tedavisi sonrası IMK azalmıştır .

Hipotiroidizm; lipid profili, kan basıncı, endotel fonksiyonu, homosistein ve CRP düzeylerinde meydana getirdiği değişikliklerle indirek olarak aterosklerozda artışa neden olur. Tiroid hormonunun damar üzerinde direk antiaterojenik etkisi de vardır. Hipotiroidizmde, bu etkinin de azalması aterosklerozdaki artışa katkıda bulunur.

### **2.2.1. Lipid Profili**

Hipotiroidizm, ateroskleroza yol açabilen pek çok risk faktörünü barındırır. Klinik hipotiroidizmde hiperkolesterolemi vardır (12). Hiperkolesterolemik hastaların % 4-14'ünde hipotiroidizm vardır (86). Klinik hipotiroidizmde total kolesterol, LDL (düşük dansiteli lipoprotein) kolesterol ve apolipoprotein B düzeyinde artış görülür. Hipotiroid farelerle yapılan deneysel bir çalışmada LDL reseptörünün mRNA ekspresyonunun % 50 azaldığı görülmüştür, böylece LDL kolesterolün yarı ömrü uzar ve LDL düzeyleri artar (87). Hipotiroidizmli hastalarda LDL oksidasyona yatkındır ve bu da onun aterojenitesini arttırır (88). Ateroskleroz gelişimi ile ters orantılı olan HDL düzeyi hipotiroidizmde düşer (89). Bu nedenle klinik hipotiroidizmde lipid profili ateroskleroz artışına katkıda bulunur.

Subklinik hipotiroidizmin lipid profili üzerindeki etkileri tartışmalıdır. Subklinik hipotiroidizmli hastalarda tiroid hormon replasmanının lipid profili üzerine etkilerini gösteren bir metaanaliz, LDL kolesterol düzeylerinde hafif bir düşüş (10 mg/dl) olduğunu, HDL kolesterol düzeylerinde değişiklik olmadığını göstermiştir (90).

### **2.2.2. Kan Basıncı**

Tiroid hormonu kan basıncının önemli bir düzenleyicisidir. Kan basıncı normal olan vakalarda tiroidektomi sonrasında diastolik hipertansiyon geliştiği gözlenmiştir (91). Ötiroid grupla karşılaştırıldığında klinik hipotiroidizmli hastalarda 3 kat daha fazla hipertansiyon görülür (13). Başka bir çalışmada hipertansif hastaların % 3,6'sında hipotiroidizm saptanmıştır (92). Yeterli tiroid hormon replasmanı bu hastalarda diastolik kan basıncını başarılı olarak düşürmüştür. Hipotiroidizmde sistolik kan

basıncı da artmaktadır. Periferik vasküler dirençte (9) ve arteriyel sertlikde (10) artış sistolik ve diastolik hipertansiyona neden olmaktadır.

Nabız dalga hızı arteriyel sertliği ölçen bir yöntemdir. Nagasaki ve ark., subklinik hipotiroidizimli hastalarda diastolik kan basıncı ve nabız dalga hızının arttığını göstermiştir (93). Nabız dalga hızı sistolik ve diastolik kan basıncı düzeylerinden etkilenir. Hipotiroidizimli hastalarda diastolik hipertansiyon olması, arteriyel sertliğin artmasına neden olabilir.

### **2.2.3 Endotel Disfonksiyonu**

Endotel disfonksiyonu aterosklerozun erken aşaması olarak kabul edilmektedir. Hipotiroidizimli hastalarda akım aracılı vazodilatasyon (FMD) yöntemiyle endotel disfonksiyonu saptanabilir (8). Bu da hipotiroidizm ve ateroskleroz arasındaki ilişkiyi gösterir. Hipotiroidizimli hastalarda NO'e yanıt azalır ve endotel disfonksiyonu gelişir (15). Tiroid hormon replasmanı hipotiroidizimli hastalarda endotel disfonksiyonunu iyileştirir (15, 94). Hipotiroidizmde gelişen endotel disfonksiyonunu, tiroid hormon eksikliğinin direk etkilerine veya hiperkolesterolemi ve yüksek kan basıncına neden olarak geliştirdiği indirek etkilerine bağlayabilmek zordur. Bu konu hakkında net bir bilgi yoktur (95).

### **2.2.4. Diğer risk faktörleri**

Hiperhomosisteinemi, C reaktif protein (CRP) ve plasminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) düzeylerinin artışı yeni aterosklerotik kardiyovasküler risk faktörleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu faktörlerin serum düzeyleri hipotiroidizmde artar, ancak tiroid hormonunun hangi mekanizmaları düzenleyerek bu faktörleri arttırdığı bilinmemektedir (17).

Hiperhomosisteinemi erken ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörüdür (96). Homosisteinin oksidatif stresi artırarak, endotel fonksiyonunu bozarak ve trombozu indükleyerek aterosklerozu arttırdığı bilinir (97). Bazı çalışmalar klinik

hipotiroidizmde homosistein düzeylerinin arttığını göstermektedir (12, 98, 99). Serum homosistein düzeyleri tiroid hormon replasmanı sonrası azalmıştır (98). Ayrıca klinik hipotiroidizimli hastalarda homosistein düzeylerinde hafif bir düşüş de olabileceği hakkında yayınlar vardır. Bazı çalışmalar subklinik hipotiroidizimli hastalarda serum homosistein düzeylerinin etkilenmediğini göstermiştir (9, 98, 100).

Genetik, besinsel (vitamin B6, vitamin B12 ve folat) ve kazanılmış bazı faktörler (böbrek yetmezliği, sigara içimi) serum homosistein düzeylerini etkilerler. Tiroid hormonu homosistein metabolizmasında yer alan genlerin ekspresyonunu etkileyerek serum homosistein düzeylerini değiştirir (101)

CRP, akut ve kronik inflamasyonda artan bir akut faz reaktandır. Serum CRP düzeylerinde artış ilerki kardiyovasküler olayların önemli bir göstergesidir (102). Hipotiroidizimli hastalarda serum CRP düzeylerinde artış izlenmiştir (98). Subklinik hipotiroidizimli hastalarda tiroid hormon replasmanı CRP düzeylerini değiştirmemiştir (103). Diğer bir çalışmada subklinik hipotiroidizmde CRP düzeyi artışı gösterilememiştir (104). CRP seviyesinin tiroid hormonu tarafından düzenlenmesinin moleküler mekanizması açık değildir. Artmış kan basıncı ve lipid profilindeki değişikliklerin sekonder etkileri ile olabilir.

Hipotiroidizimli kadınlarda, fibrinolitik aktivitenin azalmasının göstergesi olan D-dimerde düşme ve PAI-1 düzeylerinde artma görülmektedir (105, 106). Böylece hipotiroidizimli hastalarda tromboz riski artmıştır. Çalışmalar hipotiroidizmin PAI-1 üzerindeki etkilerini göstermede yetersizdir (107).

### **2.3. Tiroid Hormonunun Damar Üzerindeki Direk Etkileri**

Pekçok çalışma, hipotiroidizmin ateroskleroz ile ilişkili risk faktörlerini modifiye ederek aterogenezi indirek yollarla etkilediğini göstermiştir. Yeni çalışmalar tiroid hormonunun damar üzerinde direk etkilerinin de olduğunu göstermektedir.

Tiroid hormonunun sistemik vasküler direnci azalttığı iyi bilinmektedir. Ojamaa ve ark., tiroid hormonunun vasküler düz kas hücrelerinde (VDKH) direk etkiyle gevşemeye yol açtığını göstermişlerdir (16). Vasküler düz kas hücrelerinin plazma membranında T3 için özel bağlanma yerleri tanımlanmıştır. Gevşeme 10 dakika içinde gerçekleşir. Vasküler düz kas hücreleri üzerinde T3 ilişkili gevşeme genomik olmayan etki ile oluşmaktadır. Endotel hücrelerinde T3 uyarısı sonrasında siklik guanozin monofosfat (c GMP) artışı gösterilememiştir. Yani T3 NO'yu arttırmamaktadır. Buna rağmen bir çalışmada tiroid hormonu ile ilişkili vazodilatasyonda endotelial NO'nun önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir (108). Hipertiroidizmlili hastalar, normal kişiler veya metimazol tedavisi sonrası ötiroid olanlarla karşılaştırıldığında, nitrik oksidin N-monometil-L-arjinin (L-NMMA) tarafından inhibisyonuyla ön kol kan akımının belirgin olarak azaldığı görülmüştür. Başka bir çalışmada da T3 ilişkili vazodilatasyonda NO'nun önemini vurgular bir şekilde subklinik hipotiroidizmlili hastalarda bile endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulduğu gösterilmiştir (15). Bu in vivo çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu bir şekilde Hiroi ve ark., tiroid hormonunun fosfatidilinozitol 3 kinaz yolağı ile endotelial NO sentezini uyardığını göstermişlerdir (109).

Mizuma ve ark., VDKH'nin inaktif prekürsör olan tiroksini aktif bir tiroid hormon olan T3'e dönüştüren tip II iyodotironin deiyodinaz enzimini salgıladığını saptamışlardır (110). Tip II iyodotironin deiyodinaz aktivitesi hipotiroidizm durumunda artar ve hücre içi T3 düzeylerinin sağlanmasında önemli bir rolü vardır. Ayrıca bu çalışmada VDKH'nin  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\beta 1$ ,  $\beta 2$  olarak bilinen 4 tiroid hormon reseptörünün (TR) mRNA'sını sentezlediği saptanmıştır. Bu sonuçlar VDKH'nin tiroid hormonunun fizyolojik hedef bölgelerinden biri olduğunu ve T3'ün vasküler tonus üzerindeki genomik olmayan etkisiyle beraber, klasik genomik etki ile de gen ekspresyonunu etkilediği saptanmıştır.

Kalp myositlerinde T3 için bazı hedef genler saptanmıştır (111). Triiyodotironinin fizyolojik konsantrasyonlarda VDKH'de matriks Gla proteinini 3-8 kat arttırdığı saptanmıştır (112). Matrix Gla proteini vasküler kalsifikasyonun kuvvetli bir

inhibitörü olarak bilinmektedir (113). Böylece tiroid hormonu aterosklerotik plak progresyonunda yer alan vasküler kalsifikasyonu engelleyebilir.

Adrenomedüllin, kuvvetli bir damar gevşetici ve antioksidan peptiddir. Fare endotel hücrelerinde, T3'ün adrenomedüllin salınımını arttırdığı görülmüştür (114). Triiyodotironinin vasküler tonusu azaltmadaki etkisi adrenomedüllini artırarak olabilmektedir. Adrenomedüllin salınımı VDKH'de T3 tarafından uyarılabilir (115).

T3'ün ekstraselüler nükleotid metabolizmasında rolü son zamanlarda yapılan çalışmalarda tanımlanmıştır. Triiyodotironin, adenzin trifosfatın (ATP) veya adenzin difosfatın (ADP) hidrolizini etkilemez, fakat VDKH'de adenzin monofosfatın (AMP) hidrolizini artırır. Böylece önemli bir lokal vazodilatör olan adenzinin üretimini artırır. Ekto-5'-nükleotidaz artışına bağlı artmış olan AMP hidrolizi, AMP'yi adenzine dönüştürür. Ekto-5'-nükleotidaz indüksiyonu T3 ilişkili vasküler gevşemenin diğer bir mekanizması olabilir (116).

Siklik ADP Riboz ( c ADPR) riyonidin duyarlı kanallardan Ca salınımını indükleyen yeni bir nükleotiddir (117). Tiroid hormonu fare VDKH'de ADPR siklaz aktivitesini artırarak  $\beta$ -NAD'ı c ADPR'ye dönüştürür. Siklik ADPR'deki artış, VDKH'de Ca salınımı bağlı kontraksiyonu indükler. Ancak c ADPR'nin VDKH'deki fonksiyonel etkilerinin tamamı henüz bilinmemektedir.

