

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİZM VE ATEROSKLEROZ

SUBCLINICAL HYPOTHYROIDİSM AND ATHEROSCLEROSIS

Serpil TURHAN¹Zeynep KÜTÜK¹Fatma UÇAR²

GİRİŞ

Aşkar hipotiroidizmi olan hastalarda hiperlipidemi yıllar önce kanıtlanmıştır ve bu lipid bozukluklarına dayanarak ateroskleroz ile hipotiroidizm arasında güçlü bir ilişki kurulmuştur (1). Subklinik hipotiroidizmin kardiyovasküler olaylarla ilişkisi ise kesin olarak ortaya konama-mıştır (2).

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİZM

Subklinik hipotiroidizm, bir laboratuvar tanısıdır (3). Subklinik hipotiroidizm, normal serum serbest tiroksin (ST₄) ve serbest triiyodotironin (ST₃) ile yükselmiş serum tiroid stimüle edici hormon (TSH) değerleri olarak tanımlanır (4). Yükselmiş TSH konsantrasyonlarına eşlik eden tek başına normal ST₄ konsantrasyonu için de aynı tanım kullanılmaktadır (3).

Subklinik hipotiroidizmi olan hastalar, tiroid disfonksiyonunun kesin klinik bulgu ve semptomlarından ya birkaçına sahiptirler veya hiçbir semptom göstermezler. Bu nedenle TSH'nin normal referans aralığının standardize edilmesi ve laboratuvarların, verdikleri sonuçların doğru ve tekrarlanabilir olmasını temin etmek için uygun kalite kontrol programlarına katılmaları son derece önemlidir. Kullanılan TSH metodunun sensitivitesi en azından 0.02 mIU/L ve fonksiyonel sensitivitesi her laboratuvar tarafından bağımsız olarak kurulabilir olmalıdır (2).

Subklinik hipotiroidizmin sebepleriyle klinik hipotiroidizmin sebepleri aynıdır. Tiroid yetmezliği için risk faktörlerini; tiroid hastalığı için aile öyküsü, tiroid hastalığı öyküsü, antitiroid antikörlerin varlığı, baş-boyun bölgesi veya toraksa radyasyon tedavisi, diğer otoimmün hastalıkların varlığı, lityum, amiodaron, iyodin kullanımı ve ileri yaş olarak sayabiliriz (5). Bunların arasında başta gelen, kronik otoimmün tiroidit (Hashimoto's hastalığı)'te, antitiroid mikrozomal antikörler (antitiroid peroksidaz) ve antitiroglobulin antikörler gibi antitiroid antikör titrelerinde yükselme olmuştur (5). Epitelial tiroid hücrelerinin yıkımından özellikle antitiroid peroksidaz antikörlerinin sorumlu olduğu ileri sürülmüştür. İmmünglobulin (Ig) G₄'e kıyasla, Ig G₁ sınıfı hem kompleman sistemini daha fazla aktive etme kapasitesine hem de antikör bağımlı hücre aracılı sitotoksiteyi daha fazla indükleme kapasitesine sahip olduğu için daha güçlü bir yıkıcı olabilir (6).

Yapılan geniş kapsamlı çalışmalarla kadınlarda ve beyaz ırkta daha sık görüldüğü tesbit edilen subklinik hipotiroidizmin prevalansı %2.8 ile %17.4 arasında değişiklik göstermektedir (7, 8, 9). İleri yaşta ve kadınlarda yapılan çalışmalarda prevalans daha yüksek rapor edilmiştir. Diyet iyodin içeriğinin azalması da prevalansı azaltan bir etkidir (8). Subklinik hipotiroidizm, yaşlı bireylerde klinik hipotiroidizmden daha yaygın bir

¹Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Biyokimya Kliniği

²Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Biyokimya Kliniği

Yazışma adresi: Dr.Fatma UÇAR, Ankara Numune E.Ā.Hastanesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya Bölümü, Sıhhiye/Ankara
e-mail: fucar@yahoo.com Tel: +90 312 310 30 30 / 1616

bozukluktur (10). Fatourech, yaşlılarda en sık görülen tiroid disfonksiyonunun subklinik hipotiroidizm olduğunu ileri sürmüştür (11). TSH ölçümlerinin, tarama yapmak amacıyla yaygın olarak kullanılmasına bağlı olarak giderek artan sıklıkta subklinik hipotiroidizm saptanacağı beklenmektedir (12).