Triiyodotironinin yüksek konsantrasyonlarda VDKH'deki anjiotensin II Tip 1 reseptör (AT1R) ekspresyonunu azalttığı uzun zamandır bilinmektedir (118). İntraperitoneal T3 uygulaması ile geliştirilmiş hipertiroidizmli farelerde, aortik AT1R ekspresyonunun azaldığı görülmüştür. Hipertiroidizm durumunda ortaya çıkan uzamış vazodilatasyondan, AT1R'in down regülasyonu sorumlu tutulabilir. Fukuyama ve ark., T3'ün anjiotensin II tarafından aktive edilen AT1R sinyalini inhibe ettiğini göstermiştir (119).

Bir çalışmada da tiroid hormonunun, kalp hastalığı olanlarda prognoz üzerindeki rolü çalışılmıştır. Bu çalışmada düşük T3 düzeylerinin kardiyak mortalite için kuvvetli bir

belirteç olduğu gösterilmiştir (120). Lojistik multivariate analizde de serbest T3'ün kalp hastalığı olanlarda mortalitenin en önemli belirteci olduğu gösterilmiştir. Düşük T3 düzeylerinin kalp hastalarında kötü prognostik olması, antiaterojenik T3'ün damar duvarı üzerindeki etkilerinin azalması nedeniyle olabilir.

#### **2.4. Arteriyel Sertlik**

Arter sertliğinde artış yaşlanmanın bir göstergesidir ve diyabetes mellitus (DM), ateroskleroz, hipertansiyon, kronik renal yetmezlik, miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği, inme, metabolik sendrom gibi kardiyovasküler hastalıklarla ve kardiyovasküler mortaliteyle ilişkilidir (24, 27-30, 121-127) .

Arteriyel sertlik, damar duvarının yapısal bileşenlerini içeren stabil ve dinamik değişiklikler sonucu oluşan kompleks bir süreçtir. Bu değişiklikler kan basıncı gibi hemodinamik güçlerden ve hormonlar, sodyum, glukoz regülasyonu gibi dış faktörlerden etkilenir (128, 129). Arteriyel sertlik vasküler ağaç boyunca homojen dağılmaz ve periferik arterlerden çok santral arterlerde olur (130, 131).

Damar duvarının ekstraselüler matriksi kollajen, elastin, glikoprotein ve proteoglikanlardan oluşur. Vasküler duvarın kompliyansı kollajen ve elastin gibi yapısal proteinlerin dağılımına bağlıdır. Bu iki protein damar duvarının elastikiyeti ve sağlamlığını sağlar. Bu iki molekülün dağılımı genelde dengelidir. Kollajen fazla yapımı ve elastin miktarının azalması vasküler sertliğe neden olur (132).

Yaşlanma, elastin ve kollajen metabolizmasında rol olan matriks metalloproteinazlar, DM'de hiperglisemiye bağlı oluşan ileri glikolizasyon ürünleri, sodyum metabolizması, insülin direnci, renin anjiotensin sistemi, NO etkinliğinde azalma, ateroskleroz, anjiotensin I reseptör ve anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) gen polimorfizmleri ve inflamasyon, arteriyel sertliğin artmasına neden olan diğer faktörlerdir (133).

Kan basıncı iki bileşenden oluşur: Sabit bileşen ve atım bileşeni. Sabit bileşeni ortalama arter basıncı gösterir ve kardiyak atım ile periferik direnç tarafından oluşturulur (134). Bu değer bize arterioller ve kapiller yatak hakkında bilgi verir, çünkü kan akımına en çok direnci damar yatağının bu kısımları gösterir (135). Atım bileşeni ise sol ventrikül ejeksiyonu, atım hacmi ve arteriyel dolaşımın kompliyansı ile oluşur ve tüm arteriyel dolaşımın kompliyans özellikleri büyük ölçüde santral damarlar tarafından belirlenir (136). Sistol sırasında kalpten hareket eden kan akımı tüm arterlere dağılan bir basınç dalgası oluşturur. Aort nabız dalgalarını sol ventrikülden distal damarlara doğru iletir. Aortun ve proksimal arterlerin nabız dalgalarını kompanse etme özellikleri bu damarların kompliyans özelliklerine bağlıdır (137). Kompliyans herhangi bir basınç değerinde damarın kesit alanında veya hacminde oluşan değişiktir ve arteriyel sertlik arttıkça kompliyans azalır. Arteriyel ağaç dallandıkça, kompliyans özelliklerinde değişiklikler olur ve bu da arteriyel ağaç boyunca ilerleyen nabız dalgasının bir kısmının yansımaya neden olur (138). Yansıyan dalgalar ilerleyen dalgalar ile aynı hıza sahiptir ve bir sonra gelen ilerleyen dalga ile karşılaşır ve birleşirler (139). Nabız dalgasının yansıması iki amaca hizmet eder. İlki, santral aorta yansıyan dalga diyastol sırasında kalbe döner ve koroner arterlerin diyastolde perfüzyonunu artırır. İkincisi ise, nabız dalgasının yansıması ile ilerleyen nabız dalgasının gücü azalır böylece periferde yani daha küçük dolaşımda oluşabilecek basınç hasarını sınırlar (140, 141). Santral aortun sertleşmesi ile nabız dalgalarının hızı artar bundan dolayı dalga kalbe diyastol sırasında değil sistolde ulaşır ve koroner arterlerin diyastolik perfüzyonunu azaltır. Ayrıca sistolde ulaşan nabız dalgası sistolik kan basıncında artmaya ve diyastolik kan basıncında azalmaya neden olur ve sonuçta izole sistolik hipertansiyon ile artmış nabız basıncına neden olur (133).

Nabız dalga hızı vücut yüzeyinden alınabilen nabız bölgelerinden ölçülebilir. Bir damar ne kadar çok sertleşirse, NDH o kadar artar. Karotiko-femoral NDH arteriyel sertliğin ölçümünde altın standart olarak kabul edilmektedir. Nabız dalga hızı genelde nabız dalgasının belli bir mesafeyi aldığı süre ile ölçülür. Mesafe zamana bölünerek hız hesaplanır. Bir proksimal ve bir distal sensör arasındaki mesafe ile nabız dalgası bu iki sensör arasında ilerlerken geçen zaman ölçülür ve NDH

hesaplanır. Karotiko-femoral NDH için karotis ve femoral nabızlar referans alınır. Nabız dalga hızı, ölçülen damardan damara değişiklik gösterir. Nabız dalgasının aort boyunca veya aort-iliak yol boyunca ölçümünün klinik olarak en değerli olduğu düşünülmektedir. Çünkü aort ve ilk dalları arteriyel sertliğin patofizyolojik etkilerinin çoğundan sorumludur (133).

#### **2.4.1. Hipotiroidizm ve Arteriyel Sertlik**

Hipotiroidizm kardiyovasküler fonksiyon bozuklukları ile birlikte seyretmektedir. Azalmış kardiyak kontraktilite, kardiyak output, kalp hızı ve sol ventrikül kompliyansı ve artmış periferik vasküler direnç bunlara örneklerdir. Artmış periferik direnç ve arteriyel sertlik hipertansiyon gelişimine katkıda bulunabilir. Hipertansiyon ve hiperkolesterolemi varlığı artmış aterogeneze katkıda bulunur (142, 143).

Obuobie ve ark., hipotiroidizmin arteriyel sertliği ve aortik basıncı arttırarak kardiyovasküler risk artışına neden olduğunu göstermişlerdir. Tiroksin replasman tedavisi ile bu bozukluklar düzelmiştir (10).. Nagasaki ve ark., hipotiroidizimli hastalarda karotis arterdeki sertliğin tiroid fonksiyonlarının normalizasyonu ile gerilediğini göstermişlerdir (144). Hamano ve ark., da arteriyel sertliğin hipotiroidizmde arttığını ve uygun tedavi ile düzelebildiğini göstermişlerdir (145).

Dagre ve ark., subklinik evreye rağmen hipotiroidizmin arteriyel sertlikte değişikliklere neden olabildiğini göstermişlerdir (146). Başka bir çalışmada da subklinik hipotiroidizmde karotis arterdeki sertliğin arttığı gösterilmiştir (147).

#### **2.5. Periferik Arter Hastalığı**

Periferik arter hastalığı (PAH) 40 yaş üzerinde artmaya başlar ve kladikasyo intermittans prevalansı %5'lere yükselir (148). Kladikasyo intermittans, egzersiz ile ortaya çıkan ve proksimaldeki kritik darlığın yerine bağlı olarak uyluk, baldır veya ayak tabanında lokalize olan, istirahatle geçen ağrıdır. Asemptomatik PAH prevalansı %17,8 gibi daha yüksek değerlere ulaşır (149). Periferik arter hastalığının

bulunması yaşam ve ekstremiteler açısından önemli bir risk faktörüdür. Beraberinde önemli koroner, karotis ve vertebrobasiler arter hastalığı da bulunabilir (150-153). Periferik arter hastalığı olan hastaların çoğunda ateroskleroz alt ekstremitelerde görülür. Üst ekstremitenin PAH'ı daha az sıklıkta görülür.

Periferik arter hastalığı varlığı ve derecesinin değerlendirilmesi için bir çok girişimsel olmayan işlem vardır. Bunlardan ABI, istirahatte ayak bileği ve koldan sistolik kan basıncı ölçülerek yapılan göreceli olarak basit ve ucuz bir yöntemdir. Ölçülen basınçların oranı ile bu indeks hesaplanır ve periferik arter hastalığının ciddiyetinin ölçümünü sağlar (154). Düşük ABI, daha yüksek koroner kalp hastalığı, inme, geçici iskemik atak, ilerleyici böbrek yetmezliği riski ve tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkilidir (33, 34).

Periferik arter hastalığı prevalansı ve yaş ile ilişkisi 1999-2000 yılları arasında 40 yaşından büyük 2174 katılımcıyı içeren Ulusal Sağlık ve Beslenme Taramasında (National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)) araştırılmıştır (148). Bu çalışmada ayak bileği-kol indeksinin  $\leq 0,9$  olması ile teşhis edilen periferik arter hastalığı prevalansı 40-49 arası yaşta % 0,9, 50-59 arası yaşta % 2,5, 60-69 arası yaşta % 4,7, 70 yaş ve üzerinde % 14,5 olarak saptanmıştır. Birleşik devletlerde yapılan PARTNERS çalışmasında daha yüksek PAH prevalansı saptanmıştır. Bu çalışmada 6499 vaka 70 yaş ve üzeri ve 50-69 yaşında 10 paket/yıldan fazla sigara içen veya diyabet olan hastalar, hikaye ve ABI'ya ( $\leq 0,9$  periferik arter hastalığı için tanısal) göre değerlendirilmiştir. Periferik arter hastalığı tüm grubun % 29'unda saptanmıştır. Olguların % 13'ünde yalnız PAH (% 55'i yeni tanı) ve % 16'sında PAH ve kardiyovasküler hastalık (% 35'i yeni tanı) saptanmıştır. Klidikasyon öyküsü ilginç olarak PAH olan hastaların yalnız % 11'inde saptanmıştır. Asemptomatik PAH'ı saptamak diğer bölgelerde artmış ateroskleroz varlığını düşündüreceğinden değerlidir (155).

Periferik arter hastalığı risk faktörleri koroner arter hastalığı risk faktörleri ile (diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara içimi) benzerdir (148, 156-161). Periferik arter hastalığı sistemik aterosklerozun bir göstergesi olduğundan, düşük

ABI bütün nedenler ve kardiyovasküler nedenlere bağlı mortaliteyi arttırır (162, 163). Düşük ABI, koroner arter kalsifikasyonun bir belirteçidir (164). Kardiyovasküler hastalıklar ile PAH arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir (162, 163, 165).

### **2.5.1. Hipotiroidizm ve Periferik Arter Hastalığı**

Hipotiroidizm ve periferik arter hastalığı arasında ilişkiyi gösteren az sayıda çalışma vardır. Mazzeffi ve ark., hipotiroidizm ve alt ekstremitte arteriyel hastalığı arasındaki ilişkide cinsiyetin önemli bir etken olduğunu göstermişlerdir. Erkeklerde bu ilişki varken kadınlarda saptanmamıştır (166). Rodondi ve ark., subklinik hipotiroidizimli hastalarda konjestif kalp yetmezliği riskinin yaşlı hastalarda arttığını, ama koroner kalp hastalığı, inme ve periferik arter hastalığı riskinin değişmediğini göstermişlerdir (36). Başka bir çalışma, subklinik hipotiroidizmin yaşlı bireylerde semptomatik periferik arter hastalığı riskini arttırdığını göstermiştir (35).

### 3. HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışmaya, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Geriatri ve Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniklerine Temmuz 2010-Şubat 2011 tarihleri arasında başvuran hipotiroidizmi olan 20 yaşlı hasta (YH), hipotiroidizmi olan 40-65 yaş arası 24 hasta (GH) ve hipotiroidizmi olmayan 22 yaşlı hasta (YK) alındı. Koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, diyabet, periferik arter hastalığı tanısı olanlar, tiroid hastalığı nedeniyle tedavi alanlar, organ yetmezliği olanlar, malignitesi olanlar, genel durumu bozuk olanlar ve fonksiyonel kısıtlılığı olanlar çalışmaya alınmadı.

Polikliniğe başvuran tüm vakalardan detaylı hikaye alındı, sistem sorgusu ve fizik muayene yapıldı. Hastaların vücut kitle indeksi (VKİ), bel-kalça çevreleri, ek hastalıkları ve kullandıkları ilaçları belirlendi. Tüm vakalardan sekiz saatlik açlık sonrasında alınan kan örneklerinde TSH, serbest T4, LDL, HDL, total kolesterol ve trigliserid düzeyleri çalışıldı. Tirotropin düzeyleri 5 mIU/L ve üzerinde olan 65 yaş üzeri vakalar YH, 40-65 yaş arasındakiler GH ve TSH düzeyi 5 mIU/L'nin altında olan 65 yaş ve üzerindeki YK olarak gruplandırıldı.

Santral ateroskleroza değerlendirmek için arteriyel sertlik değerlendirilmesi karotiko-femoral NDH ölçümü yöntemiyle yapıldı. Karotiko-femoral NDH ölçümleri Nefroloji Bilim Dalı'nda hastaların klinik ve laboratuvar verilerini bilmeyen, aynı tekniker tarafından *Sphygomocor® Pulse Wave System* kullanılarak yapıldı. Hastaların boy, vücut ağırlığı ve arteriyel kan basıncı bilgileri sisteme girildikten sonra, sakin bir ortamda sırt üstü uzanmış olan hastalarda sağ karotis arter ile sağ femoral arter arası uzunluk ölçüldü. Bu uzunluk, nabız dalgasının aldığı yol olarak kaydedildi. Daha sonra bu noktadaki 2 sensör ile nabız dalgaları tespit edildi ve NDH kaydedildi (167).

Periferik arter hastalığını değerlendirmek için ise ayak bileği-kol indeks ölçümü yapıldı. Nefroloji Bilim Dalı'nda hastaların klinik ve laboratuvar verilerini bilmeyen, aynı tekniker tarafından *Hodero Smartdop 30 ex arm/leg ayarlı doppler* cihazı kullanılarak değerlendirildi. Hastalar en az 5 dakika dinlendirildikten sonra sırtüstü

yatar pozisyondayken brakial, tibialis posterior ve dorsalis pedis arterlerinden doppler probu ile sistolik basınç ölçümü yapıldı. Tibialis posterior ve dorsalis pedis ölçümlerinden büyük olanı, iki taraf brakial arter ölçümünden büyük olana bölünerek o taraf için ayak bileği-kol indeksi hesaplandı ve bu sağ ve sol ekstremitte için ayrı ayrı hesaplandı. Bu değerlerden küçük olanı hastanın ABI'sı olarak kabul edildi. ABI 0,9-1,3 arası normal, ABI <0,9 PAH, ABI > 1,3 ise kalsifiye damar olarak değerlendirildi (168).

### **3.1. İstatistiksel Yöntem**

Verilerin analizinde istatistiksel değerlendirmeler için Statistical Package for Social Sciences for Windows Version 11.5 (SPSS Inc; Chicago USA) paket programından yararlanıldı. Elde edilen sonuçlar ortalama ve standart sapmalar şeklinde ifade edildi (Ort.±SS). Elde edilen verilerin analizinde Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri sonuçlarına göre, parametrik test yöntemleri kullanıldı. Sürekli verilerin iki grupta karşılaştırılmasında Student's t testi kullanılırken, ikiden fazla grubun incelenen değişkenler bakımından analizinde Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) kullanıldı. Kategorik veriler arasındaki dağılımlar Pearson ki-kare analizi ile incelendi sonuçlar yüzdeler şeklinde tablolara kaydedildi. Kategorik ve sürekli veri tiplerine uygun değişkenlerin birbirleriyle olan ilişkilerinin incelenmesinde Spearman's rho (r) korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak  $p < 0,05$  kabul edildi.

### **3.2. Etik Kurul Onayı**

Çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na sunulmuş olup; 14 Temmuz 2010 tarih ve 15973 karar numarası ile onay almıştır.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya hipotiroidizmi olan 20 yaşlı hasta (YH), hipotiroidizmi olan 40-65 yaş arası 24 hasta (GH) ve hipotiroidizmi olmayan 22 yaşlı hasta (YK) olmak üzere toplam 66 vaka alındı (Tablo 4.1.). Yaş ortalaması YH grubunda  $72\pm 8$ , GH grubunda  $49\pm 7$ , YK grubunda ise  $73\pm 5$  idi. Yaş açısından YH ile YK arasında fark yoktu ( $p>0,05$ ). Tüm gruplarda kadın hasta sayısı erkek hasta sayısından fazla idi, gruplar arasında farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Hipertansif hasta sayısı YH grubunda 12 (% 60), GH grubunda 4 (% 16,7) ve YK grubunda 17 (% 77,3) olarak bulundu, gruplar arasında fark anlamlıydı ( $p=0,001$ ). Gruplar arasında sigara içiciliği, statin kullanımı ve antihipertansif+statin kullanımı açısından farklılık yoktu ( $p>0,05$ ). Antihipertansif ilaç kullanımı YK grubunda anlamlı olarak fazla idi ( $p=0,001$ ).

**Tablo 4.1.** Vakaların demografik ve klinik özellikleri

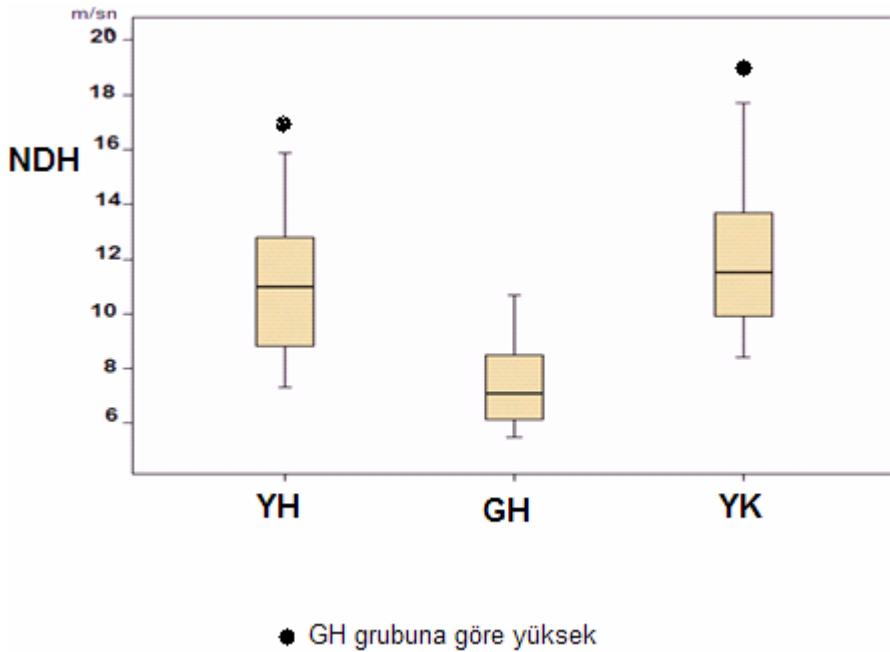
	Yaşlı Hasta (YH) n=20	Genç Hasta (GH) n=24	Yaşlı Kontrol (YK) n=22	P
Yaş (yıl)	72±8	49±7	73±5	
Erkek/kadın (n/%)	4 (%20)/16 (%80)	5 (%20,8)/19 (%79,2)	9 (%40,9)/13 (%59,1)	AD
Hipertansiyon	12 (%60)	4 (%16,7)	17 (%77,3)	0,001
Sigara	4 (%20)	10 (%41,7)	4 (%18,2)	AD
Antihipertansif	8 (%40)	1 (%4,2)	12 (%54,5)	0,001
Statin	1 (%5)	2 (%8,3)	3 (%13,6)	AD
Antihipertansif+statin	2 (%10)	1 (%4,2)	3 (%13,6)	AD
AD: Anlamlı Değil				

Gruplar laboratuvar verilerine göre değerlendirildiklerinde (Tablo 4.2.) YH grubunda LDL düzeyleri YK grubuna göre anlamlı olarak yüksek ( $p=0,005$ ) saptandı. Genç hastalar ile YK ve YH ile GH arasında ise farklılık yoktu ( $p>0,05$ ). Vakaların HDL ve TG değerleri açısından aralarında farklılık bulunamadı ( $P>0,05$ ). Yaşlı hasta grubunun TSH değerleri diğer iki gruptan da anlamlı olarak yüksek bulundu

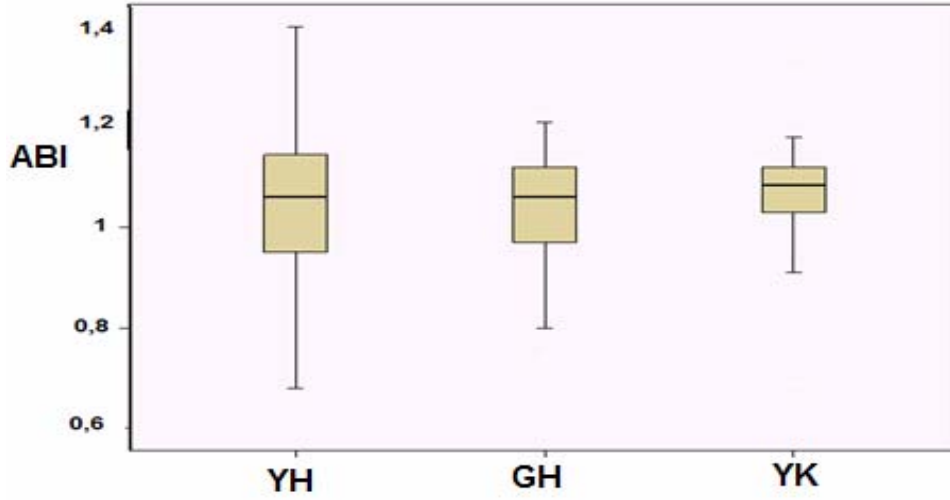
( $p=0,001$ ). Gruplar arasında bel ölçümü, bel kalça oranları ve vücut kitle indeksleri açısından anlamlı fark yoktu.

Vakalar TSH ve T4 düzeylerine göre değerlendirildiğinde, YH grubunda 7 (%35) klinik, 13 (%65) subklinik hipotiroidizmlili hasta, GH grubunda ise 5 (%20,8) hastada klinik, 19 (%79,2) hastada ise subklinik hipotiroidizm bulundu.

Nabız dalga hızları YH grubunda  $11,4\pm 3,1$  GH grubunda  $7,5\pm 1,5$  ve YK grubunda  $11,9\pm 2,7$  olarak ölçüldü (Tablo 4.2.). En yüksek değerler YK grubunda saptandı. Nabız dalga hızı açısından YH ve YK grupları arasındaki fark saptanmazken, GH grubunda YK ve YH gruplarından anlamlı olarak düşük saptandı ( $p=0,001$ ) (şekil 4.1.). Ayak bileği-kol indeksi değerleri YH grubunda  $1,03\pm 0,18$  GH grubunda  $1,04\pm 0,11$  YK grubunda  $1,07\pm 0,12$  olarak hesaplandı. Ayak bileği-kol indeksi değerleri periferik arter hastalığını düşündürür sonuçlar vermedi ve gruplar arasında fark yoktu (şekil 4.2.).