1998 yılında Amerikan Hekimler Birliği, genel popülasyonda, subklinik hipotiroidizm semptomlarının şiddet ve prevalansının kesin olmadığını ve TSH düzeyleri hafifçe artmış bireylerde artmayanlara kıyasla yaşam kalitesinin çok az farklılık gösterdiğini açıklamışlardır (9).

Subklinik Hipotiroidizmin Seyri

Diğer bulgular olmaksızın yükselmiş TSH düzeyleri olan hastaların sonuçları birkaç ay sonra normale dönebilir. Bu durum laboratuvar hatası veya hafif tiroiditin geçici hipotiroid fazındaki başlangıç yükselmesi ile ilişkili olabilir. Bazı vakalarda subklinik hipotiroidizm değişmeden kalır. Üçüncü ihtimal olan klinik hipotiroidizme ilerleme, yükselmiş TSH düzeyleri ve saptanabilir antitiroid antikörleri olan hastalarda yılda %5, yükselmiş antitiroid antikörleri olan yaşlı hastalarda %20 oranında görülür (5).

ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz; genellikle çocuklukta başlayan ve orta genç erişkinlik dönemlerinde de klinik bulguları ortaya çıkan ilerleyici bir hastalıktır (13). ABD'de her yıl 60 milyon insan ateroskleroza bağlı bir problemle karşılaşmaktadır (14). Onat ve arkadaşlarının (15) 1545 kişilik örneklem üzerinde yaptıkları bir çalışma ile ülkemizde yıllık tüm ölüm oranı bin erişkinde 10.5; koroner mortalite binde 9.8 olarak bulunmuştur. Ayrıca 45-74 yaş kesiminde toplam mortalite binde 9.8; koroner arter hastalığından ölüm oranı binde 4.6 olarak saptanmıştır (15).

Son zamanlardaki araştırmalar aterosklerozun patogeneğinde immün mekanizmalar üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu araştırmalara göre; endotel, en önemlileri nitrik oksit (NO), prostosiklin, anjiotensin II ve endotelden köken alan

hiperpolarize edici faktör gibi güçlü, lokal olarak aktif mediatörleri aktive etme ve üretme yeteneğine sahiptir. Normal olarak fonksiyon gören endotel, hasarlı doku bölgelerine inflamatuvar hücrelerin birikmesini regüle eder. Bu fonksiyon çeşitli etkenlerle bozulabilir ve erken ateroskleroz lezyonlarına yol açabilir (16).

Histopatolojik ve klinik araştırmalar akut koroner sendromun bir sebebi olarak plağın inflamatuvar/immün aktivasyonuna işaret etmiştir. Aterosklerozun başlangıç evreleri boyunca damar duvarına mononükleer lökositler ve T hücreleri birikir. Bu, endotelin lökosit adezyon moleküllerini ekspresse etmek üzere aktive olmasıyla meydana gelir. Bu hücre yüzey proteinleri, nükleer faktör- κ B ve proinflamatuvar sitokinler endotel yüzeyindeki reseptörlerine bağlandıklarında aktive olan bir transkripsiyon faktörünün dahil olduğu bir süreçle transkripsiyonel olarak düzenlenir. E-selektin ve immünglobulin adezyon molekülleri (interselüler adezyon molekülü-1 [ICAM-1] ve vasküler hücre adezyon molekülü [VCAM-1]) bu yolla indüklenir. VCAM-1 aynı zamanda Gram negatif bakterilerin lipopolisakkaritleri, lizofosfotidil kolin ve lipoprotein oksidasyonu sırasında üretilen diğer fosfolipidler tarafından da indüklenebilir. Onların aktivitesi, okside düşük dansiteli lipoproteine maruz kalan endotel hücrelerinin artmış adeziv özelliklerini açıklayabilir. Adezyon, lökositlerin endotel yüzeyinde yuvarlanmasıyla başlayan çok adımlı bir süreçtir. Bu olay, selektin ligasyonunun sonucudur. Bunu takiben gelişen sıkı adezyon, lökosit yüzeyi üzerindeki integrinlerin ve endotel üzerindeki immünglobulin benzeri moleküllerin (VCAM-1, ICAM-1) arasındaki etkileşimlere bağlıdır. Adezyonu genellikle intima doğru endotel boyunca lökositlerin migrasyonu takip eder. Bu olay, subendotelyal tabakada üretilen kemotaktik faktörlerin kontrolündedir. Önemli kemotaktik faktörler monositler için güçlü bir kemotaktik olan C_{5a} ile monosit ve T hücrelerinin birikimini hızlandıran monosit kemotaktik protein-1'dir (16).