Şekil 4.1. Gruplar arası nabız dalga hızı dağılımı



**Şekil 4.2.** Gruplar arası ayak bileği-kol indeksi dağılımı

**Tablo 4.2.** Vakaların laboratuvar verileri

	Yaşlı Hasta ort±SS	Genç Hasta ort±SS	Yaşlı Kontrol ort±SS	P
LDL (mg/dl)	168±58	134±43	122±28	0,005
HDL (mg/dl)	51±12	50±14	47±12	AD
TG (mg/dl)	153±58	121±88	164±106	AD
TSH (mIU/l)	32,3±37,2	17,4±22,4	1,4±0,56	0,001
NDH (m/sn)	11,4±3,1	7,5±1,5	11,9±2,7	0,001
ABI	1,03±0,18	1,04±0,11	1,07±0,12	AD
Bel ölçümü (cm)	102,5±11,4	95,3±12,62	95,6±11,9	AD
Bel/kalça oranı	0,95±0,07	0,93±0,063	0,91±0,07	AD
VKI (kg/m <sup>2</sup> )	31,5±6,85	28,5±5,9	28,35±4,85	AD

**NDH:** Nabız dalga hızı

**AD:** Anlamlı değil

**ABI:** Ayak bileği kol indeksi

**VKI:** Vücut kitle indeksi

Tüm vakalar, hipotiroidizmi olan yaşlı ve genç hastalar (n=44) ve yaşlı kontrol grubu (n=22) olarak iki gruba ayrılıp tekrar değerlendirildi (Tablo 4.3.). Her iki grupta da

kadın cinsiyet erkek cinsiyete göre daha fazlaydı ve gruplar arasında cinsiyet açısından fark yoktu. Hipotiroidizimli hastalarda hipertansif olan hasta sayısı 16 (%36,4) iken, kontrol grubunda hipertansif hasta sayısı 17 (%77,3) idi, hipertansif hasta sayısı kontrol grubunda anlamlı olarak fazlaydı (p=0,002). Antihipertansif ilaç kullanımı kontrol grubunda daha fazlaydı (p=0,005). Sigara içiciliği açısından iki grup benzerdi ve anlamlı fark yoktu (p>0,05).

**Tablo 4.3.** Hipotiroidizmi olan ve olmayan vakaların demografik ve klinik özellikleri

	Hipotiroidizimli hastalar n=44	Yaşlı kontrol grubu n=22	P
Yaş (yıl)	59,56±14	73,22±5,3	0,001
Erkek/kadın ( n/%)	9 (%20,5)/ 35 (%79,5)	9 (%40,9)/13 (%59,1)	AD
HT	16 (%36,4)	17 (%77,3)	0,002
Sigara	14 (%31,8)	4 (%18,2)	AD
İlaç almayanlar	20(%45,5)	1(%4,5)	<0,05
Antihipertansif	9 (%20,5)	12 (%54,5)	0,005
Statin	3 (%6,8)	3 (%13,6)	AD
Antihipertansif+statin	3 (%6,8)	3 (%13,6)	AD

**AD:** Anlamlı değil

Grupların laboratuvar verileri değerlendirildiğinde (Tablo 4.4.), hipotiroidizimli hasta grubunda LDL düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksekti ve farklılık anlamlıydı (p=0,027). Grupların TG ve HDL düzeyleri benzerdi. Nabız dalga hızı kontrol grubunda hipotiroidizmi olan hasta grubuna göre daha yüksekti (11,9±2,7 ve 9,31±3,05) ve iki grup arasındaki fark anlamlıydı (p=0,001). Gruplar arasında ABI, bel ölçümü, bel/kalça oranı ve VKI açısından anlamlı fark yoktu (p>0,05) .

**Tablo 4.4.** Hipotiroidizmi olan ve olmayan vakaların laboratuvar verileri

	Hipotiroidizimli hastalar ort±SS	Yaşlı kontrol grubu ort±SS	P
LDL	149,5±53	122±28,5	0,027
HDL	50,7±13,5	47,04±11,81	AD
TG	136,05±77,5	164,3±106,8	AD
TSH	24,16±30,5	1,39±0,57	0,001
NDH (m/sn)	9,31±3,05	11,9±2,7	0,001
ABI	1,03±0,15	1,07±0,13	AD
Bel ölçümü (cm)	98,6±12,5	95,6±11,9	AD
Bel/kalça oranı	0,95±0,06	0,92±0,07	AD
VKI	29,9±6,4	28,3±4,9	AD

**NDH:** Nabız dalga hızı

**AD:** Anlamli değil

**ABI:** Ayak bileği kol indeksi

**VKI:** Vücut kitle indeksi

## 5. TARTIŞMA

Yaşlılarda mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Hipotiroidizmin, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi olduğu bilinmektedir. Hipotiroidizm ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki 1918'de Zondek'in miksödemli kalbi tanımlamasından beri bilinmektedir (169). Klinik hipotiroidizmde sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu (7), egzersiz kapasitesinde azalma, vasküler direnç artışı (9) ve arteriyel sertliğin neden olduğu diyastolik hipertansiyon (10, 13) görülmektedir. Hipotiroidizmin süresi ile bu bulguların şiddeti ilişkili olup, ilerleyen dönemlerde plevral ve perikardiyal efüzyona hatta konjestif kalp yetmezliğine neden olabilir (111).

Hipotiroidizmde total kolesterol ve LDL artışı ile giden aterojenik lipid profili görülmektedir (11). Homosistein (12, 98) ve C reaktif protein seviyelerinin artması (98), endotel disfonksiyonu (8) ve değişmiş koagülasyon parametrelerinin (106, 170) klinik hipotiroidizmde aterogenez patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Miksödemli 25 vakada yapılmış olan bir otopsi çalışmasında, ötiroid olanlara göre aterosklerozun daha ciddi ve fazla olduğu gösterilmiştir (77).

Yaşlanma ile hipotiroidizm görülme sıklığı artmaktadır. Tüm popülasyonda hipotiroidizm sıklığı % 0,1-2 (2-4) iken, yaşlılarda % 0,5-6'dır (1, 5). Yaşlılarda da hipotiroidizm kadınlarda daha sık görülmektedir. Yaşlı kadınlarda klinik hipotiroidizm % 0,5-5 sıklıkla görülürken, subklinik hipotiroidizm görülme sıklığı % 5-20'lere kadar ulaşmaktadır (1, 4). Yaşlılarda hipotiroidizm ve ateroskleroz ilişkisi hakkında fazla çalışma yoktur. Mazzeffi ve ark., hipotiroidizimli yaşlı erkeklerde PAH sıklığının arttığını göstermiştir (166). Rodondi ve ark., yaşlılarla yaptıkları çalışmada TSH  $\geq$  10 mIU/l olan vakalarda kalp yetmezliğinin ve diyastolik disfonksiyonun arttığını saptamıştır (171). Razvi ve ark., yaş faktörünün subklinik hipotiroidizm ve iskemik kalp hastalığı ilişkisi üzerine etkilerini değerlendiren bir metaanaliz yapmışlar, sadece genç subklinik hipotiroidizimli hastalarda iskemik kalp hastalığı riskinin arttığını göstermişlerdir (172). Hipotiroidizmde kardiyovasküler hastalık riskinde artış olduğu

bilinmekle beraber, yaşlı hastalarda bu durumu değerlendiren fazla sayıda çalışma yoktur.

Bu çalışmada, hipotiroidizmi olan yaşlılarda santral ve periferik ateroskleroz oranlarını nabız dalga hızı ve ayak bileği kol indeksi ölçümlerini kullanarak değerlendirdik ve hipotiroidizmi olan gençler ve ötiroid yaşlıları karşılaştırdık.

Çalışmamızda yaşlı kontrol grubunda nabız dalga hızı ortalamaları en yüksek olmakla beraber, yaşlı hipotiroidizimli hastalarla arasında fark yoktu. Genç hasta grubunda ise ortalamalar en düşüktü ve hem yaşlı hasta hem de yaşlı kontrol grubu ile aradaki fark anlamlıydı ( $p=0,001$ ). Hipertansiyon ve yaşlanma nabız dalga hızını etkileyen en önemli parametrelerdir (27-30). Yaşlı kontrol grubunda hipertansif hasta sayısının diğer iki gruba göre anlamlı olarak fazla olması en yüksek NDH değerlerinin bu grupta olmasını açıklayabilir. Bu çalışmada da hipertansiyon ve nabız dalga hızı birbiriyle ilişkili olarak saptanmıştır ( $r:0,44$ ,  $p=0,001$ ). Ayrıca yaşlı kontrol grubunun yaş ortalaması da yaşlı hasta grubundan daha yüksekti bu da nabız dalga hızının bu grupta daha yüksek olmasına neden olmuş olabilir. Genç hipotiroidizimli hasta grubunda nabız dalga hızının en düşük olması da yaş ve NDH arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir. Nagasaki ve ark., 60 yaş ve üzeri 40 subklinik hipotiroidizimli hasta ile yaptıkları çalışmada NDH'nın arttığını göstermişlerdir (173). Nagasaki ve ark., başka bir çalışmada da subklinik hipotiroidizimli hastalarda NDH ve kan basıncının arttığını göstermiş ve NDH artışını yüksek kan basıncıyla ilişkilendirmiştir (93).

Rodondi ve ark. 70-79 yaş arası 2730 kişi ile yapmış oldukları bir çalışmada, TSH  $> 7.0$  mIU/L olan subklinik hipotiroidizimli hastalarda 4 yıllık izlem sonunda konjestif kalp yetmezliğinin arttığını, ancak koroner kalp hastalığının, inmenin, periferik arter hastalığının, kardiyovasküler hastalıkla ilişkili veya total mortalitenin artmadığını göstermişlerdir (36). Bu çalışmada araştırmacılar ateroskleroz varlığını, miyokard enfarktüsü, inme ve periferik arter hastalığı gelişmesiyle değerlendirmişlerdir. Biz çalışmamızda hipotiroidizmi olan hastalarda klinik öncesi ateroskleroz belirteci olarak NDH ölçümünü kullandık. Hipotiroidizm ile NDH arasında bir ilişki

saptamadık. Bunun nedeni kardiyovasküler sonların gelişimi için gereken sürenin uzun olması olabilir. Ayrıca hastalarımızın %72'sinin subklinik hipotiroidizmi olan hastalar olması ve klinik hipotiroidizmi olanlarda genelde TSH'nın orta derecede yükselmiş olması da ateroskleroz belirteçlerimizin değişmemiş olmasının bir nedeni olabilir.

Cappola ve ark. tarafından 65 yaş ve üzeri 3233 kişide yapılan büyük bir çalışmada, yaşlı hastalarda TSH ve total kolesterol düzeyi arasında ilişki değerlendirilmiş, kolesterol düzeyleri klinik hipotiroidizm grubunda en yüksek, ötiroid ve subklinik hipotiroidizmi grupta benzer olarak bulunmuştur (80). Morris ve ark., NHANES III çalışmasındaki katılımcılarda klinik hipotiroidizm ve hiperkolesterolemi ilişkisini değerlendirmişler ve total kolesterol, LDL ve TG değerlerinin hipotiroidizmi vakalarda daha yüksek olduğunu saptamışlardır (12). Colorado tiroid hastalıkları prevalans çalışmasında, hipotiroidizmi vakalarda total kolesterol ve LDL düzeylerinin, subklinik hipotiroidizmi vakalarda ise total kolesterol düzeylerinin ötiroidizmi vakalara göre yüksek olduğu saptanmıştır (4). Nagasaki ve ark.'ın çalışmasında karotis arter sertliği ile LDL ve total kolesterol düzeyleri hipotiroidizmi hastalarda ötiroid gruba göre yüksek saptanmıştır. Lipid düzeyleri ile arteriyel sertlik arasında ilişki saptanamamıştır (144). Bizim çalışmamızda da LDL düzeyleri hipotiroidizmi hastalarda anlamlı olarak yüksekti ancak klinik ateroskleroz göstergesi olan NDH ve ABI üzerine etkisi saptanmadı ( r: 0,049, p>0,05).

Lindeman ve ark., 65 yaşından büyük 755 subklinik hipotiroidizmi hastada yapılan kesitsel bir çalışmada, koroner kalp hastalıkları riskinin anlamlı düzeyde artmadığını, ancak TSH >10 mU/L olan alt grupta bu risk artışının anlamlı düzeyde olduğunu saptamışlardır (174). Bizim vakalarımızda da ateroskleroz göstergelerinin hipotiroidizmi olanlarda artmış saptanmamasının nedeni TSH düzeylerinin fazla yüksek olmamasıyla açıklanabilir.

Hak ve ark., %10,8'inde subklinik hipotiroidizm olan 1149 yaşlı kadınla yapmış oldukları çalışmalarında, subklinik hipotiroidizmi vakalarda aortik aterosklerozun ve miyokard enfarktüsünün arttığını göstermişlerdir (79). Bu çalışmada aortik

ateroskleroz, yan lomber grafide abdominal arterde kalsifikasyon olup olmamasına göre, miyokard enfarktüsü varlığına ise anamnez ve elektrokardiyografi sonuçlarına göre karar verilmiştir. Bizim çalışmamızda ise ateroskleroz göstergesi olarak kullanılan NDH ve ABI ölçümler hipotiroidizmle ilişki bulunmamış, ancak NDH'nin hipertansiyonla ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu çalışmanın bizden farklı olarak hipotiroidizmle aterosklerozu ilişkili bulmasının nedeni çalışmaya katılan hastaların baştan beri hastalıklarının olması, çalışmaya semptomatik hastaların katılmış olmaları ve vaka sayılarının yüksek olması olabilir. Biz çalışmamıza başlamadan önce kardiyovasküler hastalık hikayesi ve riski olanları almadık ve vaka sayımız kısıtlı idi.

Periferik arter hastalığı, aterosklerozun özellikle alt ekstremitelerde oluşturduğu kronik arteriyel tıkaçıcı bir hastalıktır. PAH genellikle diğer aterosklerotik hastalıklarla birlikte seyreder ve genelde asemptomatiktir (150-153). PAH prevalansı yaşlanmayla artar (156, 175-180). Sigara içimi (181, 182), diyabet (177, 181, 182), hipertansiyon (177, 180, 182), dislipidemi (152, 181-183), plazma homosistein düzeyi artışı (184, 185) risk faktörleridir. Hipotiroidizmin de PAH için bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir (35). Hipotiroidizm ve periferik arter hastalığı ilişkisi hakkında az sayıda çalışma vardır ve sonuçlar çelişkilidir. Biz bu çalışmada hipotiroidizm ve PAH arasındaki ilişkiyi ABI ölçümü yaparak değerlendirdik. Hipotiroidizimli ve ötiroid vakalarda ABI ölçümleri arasında fark saptamadık. Mazzeffi ve ark., hipotiroidizm ve alt ekstremitte arteriyel hastalığı gelişiminde erkek cinsiyetin katkısı varken kadın cinsiyetin katkısı olmadığını gösterdiler (166). Bizim vakalarımızda kadınların fazla olması, iki grup arasında ABI değeri açısından farklılık saptanmamasının bir nedeni olabilir. Rodondi ve ark., TSH düzeyi 7 mIU/L ve üzeri değerlerde olan subklinik hipotiroidizimli yaşlılarda, periferik arter hastalığı sıklığının artmadığını gösterdiler (36). Başka bir çalışmada ise 18 subklinik hipotiroidizimli yaşlı ve 231 ötiroid yaşlı vaka değerlendirildiğinde, subklinik hipotiroidizmin yaşlılarda semptomatik PAH'ı arttırdığı gösterildi (35). Periferik arter hastalığı semptomlarına göre (PAH nedeniyle operasyon öyküsü, istirahatatta iskemik ağrı, ekstremitede ülser veya gangren varlığı, intermitan kladikasyon, ekstremitede solukluk, soğukluk, nabızsızlık, siyanoz ve ciltte atrofik değişiklikler)

subklinik hipotiroidizimli vakaların 14'ünde, ötiroid yaşlı vakaların 40'ında saptanmıştır. Hastaların %83'ünde, ötiroid vakaların %55'inde LDL yüksek veya HDL düşüktür. Ancak çalışmada lipidler ve PAH arasındaki ilişki belirtilmemiştir. Bu çalışmadaki vakaların tiroid dışındaki hastalık hikayesinden bahsedilmemiş olması nedeniyle, hipotiroidizm dışında eşlik eden diyabet, koroner arter hastalığı, inme gibi bazı hastalıkların da PAH artışından sorumlu olabileceği düşünülebilir.

Yaşlılarda hipotiroidizm ve ateroskleroz ilişkisini değerlendiren çalışma sayısı sınırlıdır ve sonuçlar çelişkilidir. Çalışmalardaki farklı sonuçlarının neyle ilişkili olduğu tam olarak bilinmemekle beraber, çalışmaların tipi ve boyutu, etnik ve çevresel faktörler, eşlik eden hastalıklar ve yaş gruplarındaki farklılıklarla açıklanabilir. Sonuç olarak çalışmamızda hipotiroidizimli yaşlı hastalarla ötiroid yaşlı grup arasında NDH ve ABI ölçümleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonuçlarda çalışmamızdaki hastaların çoğunun subklinik hipotiroidizimli olmasının katkısı olabilir. Çalışmamızdaki hasta sayısının fazla olmayışının ve kontrol grubunda hipertansif hastaların sayısının fazla oluşunun da bu sonuçlarda etkisi olabilir. Bu konu hakkında daha fazla hasta ve kontrol grubu içeren çalışmalara gerek vardır.

## 6. SONUÇ

Yaşlılarda kardiyovasküler hastalıklar morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Yaşlanma ile hipotiroidizm görülme sıklığı artmaktadır. Hipotiroidizmin kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı bilinmektedir. Yaşlılarda hipotiroidizm ve kardiyovasküler hastalık riski arasındaki ilişkiyi gösteren yeterli çalışma yoktur.

Çalışmamızda hipotiroidizimli yaşlı hastalar arteriyel sertlik açısından nabız dalga hızı ölçümü, periferik arter hastalığı açısından ayak bileği-kol indeksi ölçümü ile değerlendirilmiştir. Yaşlı hipotiroidizimli hastaların ve yaşlı kontrollerin NDH'sı benzer saptanmış, hipotiroidizmin santral ateroskleroza etkisi bulunamamıştır. Hipertansiyonun ve yaşlanmanın NDH'ı arttırdığı bilinmektedir. Çalışmamızda da NDH'ın en düşük değerlerinin genç hasta grubunda saptanması ve hipertansif hasta sayısı en çok olan yaşlı kontrol grubunda NDH'nın en yüksek olması bu bilgileri destekler niteliktedir.

Gruplar arasında ABI ölçümleri açısından fark saptanmamıştır. Bu sonuç hipotiroidizmin periferik arter hastalığı riskini arttırmadığını düşündürmektedir. Hipotiroidizmde total kolesterol ve LDL artışı olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda hipotiroidizimli hastalarda LDL düzeyleri yüksek olarak saptanmıştır ancak lipid profilinin ateroskleroz artışına katkısı bulunamamıştır.

Ancak çalışmamızda hasta sayımızın az olması, subklinik hipotiroidizimli vakaların belirgin olarak fazla olması, klinik hipotiroidizm ve ateroskleroz ilişkisini değerlendirmemize olanak vermemiştir. Bu nedenle daha fazla sayıda klinik hipotiroidizimli vaka içeren kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## ÖZET

**Amaç:** Yaşlı hipotiroidizimli hastalarla, hipotiroidizmi olmayan yaşlılar arasında santral ve periferik arter ateroskerozu açısından fark olup olmadığını saptamak amaçlanmıştır.

**Hastalar-yöntem:** Hipotiroidizmi olan 20 yaşlı hasta (YH), hipotiroidizmi olan 40-65 yaş arası 24 hasta (GH) ve hipotiroidizmi olmayan 22 yaşlı hasta (YK) olmak üzere toplam 66 vaka alınmıştır. Koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, diyabet, periferik arter hastalığı tanısı olanlar, tiroid hastalığı nedeniyle tedavi alanlar, organ yetmezliği olanlar, malignitesi olanlar, genel durumu bozuk olanlar ve fonksiyonel kısıtlılığı olanlar çalışmaya alınmamıştır. Vakalardan detaylı hikaye alınarak, sistem sorgusu ve fizik muayene yapılmıştır. Hastaların vücut kitle indeksi (VKİ), bel-kalça çevreleri, ek hastalıkları ve kullandıkları ilaçları belirlenmiştir. Tüm vakaların kan serumu örneklerinde TSH, serbest T4, LDL, HDL, total kolesterol ve TG düzeyleri çalışılmıştır. Tirotropin düzeyleri 5 mIU/L ve üzerinde olan 65 yaş üzeri vakalar YH, 40-65 yaş arasındakiler GH ve TSH düzeyi 5 mIU/L'nin altında olan 65 yaş ve üzerindeki YK olarak gruplandırılmıştır. Santral ateroskerozu değerlendirmek için nabız dalga hızı, periferik ateroskerozu değerlendirmek için ayak-bileği kol indeksi ölçümleri kullanılmıştır.

**Bulgular:** Yaşlı hasta grubunda LDL 168±58, GH grubunda 134±43, YK grubunda 122±28 saptandı. LDL düzeyleri hipotiroidizimli hastalarda anlamlı olarak yüksekti, ancak klinik ateroskleroz göstergesi olan NDH ve ABI üzerine etkisi saptanmadı (r: 0,049, p>0,05). Nabız dalga hızı YH grubunda 11,4±3,1 GH grubunda 7,5±1,5 YK grubunda 11,9±2,7 ölçüldü. Yaşlı hasta grubu ile YK grubu arasındaki fark anlamsızken, YH ve YK ile GH grupları arasındaki fark anlamlıydı (p=0,001). Ayak bileği kol indeksi YH grubunda 1,03±0,18 GH grubunda 1,04±0,11 YK grubunda 1,07±0,12 olarak hesaplandı. Ayak bileği-kol indeksi değerleri periferik arter hastalığını düşündürür sonuçlar vermedi ve gruplar arasında fark yoktu (p>0,05).

**Sonuç:** Yaşlı hipotiroidizimli hastalarda santral ve periferik ateroskleroz artışı izlenmedi. Bu konuda daha fazla sayıda kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar sözcükler:** Hipotiroidizm, periferik arter hastalığı, nabız dalga hızı, ayak bileği kol indeksi, arteriyel sertlik, yaşlanma ve hipotiroidizm

## SUMMARY

**Aim:** We aimed to compare elderly hypothyroid patients with elderly euthyroid cases regarding difference for existence of peripheral and central atherosclerosis.

**Materials and Methods:** Twenty elderly hypothyroid patients (YH), 24 hypothyroid patients between 40 and 65 years old (GH) and 22 elderly euthyroid patients (YK) were enrolled in the study. None of the patients had cardiac or vascular diseases, liver or renal failure, malignancy, thyroid disease on treatment and diabetes mellitus. After physical examination of cases, all of them asked for drugs and additional diseases. All the cases' body mass indexes were calculated, waist and hip circumferences were measured. Lipid levels, TSH and free T4 concentration are measured from blood sera of the cases. The cases older than 65 years that TSH level greater than 5 mIU/L were classified as YH, smaller than 5 mIU/L were classified as YK and the cases aged 40-65 years old that TSH level greater than 5 mIU/L were classified as GH. For evaluating central atherosclerosis, pulse wave velocity (PWV) analysis is used and for peripheral arterial disease ankle brachial indexes are measured.