Çeşitli çalışmalardaki sonuçlar aterosklerozdaki otoantijenlerin rolünü destekler. Böyle deneyler

ateroskleroza hücresele immün yanıtta major bir otoantijen olarak okside düşük dansiteli lipoprotein (LDL)'i saptamışlardır. Isı şok proteinleri de ateroskleroz patogenezinde aday otoantijenlerdendir. Üçüncü otoantijen de β -2 glikoprotein (GP) 1b'dir. β -2 GP1b'ye immün cevap ateroskleroza hızlandırır gibi görünmektedir. Fakat mekanizması netlik kazanmamıştır (16).

Son zamanlardaki çalışmalar insanın atero-sklerotik lezyonlarında güçlü bir immün mediatör olan CD40 ve onun tamamlayıcısı olan CD40 ligandını aşırı ekspresyonunu göstermiştir. *In vitro* çalışmalar CD40'ın plağın stabilitesini kuvvetlendirdiğini ispat etmiştir. Ayrıca CD40'ın endotel hücreleri, düz kas hücreleri, makrofajlar gibi ateroma ile ilişkili hücrelere bağlanmasının sitokinler, kemokinler, büyüme faktörleri, matriks metalloproteinazlar ve prokoagülanlar gibi ateroskleroz süreci için çok önemli olduğu düşünülen fonksiyonlara aracılık ettiği gösterilmiştir (16).

Aterosklerozun Risk Faktörleri

Ateroskleroz gelişiminde dislipidemi, sigara, hipertansiyon, fiziksel aktivite azlığı, obezite, aile öyküsü, diabetes mellitus, psikososyal ve davranışsal faktörler, erkek cinsiyet, enfeksiyon (Herpes Simpleks Virus-I, Sitomegalovirus, hepatit virüsü gibi virüsler, *Chlamydia pneumonia*, *Helicobacter pylori* ve *Porphyromonas gingivalis* gibi bakteriler), aşırı alkol alımı, çinko fazlalığı, hiperkalsemi, menopoza yaşının hem erken (35-40 yaşları arası) hem de geç (55 yaşından sonra) olması, fibrinojen, faktör VII ve antitrombin III aktivitesindeki azalmalar, vazektomi, kahve tüketimi, yükselmiş ürik asit seviyelerinin etkili olduğu gösterilmiştir (17-19).

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİZM VE ATEROSKLEROZ

T₄'ün yaklaşık %3'ü başlıca yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-K) (%92) ve daha az olarak da düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (LDL-K) (%6.7) olmak üzere lipoproteinlere bağlanır. T₄-LDL kompleksi LDL reseptörü

tarafından farkedilir ve bu olay, hücre içine T₄ girişinin bir mekanizmasını oluşturur. Ayrıca tiroid hormonunun LDL reseptörünü aktive etme yeteneği de vardır (20, 21).

Hipotiroidizmde periferik dokudaki lipoprotein lipaz enziminin aktivitesi düşer. İnsan yağ dokusundaki lipolizin adrenajik regülasyonu da azalır (22). Bu durumda lipoprotein lipazın etki ettiği prekürsör olan çok düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (VLDL-K) kanda birikir. Hepatik trigliserid lipaz aktivitesinin azalmış olması da olaya katkıda bulunur (23).

Subklinik hipotiroidizmin aterosklerotik olaylarla bağlantısını inceleyen çeşitli araştırmacılar da bu mekanizmayı açıklayan bazı görüşler ileri sürmüşlerdir.

Hak ve arkadaşları (24) bu bağlantıyı üç mekanizma ile açıklamıştır:

1. Yaşlı kadınlarda tiroid yetmezliğinin yaygın olan sebeplerinden biri otoimmün tiroidittir. Buna bağlı olarak subklinik hipotiroidizmin tiroid antikori varlığında daha şiddetli olup kardiyovasküler hastalık patogenezinde daha fazla katkıda bulunabileceğini ileri sürmüştür.

2. Subklinik hipotiroidizmde serum lipid düzeylerinde artış olduğunu gösteren yayınlar bulunmaktadır.

3. *In vitro* olarak tiroid hormonları kollojenin indüklediği trombosit agregasyonunu inhibe eder ve direkt etkiyle düz kasları gevşetir. Tiroid hormonları eksikliğinde hiperkoagülabilité durumu, artmış kan viskozitesi, artmış plazma total homosistein konsantrasyonları görülür. Bu faktörlerin subklinik hipotiroidizmde de etkili olarak ateroskleroz ve iskemik bozukluklara yol açabileceğini ileri sürmüşlerdir (24).

Luboshitzky (25) ise subklinik hipotiroidizm ve ateroskleroz sıklığı ilişkisinde hiperkoagülabilité durumu, artmış kan viskozitesi ve hiperhomosisteinemi sorumlu tutmaktadır. Ayrıca platelet fonksiyonları, faktör VIII seviyeleri ve kanama zamanında değişikliklerin de etkili olabileceğini ileri sürmektedir.

Bauer ve arkadaşlarına (26) göre, bozulmuş tiroid fonksiyonları, azalmış lipoprotein klirensinin

de dahil olduğu çeşitli mekanizmalarla serum lipidlerinde değişikliklere yol açar. LDL-K reseptörleri *in vitro* ve *in vivo* olarak tiroid hormonları tarafından stimüle edilir. LDL-K reseptör genotipindeki farklılıklar, hipotiroidizm ile ilişkili olan hiperlipideminin büyüklüğünün belirleyicisidir.

Staub ve arkadaşları (12), subklinik hipotiroidizmin özellikle kardiyovasküler hastalıklar için artmış bir morbidite ile ilişkili olduğunu ve kardiyovasküler risk açısından önemli bir faktör olarak karşımıza çıktığını ileri sürmüşlerdir.

Hak ve arkadaşları (24), subklinik hipotiroidizimli hastaların serum total kolesterol (TK) değerlerini ölçerek kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir yükseklik gösterdiğini bulmuşlardır.

Bauer ve arkadaşları (26) subklinik hipotiroidizmde TK ve trigliserid değerlerinin daha yüksek olma eğiliminde olduğunu bulmuş; ancak anlamlı bir fark saptayamamışlardır. LDL-K/HDL-K oranının ise LDL-K değerleri ile birlikte istatistiksel açıdan anlamlı bir yükseklik gösterdiğini ispatlamışlardır.

Miura ve arkadaşları (27), önemli bir kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul edilen LDL-K değerlerini araştırma gruplarında anlamlı olarak yüksek tesbit etmişlerdir. Önemli bir ilişki olmamakla birlikte daha yüksek TSH değeri olan hastaların daha yüksek TK ve LDL-K'leri olduğunu saptamışlardır.

Miura ve arkadaşları (28) bu çalışmalarına ilaveten olayı anjiyografik olarak koroner arter hastalığı geçirdiği saptanmış olan 97 hasta ve 103 sağlıklı bireyi karşılaştırarak incelemek istemişlerdir. Koroner arter hastalığı geçirdiği bilinen grupta ST₃, ST₄ değerlerini daha düşük, TSH değerini ise daha yüksek olarak görmüşlerdir.