**Results:** Low density lipoprotein cholesterol levels of YH group were  $168\pm 58$ , GH group were  $134\pm 43$  and YK group were  $122\pm 28$ . Hypothyroid patients' LDL cholesterol levels were significantly high but there was no effect on ABI and PWV results ( $r: 0,049$ ,  $p>0,05$ ). Pulse wave velocity values of YH group were  $11,4\pm 3,1$  GH group were  $7,5\pm 1,5$  and YK group were  $11,9\pm 2,7$ . There was no difference between YH and YK group for the PWV values. The difference between elderly cases and younger patients were significant ( $p=0,001$ ). The ankle brachial indexes of YH group were  $1,03\pm 0,18$  GH group were  $1,04\pm 0,11$  and YK group were  $1,07\pm 0,12$ . There was no difference for ABI calculations between groups ( $p>0,05$ ). ABI calculations weren't significant for peripheral arterial disease.

**Conclusion:** The risk of peripheral and central atherosclerosis didn't increase for the elderly hypothyroid patients. Studies including large numbers of patients, long lasting, randomized controlled are needed.

**Key words:** Hypothyroidism, peripheral arterial disease, pulse wave velocity, ankle brachial index, arterial stiffness, aging and hypothyroidism

## KAYNAKLAR

1. Mariotti S, Franceschi C, Cossarizza A, Pinchera A. The aging thyroid. *Endocr Rev.* 1995;16 (6):686-715.
2. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1977;7 (6):481-93.
3. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995;43 (1):55-68.
4. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med.* 2000;160 (4):526-34.
5. Falkenberg M, Kagedal B, Norr A. Screening of an elderly female population for hypo- and hyperthyroidism by use of a thyroid hormone panel. *Acta Med Scand.* 1983;214 (5):361-5.
6. Robuschi G, Safran M, Braverman LE, Gnudi A, Roti E. Hypothyroidism in the elderly. *Endocr Rev.* 1987;8 (2):142-53.
7. Vora J, O'Malley BP, Petersen S, McCullough A, Rosenthal FD, Barnett DB. Reversible abnormalities of myocardial relaxation in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 198;61 (2):269-72.
8. Lekakis J, Papamichael C, Alevizaki M, Piperinos G, Marafelia P, Mantzos J, et al. Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and high-normal serum thyrotropin (TSH) values. *Thyroid.* 1997;7 (3):411-4.
9. Graettinger JS, Muenster JJ, Checchia CS, Grissom RL, Campbell JA. A correlation of clinical and hemodynamic studies in patients with hypothyroidism. *J Clin Invest.* 195;37 (4):502-10.
10. Obuobie K, Smith J, Evans LM, John R, Davies JS, Lazarus JH. Increased central arterial stiffness in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87 (10):4662-6.

11. O'Brien T, Dinneen SF, O'Brien PC, Palumbo PJ. Hyperlipidemia in patients with primary and secondary hypothyroidism. *Mayo Clin Proc.* 1993;68 (9):860-6.
12. Morris MS, Bostom AG, Jacques PF, Selhub J, Rosenberg IH. Hyperhomocysteinemia and hypercholesterolemia associated with hypothyroidism in the third US National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis.* 2001;155 (1):195-200.
13. Saito I, Saruta T. Hypertension in thyroid disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1994;23 (2):379-86.
14. Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88 (6):2438-44.
15. Taddei S, Caraccio N, Viridis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88 (8):3731-7.
16. Ojamaa K, Klemperer JD, Klein I. Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle. *Thyroid.* 1996;6 (5):505-12.
17. Ichiki T. Thyroid hormone and atherosclerosis. *Vascul Pharmacol.* 52 (3-4):151-6.
18. Brooks BA, Molyneaux LM, Yue DK. Augmentation of central arterial pressure in Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2001;18 (5):374-80.
19. Wilkinson IB, MacCallum H, Rooijmans DF, Murray GD, Cockcroft JR, McKnight JA, et al. Increased augmentation index and systolic stress in type 1 diabetes mellitus. *QJM.* 2000;93 (7):441-8.
20. Dart AM, Lacombe F, Yeoh JK, Cameron JD, Jennings GL, Laufer E, et al. Aortic distensibility in patients with isolated hypercholesterolaemia, coronary artery disease, or cardiac transplant. *Lancet.* 1991;338 (8762):270-3.
21. Levenson J, Simon AC, Cambien FA, Beretti C. Cigarette smoking and hypertension. Factors independently associated with blood hyperviscosity and arterial rigidity. *Arteriosclerosis.* 1987;7 (6):572-7.
22. Arnett DK, Evans GW, Riley WA. Arterial stiffness: a new cardiovascular risk factor? *Am J Epidemiol.* 1994;140 (8):669-82.

23. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37 (5):1236-41.
24. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetieere P, et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension*. 1997;30 (6):1410-5.
25. Benetos A, Rudnichi A, Safar M, Guize L. Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension*. 1998;32 (3):560-4.
26. Karamanoglu M, O'Rourke MF, Avolio AP, Kelly RP. An analysis of the relationship between central aortic and peripheral upper limb pressure waves in man. *Eur Heart J*. 1993;14 (2):160-7.
27. Avolio AP, Chen SG, Wang RP, Zhang CL, Li MF, O'Rourke MF. Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. *Circulation*. 1983;68 (1):50-8.
28. Avolio AP, Deng FQ, Li WQ, Luo YF, Huang ZD, Xing LF, et al. Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. *Circulation*. 1985;71 (2):202-10.
29. Schmieder RE. End organ damage in hypertension. *Dtsch Arztebl Int*. 107 (49):866-73.
30. Cecelja M, Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. *Hypertension*. 2009;54 (6):1328-36.
31. Dachun X, Jue L, Liling Z, Yawei X, Dayi H, Pagoto SL, et al. Sensitivity and specificity of the ankle--brachial index to diagnose peripheral artery disease: a structured review. *Vasc Med*. 15 (5):361-9.
32. Paraskevas KI, Kotsikoris I, Koupidis SA, Giannoukas AD, Mikhailidis DP. Ankle--brachial index: a marker of both peripheral arterial disease and systemic atherosclerosis as well as a predictor of vascular events. *Angiology*. 61 (6):521-3.

33. Kuller LH, Shemanski L, Psaty BM, Borhani NO, Gardin J, Haan MN, et al. Subclinical disease as an independent risk factor for cardiovascular disease. *Circulation*. 1995;92 (4):720-6.
34. Vogt MT, Cauley JA, Newman AB, Kuller LH, Hulley SB. Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women. *JAMA*. 1993;270 (4):465-9.
35. Mya MM, Aronow WS. Increased prevalence of peripheral arterial disease in older men and women with subclinical hypothyroidism. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003;58 (1):68-9.
36. 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. *Arch Intern Med*. 2005;165 (21):2460-6.
37. Smith TJ, Bahn RS, Gorman CA. Connective tissue, glycosaminoglycans, and diseases of the thyroid. *Endocr Rev*. 1989;10 (3):366-91.
38. 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). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87 (2):489-99.
39. Walsh JP, Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, Brown SJ, O'Leary P. Thyrotropin and thyroid antibodies as predictors of hypothyroidism: a 13-year, longitudinal study of a community-based cohort using current immunoassay techniques. *J Clin Endocrinol Metab*. 95 (3):1095-104.
40. Kajantie E, Phillips DI, Osmond C, Barker DJ, Forsen T, Eriksson JG. Spontaneous hypothyroidism in adult women is predicted by small body size at birth and during childhood. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91 (12):4953-6.
41. Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. *Endocr Rev*. 1994;15 (6):788-830.
42. Mariotti S, Caturegli P, Piccolo P, Barbesino G, Pinchera A. Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;71 (3):661-9.

43. Nordyke RA, Gilbert FI, Jr., Miyamoto LA, Fleury KA. The superiority of antimicrosomal over antithyroglobulin antibodies for detecting Hashimoto's thyroiditis. *Arch Intern Med.* 1993;153 (7):862-5.
44. Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, McNamara P, Bacharach P. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. *Arch Intern Med.* 1985;145 (8):1386-8.
45. Sridama V, McCormick M, Kaplan EL, Fauchet R, DeGroot LJ. Long-term follow-up study of compensated low-dose 131I therapy for Graves' disease. *N Engl J Med.* 1984;311 (7):426-32.
46. Franklyn JA, Daykin J, Drolc Z, Farmer M, Sheppard MC. Long-term follow-up of treatment of thyrotoxicosis by three different methods. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1991;34 (1):71-6.
47. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 1991;325 (9):599-605.
48. Andersson M, Takkouche B, Egli I, Allen HE, de Benoist B. Current global iodine status and progress over the last decade towards the elimination of iodine deficiency. *Bull World Health Organ.* 2005;83 (7):518-25.
49. Bourdoux P, Delange F, Gerard M, Mafuta M, Hanson A, Ermans AM. Evidence that cassava ingestion increases thiocyanate formation: a possible etiologic factor in endemic goiter. *J Clin Endocrinol Metab.* 1978;46 (4):613-21.
50. Clark OH, Cavalieri RR, Moser C, Ingbar SH. Iodide-induced hypothyroidism in patients after thyroid resection. *Eur J Clin Invest.* 1990;20 (6):573-80.
51. Roti E, Minelli R, Gardini E, Bianconi L, Braverman LE. Thyrotoxicosis followed by hypothyroidism in patients treated with amiodarone. A possible consequence of a destructive process in the thyroid. *Arch Intern Med.* 1993;153 (7):886-92.
52. McDonnell ME, Braverman LE, Bernardo J. Hypothyroidism due to ethionamide. *N Engl J Med.* 2005;352 (26):2757-9.
53. Desai J, Yassa L, Marqusee E, George S, Frates MC, Chen MH, et al. Hypothyroidism after sunitinib treatment for patients with gastrointestinal stromal tumors. *Ann Intern Med.* 2006;145 (9):660-4.

54. Wong E, Rosen LS, Mulay M, Vanvugt A, Dinolfo M, Tomoda C, et al. Sunitinib induces hypothyroidism in advanced cancer patients and may inhibit thyroid peroxidase activity. *Thyroid*. 2007;17 (4):351-5.
55. Barsano CP. Other forms of primary hypothyroidism In: Braverman IE, editor. *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. 7 ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 768.
56. Kimura H, Yamashita S, Ashizawa K, Yokoyama N, Nagataki S. Thyroid dysfunction in patients with amyloid goitre. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;46 (6):769-74.
57. Nakamura H, Genma R, Mikami T, Kitahara A, Natsume H, Andoh S, et al. High incidence of positive autoantibodies against thyroid peroxidase and thyroglobulin in patients with sarcoidosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;46 (4):467-72.
58. Samuels MH, Ridgway EC. Central hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1992;21 (4):903-19.
59. Doeker BM, Pfaffle RW, Pohlenz J, Andler W. Congenital central hypothyroidism due to a homozygous mutation in the thyrotropin beta-subunit gene follows an autosomal recessive inheritance. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83 (5):1762-5.
60. Medeiros-Neto G, Herodotou DT, Rajan S, Kommareddi S, de Lacerda L, Sandrini R, et al. A circulating, biologically inactive thyrotropin caused by a mutation in the beta subunit gene. *J Clin Invest*. 1996;97 (5):1250-6.
61. Sunthornthevarakui T, Gottschalk ME, Hayashi Y, Refetoff S. Brief report: resistance to thyrotropin caused by mutations in the thyrotropin-receptor gene. *N Engl J Med*. 1995;332 (3):155-60.
62. Abramowicz MJ, Duprez L, Parma J, Vassart G, Heinrichs C. Familial congenital hypothyroidism due to inactivating mutation of the thyrotropin receptor causing profound hypoplasia of the thyroid gland. *J Clin Invest*. 1997 ;99 (12):3018-24.