Stubbs (29), iskemik kalp hastalığı olan grup içinde TK, LDL-K ve trigliserid değerlerinin TSH seviyesi ile korele olduğunu göstermiştir; ancak kontrol grubu ile aralarında anlamlı bir fark saptayamamıştır.

Luboshitzky ve arkadaşları (25), subklinik hipotiroidizmde TK, LDL-K, TK/HDL-K ve

LDL-K/HDL-K değerlerinin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel açıdan farklılık göstermediğini bulmuşlardır. Fakat bu araştırmacılar, subklinik hipotiroidizm olan grupta yükselmiş trigliserid konsantrasyonu olan bireylerin oranını %26.9; kontrol grubunda ise %3.4, TK/HDL-K oranını hasta grubunda %11.3; kontrol grubunda ise %3.3 bularak bu lipid parametreleri açısından anlamlı bir farklılık olduğunu bildirmişlerdir.

Subklinik hipotiroidizmdeki lipid profilinin ve inflamatuvar değişikliklerin, bozulmuş endotel bağımlı vazodilatasyona katkıda bulunarak etkili olduğunu vurgulayan Taddei (30), bu hastalarda artmış eritrosit sedimentasyon hızının da bu hipotezi desteklediğini ileri sürmüştür. Araştırmacı, hasta grubunun TK, LDL-K ve apolipoprotein B (apo B) seviyelerini anlamlı olarak kontrol grubundan yüksek bulmuştur. TSH ve LDL-K seviyeleri arasında pozitif bir ilişki saptamıştır ($r=0,66$, $p=0,05$) (30).

Kanaya'nın (7) 2799 kişi üzerinde yaptığı bir araştırma neticesinde yükselmiş TSH değerinin (>5.5 mIU/L) serum TK değerinde 9 mg/dL'lik bir artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Canaris'in (8) Colorado çalışmasında 25862 kişilik geniş bir grup üzerinde yapılan araştırmada, TK ve LDL-K anlamlı olarak yüksek bulunmuş ($p<0.001$) ve bu değerlerin artan TSH konsantrasyonu ile progresif olarak arttığı kaydedilmiştir.

Yapılan başka araştırmalarda da subklinik hipotiroidizmde TK ve LDL-K değerlerinin anlamlı bir artış gösterdiği saptanmıştır (10, 21).

Tsimihodimos (31), 248 hastayı dahil ettiği çalışmasında olaya bir başka açıdan bakarak dislipidemili hastalarda subklinik hipotiroidizmi araştırmıştır ve %4.4'lük bir oranda subklinik hipotiroidizm kaydetmiştir.

Bütün bu çalışmaların aksini ispatlayan bir çalışma 2003 yılında gerçekleştirilmiştir. TK değeri ile TSH arasında ilişki olmadığını rapor eden araştırmacı, trigliserid değerleri açısından da araştırma ve kontrol grupları arasında farklılık bulamamıştır. Araştırmacı, bulduğu bu çelişkili sonuçları, araştırmasını gerçekleştirdiği kırsal

kesim halkının, yüksek kolesterol içerikli beslenme alışkanlığına bağlamıştır (32).

Bunun yanısıra yapılan bazı çalışmalar neticesinde subklinik hipotiroidizm ile koroner arter hastalığı insidansı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı iddia edilmiştir (33, 34).

Yükselmiş trigliserid seviyelerinin kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu yönündeki kanıtlar giderek artmaktadır. Hipertrigliseridemik hastalarda yükselmiş trigliserid seviyelerine ilaveten sıklıkla yükselmiş LDL-K ve düşmüş HDL-K seviyeleri vardır. Trigliserid seviyelerinin 220 mg/dL'nin ve TG/HDL-K oranının 5'in üzerinde olması ile kardiyovasküler olayların %25'i arasında bağlantı olduğu kaydedilmiştir. Trigliserid seviyelerinde 89 mg/dL'lik bir artışın kardiyovasküler hastalık riskinde %76'lık bir artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (25).