63. Gagne N, Parma J, Deal C, Vassart G, Van Vliet G. Apparent congenital athyreosis contrasting with normal plasma thyroglobulin levels and associated with inactivating mutations in the thyrotropin receptor gene: are athyreosis and ectopic thyroid distinct entities? *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83 (5):1771-5.
64. Collu R, Tang J, Castagne J, Lagace G, Masson N, Huot C, et al. A novel mechanism for isolated central hypothyroidism: inactivating mutations in the thyrotropin-releasing hormone receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82 (5):1561-5.
65. Brucker-Davis F, Skarulis MC, Grace MB, Benichou J, Hauser P, Wiggs E, et al. Genetic and clinical features of 42 kindreds with resistance to thyroid hormone. The National Institutes of Health Prospective Study. *Ann Intern Med.* 1995;123(8):572-83.
66. Hauser P, Zametkin AJ, Martinez P, Vitiello B, Matochik JA, Mixson AJ, et al. Attention deficit-hyperactivity disorder in people with generalized resistance to thyroid hormone. *N Engl J Med.* 1993;328 (14):997-1001.
67. Fauci AS. Disorders of the Thyroid Gland. In: Jameson JL, editor. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 17 ed. New York; 2008. p. 2224-47.
68. Gordon MB, Gordon MS. Variations in adequate levothyroxine replacement therapy in patients with different causes of hypothyroidism. *Endocr Pract.* 1999;5 (5):233-8.
69. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med.* 1994;331 (19):1249-52.
70. Keating FR, Jr., Parkin TW, Selby JB, Dickinson LS. Treatment of heart disease associated with myxedema. *Prog Cardiovasc Dis.* 1961;3:364-81.
71. Wiersinga WM. Do we need still more trials on T4 and T3 combination therapy in hypothyroidism? *Eur J Endocrinol.* 2009;161(6):955-9.
72. Cooper DS. Combined T4 and T3 therapy--back to the drawing board. *JAMA.* 2003;290 (22):3002-4.
73. Arafah BM. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. *N Engl J Med.* 2001;344 (23):1743-9.

74. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev.* 2008;29 (1):76-131.
75. 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.
76. McDermott MT, Ridgway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86 (10):4585-90.
77. Vanhaelst L, Neve P, Chailly P, Bastenie PA. Coronary-artery disease in hypothyroidism. Observations in clinical myxoedema. *Lancet.* 1967;2 (7520):800-2.
78. Mya MM, Aronow WS. Subclinical hypothyroidism is associated with coronary artery disease in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2002;57 (10):M658-9.
79. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med.* 2000;132 (4):270-8.
80. 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.
81. 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. *Int J Cardiol.* 2008;125 (1):41-8.
82. Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D, Gusekloo J, Cornuz J, et al. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med.* 2008;148 (11):832-45.
83. Perk M, O'Neill BJ. The effect of thyroid hormone therapy on angiographic coronary artery disease progression. *Can J Cardiol.* 1997;13 (3):273-6.
84. O'Leary DH, Polak JF. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol.* 2002;90 (10C):18L-21L.

85. Nagasaki T, Inaba M, Henmi Y, Kumeda Y, Ueda M, Tahara H, et al. Decrease in carotid intima-media thickness in hypothyroid patients after normalization of thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;59 (5):607-12.
86. Diekman T, Lansberg PJ, Kastelein JJ, Wiersinga WM. Prevalence and correction of hypothyroidism in a large cohort of patients referred for dyslipidemia. *Arch Intern Med*. 1995;155 (14):1490-5.
87. Staels B, Van Tol A, Chan L, Will H, Verhoeven G, Auwerx J. Alterations in thyroid status modulate apolipoprotein, hepatic triglyceride lipase, and low density lipoprotein receptor in rats. *Endocrinology*. 1990 ;127 (3):1144-52.
88. Sundaram V, Hanna AN, Koneru L, Newman HA, Falko JM. Both hypothyroidism and hyperthyroidism enhance low density lipoprotein oxidation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82 (10):3421-4.
89. Kung AW, Pang RW, Janus ED. Elevated serum lipoprotein(a) in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;43 (4):445-9.
90. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85 (9):2993-3001.
91. Fommei E, Iervasi G. The role of thyroid hormone in blood pressure homeostasis: evidence from short-term hypothyroidism in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87 (5):1996-2000.
92. Bing RF, Briggs RS, Burden AC, Russell GI, Swales JD, Thurston H. Reversible hypertension and hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1980;13 (4):339-42.
93. Nagasaki T, Inaba M, Kumeda Y, Hiura Y, Shirakawa K, Yamada S, et al. Increased pulse wave velocity in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91 (1):154-8.
94. Papaioannou GI, Lagasse M, Mather JF, Thompson PD. Treating hypothyroidism improves endothelial function. *Metabolism*. 2004;53 (3):278-9.
95. Giannotti G, Landmesser U. Endothelial dysfunction as an early sign of atherosclerosis. *Herz*. 2007;32 (7):568-72.
96. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med*. 1998;338 (15):1042-50.

97. Guthikonda S, Haynes WG. Homocysteine: role and implications in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2006;8 (2):100-6.
98. 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.
99. Sengul E, Cetinarslan B, Tarkun I, Canturk Z, Turemen E. Homocysteine concentrations in subclinical hypothyroidism. *Endocr Res.* 2004;30 (3):351-9.
100. Hueston WJ, King DE, Geesey ME. Serum biomarkers for cardiovascular inflammation in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63 (5):582-7.
101. Nair CP, Viswanathan G, Noronha JM. Folate-mediated incorporation of ring-2-carbon of histidine into nucleic acids: influence of thyroid hormone. *Metabolism.* 1994;43 (12):1575-8.
102. Ridker PM. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49 (21):2129-38.
103. Luboshitzky R, Herer P. Cardiovascular risk factors in middle-aged women with subclinical hypothyroidism. *Neuro Endocrinol Lett.* 2004;25 (4):262-6.
104. Toruner F, Altinova AE, Karakoc A, Yetkin I, Ayvaz G, Cakir N, et al. Risk factors for cardiovascular disease in patients with subclinical hypothyroidism. *Adv Ther.* 2008;25 (5):430-7.
105. 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.* 2003;13 (10):971-7.
106. Chadarevian R, Bruckert E, Leenhardt L, Giral P, Ankri A, Turpin G. Components of the fibrinolytic system are differently altered in moderate and severe hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86 (2):732-7.
107. Erem C. Blood coagulation, fibrinolytic activity and lipid profile in subclinical thyroid disease: subclinical hyperthyroidism increases plasma factor X activity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006 Mar;64(3):323-9.

108. 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.
109. Hiroi Y, Kim HH, Ying H, Furuya F, Huang Z, Simoncini T, et al. Rapid nongenomic actions of thyroid hormone. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103 (38):14104-9.
110. Mizuma H, Murakami M, Mori M. Thyroid hormone activation in human vascular smooth muscle cells: expression of type II iodothyronine deiodinase. *Circ Res*. 2001;88 (3):313-8.
111. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 2001;344 (7):501-9.
112. Sato Y, Nakamura R, Satoh M, Fujishita K, Mori S, Ishida S, et al. Thyroid hormone targets matrix Gla protein gene associated with vascular smooth muscle calcification. *Circ Res*. 2005;97 (6):550-7.
113. Zebboudj AF, Shin V, Bostrom K. Matrix GLA protein and BMP-2 regulate osteoinduction in calcifying vascular cells. *J Cell Biochem*. 2003;90 (4):756-65.
114. Isumi Y, Shoji H, Sugo S, Tochimoto T, Yoshioka M, Kangawa K, et al. Regulation of adrenomedullin production in rat endothelial cells. *Endocrinology*. 1998;139 (3):838-46.
115. Imai T, Hirata Y, Iwashina M, Marumo F. Hormonal regulation of rat adrenomedullin gene in vasculature. *Endocrinology*. 1995;136 (4):1544-8.
116. Tamajusuku AS, Carrillo-Sepulveda MA, Braganhol E, Wink MR, Sarkis JJ, Barreto-Chaves ML, et al. Activity and expression of ecto-5'-nucleotidase/CD73 are increased by thyroid hormones in vascular smooth muscle cells. *Mol Cell Biochem*. 2006;289 (1-2):65-72.
117. de Toledo FG, Cheng J, Dousa TP. Retinoic acid and triiodothyronine stimulate ADP-ribosyl cyclase activity in rat vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;238 (3):847-50.
118. Fukuyama K, Ichiki T, Takeda K, Tokunou T, Iino N, Masuda S, et al. Downregulation of vascular angiotensin II type 1 receptor by thyroid hormone. *Hypertension*. 2003;41 (3):598-603.

119. Fukuyama K, Ichiki T, Imayama I, Ohtsubo H, Ono H, Hashiguchi Y, et al. Thyroid hormone inhibits vascular remodeling through suppression of cAMP response element binding protein activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26 (9):2049-55.
120. Iervasi G, Pingitore A, Landi P, Raciti M, Ripoli A, Scarlattini M, et al. Low-T3 syndrome: a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. *Circulation.* 2003;107 (5):708-13.
121. Lehmann ED, Gosling RG, Sonksen PH. Arterial wall compliance in diabetes. *Diabet Med.* 1992;9 (2):114-9.
122. van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, Asmar R, Topouchian J, Reneman RS, et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke.* 2001;32 (2):454-60.
123. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation.* 1999;99 (18):2434-9.
124. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2001;103 (9):1245-9.
125. Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, Hennekens CH. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA.* 1999;281 (7):634-9.
126. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet.* 1998;352 (9137):1347-51.
127. Scuteri A, Najjar SS, Muller DC, Andres R, Hougaku H, Metter EJ, et al. Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43 (8):1388-95.
128. Wolinsky H, Glagov S. Structural Basis for the Static Mechanical Properties of the Aortic Media. *Circ Res.* 1964;14:400-13.

129. Wolinsky H, Glagov S. Comparison of abdominal and thoracic aortic medial structure in mammals. Deviation of man from the usual pattern. *Circ Res.* 1969;25 (6):677-86.
130. Benetos A, Laurent S, Hoeks AP, Boutouyrie PH, Safar ME. Arterial alterations with aging and high blood pressure. A noninvasive study of carotid and femoral arteries. *Arterioscler Thromb.* 1993;13 (1):90-7.
131. Gillessen T, Gillessen F, Sieberth H, Hanrath P, Heintz B. Age-related changes in the elastic properties of the aortic tree in normotensive patients: investigation by intravascular ultrasound. *Eur J Med Res.* 1995;1 (3):144-8.
132. Johnson CP, Baugh R, Wilson CA, Burns J. Age related changes in the tunica media of the vertebral artery: implications for the assessment of vessels injured by trauma. *J Clin Pathol.* 2001;54 (2):139-45.
133. Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25 (5):932-43.
134. St John Sutton M. Aortic stiffness: a predictor of acute coronary events? *Eur Heart J.* 2000;21 (5):342-4.
135. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev.* 1982;62 (2):347-504.
136. Boudoulas H, Wooley CF. Aortic function. *J Heart Valve Dis.* 1996;5 Suppl 3:S258-63.
137. Hamilton PK, Lockhart CJ, Quinn CE, McVeigh GE. Arterial stiffness: clinical relevance, measurement and treatment. *Clin Sci (Lond).* 2007;113 (4):157-70.
138. Kingwell BA, Gatzka CD. Arterial stiffness and prediction of cardiovascular risk. *J Hypertens.* 2002;20 (12):2337-40.
139. Van Bortel L. Focus on small artery stiffness. *J Hypertens.* 2002;20 (9):1707-9.
140. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension.* 2004;43 (6):1239-45.
141. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation.* 2003;107 (22):2864-9.

142. Wilkinson IB, Cockcroft JR. Mind the gap: pulse pressure, cardiovascular risk, and isolated systolic hypertension. *Am J Hypertens.* 2000;13 (12):1315-7.
143. McVeigh GE, Burns DE, Finkelstein SM, McDonald KM, Mock JE, Feske W, et al. Reduced vascular compliance as a marker for essential hypertension. *Am J Hypertens.* 1991;4 (3 Pt 1):245-51.
144. Nagasaki T, Inaba M, Kumeda Y, Ueda M, Hiura Y, Tahara H, et al. Decrease of arterial stiffness at common carotid artery in hypothyroid patients by normalization of thyroid function. *Biomed Pharmacother.* 2005;59 (1-2):8-14.
145. Hamano K, Inoue M. Increased risk for atherosclerosis estimated by pulse wave velocity in hypothyroidism and its reversal with appropriate thyroxine treatment. *Endocr J.* 2005;52 (1):95-101.
146. Dagne AG, Lekakis JP, Papaioannou TG, Papamichael CM, Koutras DA, Stamatelopoulos SF, et al. Arterial stiffness is increased in subjects with hypothyroidism. *Int J Cardiol.* 2005;103 (1):1-6.
147. Tian L, Gao C, Liu J, Zhang X. Increased carotid arterial stiffness in subclinical hypothyroidism. *Eur J Intern Med.*;21 (6):560-3.
148. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation.* 2004;110 (6):738-43.
149. Cimminiello C, Kownator S, Wautrecht JC, Carvounis CP, Kranendonk SE, Kindler B, et al. The PANDORA study: peripheral arterial disease in patients with non-high cardiovascular risk. *Intern Emerg Med.*
150. Aronow WS, Ahn C. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral arterial disease, and atherothrombotic brain infarction in men and women  $\geq$  62 years of age. *Am J Cardiol.* 1994;74 (1):64-5.
151. Ness J, Aronow WS. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, ischemic stroke, and peripheral arterial disease in older persons, mean age 80 years, in an academic hospital-based geriatrics practice. *J Am Geriatr Soc.* 1999;47 (10):1255-6.

152. Sukhija R, Yalamanchili K, Aronow WS. Prevalence of left main coronary artery disease, of three- or four-vessel coronary artery disease, and of obstructive coronary artery disease in patients with and without peripheral arterial disease undergoing coronary angiography for suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2003;92 (3):304-5.
153. Sukhija R, Aronow WS, Yalamanchili K, Peterson SJ, Frishman WH, Babu S. Association of ankle-brachial index with severity of angiographic coronary artery disease in patients with peripheral arterial disease and coronary artery disease. *Cardiology.* 2005;103(3):158-60.
154. Olin JW, Kaufman JA, Bluemke DA, Bonow RO, Gerhard MD, Jaff MR, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group IV: imaging. *Circulation.* 2004;109 (21):2626-33.
155. Regensteiner JG, Hiatt WR, Coll JR, Criqui MH, Treat-Jacobson D, McDermott MM, et al. The impact of peripheral arterial disease on health-related quality of life in the Peripheral Arterial Disease Awareness, Risk, and Treatment: New Resources for Survival (PARTNERS) Program. *Vasc Med.* 2008;13 (1):15-24.
156. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA.* 2001;286 (11):1317-24.
157. Smith SC, Jr., Milani RV, Arnett DK, Crouse JR, 3rd, McDermott MM, Ridker PM, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group II: risk factors. *Circulation.* 2004;109 (21):2613-6.
158. Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wilson WF. Intermittent claudication. A risk profile from The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1997;96 (1):44-9.
159. Zelis R, Mason DT, Braunwald E, Levy RI. Effects of hyperlipoproteinemias and their treatment on the peripheral circulation. *J Clin Invest.* 1970;49 (5):1007-15.
160. Couch NP. On the arterial consequences of smoking. *J Vasc Surg.* 1986;3 (5):807-12.

161. Al-Delaimy WK, Merchant AT, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Effect of type 2 diabetes and its duration on the risk of peripheral arterial disease among men. *Am J Med.* 2004;116 (4):236-40.
162. Leng GC, Fowkes FG, Lee AJ, Dunbar J, Housley E, Ruckley CV. Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: a cohort study. *BMJ.* 1996;313 (7070):1440-4.
163. O'Hare AM, Katz R, Shlipak MG, Cushman M, Newman AB. Mortality and cardiovascular risk across the ankle-arm index spectrum: results from the Cardiovascular Health Study. *Circulation.* 2006;113 (3):388-93.
164. Allison MA, Laughlin GA, Barrett-Connor E, Langer R. Association between the ankle-brachial index and future coronary calcium (the Rancho Bernardo study). *Am J Cardiol.* 2006;97 (2):181-6.
165. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med.* 1992;326 (6):381-6.
166. Mazzeffi MA, Lin HM, Flynn BC, O'Connell TL, DeLaet DE. Hypothyroidism and the risk of lower extremity arterial disease. *Vasc Health Risk Manag.* 6:957-62.
167. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006 Nov;27(21):2588-605.
168. Aslam F, Haque A, Foody J, Lee LV. Peripheral arterial disease: current perspectives and new trends in management. *South Med J.* 2009;102 (11):1141-9.
169. Zondek H. das myxodemhertz. *Munch Med Wochenschr.* 1918;65:1108-81.
170. Marongiu F, Cauli C, Mariotti S. Thyroid, hemostasis and thrombosis. *J Endocrinol Invest.* 2004;27 (11):1065-71.
171. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA.*;304 (12):1365-74.

172. Razvi S, Shakoor A, Vanderpump M, Weaver JU, Pearce SH. The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93 (8):2998-3007.
173. Nagasaki T, Inaba M, Kumeda Y, Hiura Y, Yamada S, Shirakawa K, et al. Central pulse wave velocity is responsible for increased brachial-ankle pulse wave velocity in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66 (2):304-8.
174. Lindeman RD, Romero LJ, Schade DS, Wayne S, Baumgartner RN, Garry PJ. 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 (6):595-600.
175. Criqui MH, Fronek A, Barrett-Connor E, Klauber MR, Gabriel S, Goodman D. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation.* 1985;71 (3):510-5.
176. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation.* 1993;88 (3):837-45.
177. Ness J, Aronow WS, Ahn C. Risk factors for symptomatic peripheral arterial disease in older persons in an academic hospital-based geriatrics practice. *J Am Geriatr Soc.* 2000;48 (3):312-4.
178. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18 (2):185-92.
179. Aronow WS, Ahn C, Gutstein H. Prevalence and incidence of cardiovascular disease in 1160 older men and 2464 older women in a long-term health care facility. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2002;57 (1):M45-6.
180. Ness J, Aronow WS, Newkirk E, McDanel D. Prevalence of symptomatic peripheral arterial disease, modifiable risk factors, and appropriate use of drugs in the treatment of peripheral arterial disease in older persons seen in a university general medicine clinic. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005;60 (2):255-7.

181. Pomrehn P, Duncan B, Weissfeld L, Wallace RB, Barnes R, Heiss G, et al. The association of dyslipoproteinemia with symptoms and signs of peripheral arterial disease. The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Circulation*. 1986;73 (1 Pt 2):I100-7.
182. Stokes J, 3rd, Kannel WB, Wolf PA, Cupples LA, D'Agostino RB. The relative importance of selected risk factors for various manifestations of cardiovascular disease among men and women from 35 to 64 years old: 30 years of follow-up in the Framingham Study. *Circulation*. 1987;75 (6 Pt 2):V65-73.
183. Aronow WS, Ahn C. Correlation of serum lipids with the presence or absence of atherothrombotic brain infarction and peripheral arterial disease in 1,834 men and women aged  $\geq$  62 years. *Am J Cardiol*. 1994;73 (13):995-7.
184. Malinow MR, Kang SS, Taylor LM, Wong PW, Coull B, Inahara T, et al. Prevalence of hyperhomocyst(e)inemia in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation*. 1989;79 (6):1180-8.
185. Aronow WS, Ahn C. Association between plasma homocysteine and peripheral arterial disease in older persons. *Coron Artery Dis*. 1998;9 (1):49-50.



T.C.  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
DEKANLIĞI



Sayı : B.30.2.ANK.0.20.70.01


Konu : Çalışma dosyası hakkında

15973 14.07.2010

Geriatri Bilim Dalı  
Başkanlığına

Bilim Dalınız öğretim üyesi Doç.Dr.Teslime Atl'nın sorumluluğunda yürütülecek olan "Yaşlılarda hipotiroidizmin santral ve periferik arter aterosklerozuna etkileri" başlıklı çalışma dosyası, girişimsel olmayan klinik araştırmalar değerlendirme komisyonunun 28 Haziran 2010 tarihli toplantısında görüşülmüş olup, alınan karar örneği ilişikte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve ilgiliye tebliğini saygı ile rica ederim.

  
Prof.Dr.T.Murat ÖZSAN  
Dekan Yardımcısı

Eki: 2 karar örneği

*Saklıyorum*  
*Bir nüshasını*  
*Dr. Berna*  
*Teşekkür*  
*Re*

**GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME KOMİSYONU  
DEĞERLENDİRME FORMU**

DEĞERLENDİRME KOMİSYONUNUN ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu
AÇIK ADRES	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/Ankara
TELEFON	0312 310 30 10/227
FAKS	0312 310 63 70
E-POSTA	etik@medicine.ankara.edu.tr

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Yaşlılarda hipotiroidizmin santral ve periferik arter aterosklerozuna etkileri		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU			
	EUDRACT NUMARASI			
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Teslime Atlı		
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Geriatri		
	KOORDİNATÖRÜN ÜNVANI/ADI/SOYADI			
	KOORDİNATÖRÜN UZMANLIK ALANI			
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı		
	ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ			
	BAŞVURULAN DEĞERLENDİRME KOMİSYONUNUN ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu		
DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ				
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ				
UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ <input checked="" type="checkbox"/>	AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>		
ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
	FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
	FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
	FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
	BE/BY	<input type="checkbox"/>		
	DİĞER	<input type="checkbox"/>	Diğer ise belirtiniz:	
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	İLAÇ DIŞI ARAŞTIRMA	<input type="checkbox"/>	Belirtiniz:	
	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

<b>DEĞERLENDİRİLEN BELGELER</b>	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	01.06.2010	01	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	01.06.2010	01	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	

<b>DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER</b>	Belge Adı	Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>
SİGORTA	<input type="checkbox"/>	
HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>	
ILAN	<input type="checkbox"/>	
YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>	
SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>	
GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>	
DİĞER	<input type="checkbox"/>	

*Hazır TUNA*  
A.Ü. Tıp Fakültesi  
İdari Personel Bürosu

**ASLI GİBİDİR**  
12 2010

<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	<b>Karar No:13-270</b>	<b>Tarih: 28 Haziran 2010</b>
	Doç.Dr.Teslime Atlı'nın sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler; araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri ve Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.	

<b>DEĞERLENDİRME KOMİSYONU BİLGİLERİ</b>	
<b>ÇALIŞMA ESASI</b>	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik , İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu ve SOP
<b>DEĞERLENDİRME KOMİSYONU BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI: Prof.Dr.Mehmet MELLİ</b>	
<b>DEĞERLENDİRME KOMİSYONU ÜYELERİ</b>	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		İlişki *		Katılım **		İmza
Prof.Dr.Mehmet Melli	Tıbbi Farmakoloji	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	M. Melli
Prof.Dr.Ahmet Demirkazık	Tıbbi Onkoloji	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ajlan Tükün	Tıbbi Genetik	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Nuhan Puralı	Biyofizik	Hacettepe Üni. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.H.Serdar Öztürk	Tıbbi Biyokimya	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Bülent Gümüsel	Eczacı-Öğr.Üyesi	Hacettepe Üni. Ecz. Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.H.Serap Sivri	Çocuk Sağlığı	Hacettepe Üni. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Banu Çakır	Halk Sağlığı	Hacettepe Üni. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Muharrem Özen	Avukat-Öğr.Üyesi	Ankara Üniv. Hukuk Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Derste
Öğr.Gör.Dr.Volkan Kavas	Deontoloji	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Derste
Gülsüm Aslan	Sağlık Mes. Dışı- Emekli	-----	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

- \* :Araştırma ile ilişki
- \*\* :Toplantıda Bulunma

**ASLI GİRDİ**  
 Hasan TUNA  
 A.Ü. Tıp Fakültesi  
 İdari Personel Birliği  
 12 Temmuz 2010