Yapılan araştırmaların çoğu subklinik hipotiroidizmde trigliserid için anlamlı sonuçlar tespit edememiştir (4, 10, 21, 26). Trigliserid seviyelerini yüksek bulan çalışmalar da olmuştur (8).

Tiroid hormonunun HDL-K seviyesi üzerindeki etkisi hakkında daha az bilgi vardır (26). Tiroid yetmezliğinde kolesterol ester transfer proteini ve özellikle de hepatik lipazın aktivitesinin azalmış olduğu tahmin edilmektedir. Buradan yola çıkarak HDL-K'ün hipotiroidizmde normal veya yükselmiş olarak saptanması beklenmektedir (35). Ancak yapılan araştırmalarda ulaşılan sonuçların çoğu herhangi bir değişiklik olmadığı yönündedir (4, 8, 10, 21, 25, 30).

Caraccio (4), hepsi en az 6 aydır subklinik hipotiroidizmli ve hepsinde otoimmün tiroidit bulunan hasta grubu ve bu gruba cinsiyet, yaş ve vücut kitle indeksi açısından uyumlu kontrol grubunu karşılaştırmıştır. Hasta grubunda TK, LDL-K ve apo B seviyelerinin anlamlı bir artış gösterdiğini saptamıştır. TK/HDL-K ve LDL-K/HDL-K oranlarının ve HDL-K değerlerinin ise değişmediğini göstermiştir. Araştırmacı, subklinik hipotiroidizm ve ateroskleroz ilişkisini inceleyen çalışmaların gösterdiği farklılıkların,

araştırma grubundaki tiroid disfonksiyonunun nedeni ve süresinin, TSH için kabul edilen üst sınırın ve hastaların sigara alışkanlıklarının standardize edilmemiş olmasından kaynaklandığını ileri sürmüştür.

Toplum taramalarının mantığı, subklinik hipotiroidizmin yüksek prevalansına ve bu hastaları saptayıp tedavi etmenin muhtemel fayda ve zararlarına dayanır (2). Subklinik hipotiroidizmli bireyleri erken tedavi etmenin faydası, geniş prospektif randomize çalışmalarla kesin olarak ispatlanamadığından bu klinik tablo için tarama programı uygulanması fikir birliğiyle onaylanmamıştır. Yayımlanan bir bildiri Ulusal Akademikler Tıp Enstitüsü, asemptomatik bireylerin serum TSH ölçümü yapılarak tiroid disfonksiyonu açısından rutin taranmasını tavsiye eden yeterli kanıt bulunmadığını ileri sürmüştür (36). Buna karşın Duntas (35) yaptığı bir araştırmasında, toplumun taranmasını önermiştir. Fakat bu tarama programının postmenopozal kadınlar, yaşlı hiperkolesterolemik hastalar ve gebelerle sınırlandırılmasını tavsiye etmiştir (35). Amerikan Tiroid Birliği, 35 yaşından büyük hastaların beş yılda bir, eğer risk altındalarsa daha sık olarak taranmalarını faydalı bulmuştur (37). Amerikan Hekimler Birliği 50 yaşından büyük kadınların, Amerikan Klinik Endokrinolojistler Birliği ise 60 yaşının üzerindeki kadınların tarama programına alınmalarını tavsiye etmiştir (36).

2004 yılında Amerikan Tiroid Birliği, Amerikan Klinik Endokrinolojistler Birliği ve Endokrin Topluluğu'nun temsilcileri bir komite oluşturarak subklinik tiroid hastalıkları için fikir birliğine varmışlardır. Bu komiteye göre daha önceden tiroid bezine radyasyon tedavisi almış olanlar, geçirilmiş tiroid cerrahisi veya tiroid disfonksiyonu öyküsü olanlar, tip I diyabeti olanlar, başka bir otoimmün hastalığı bulunanlar, tiroid hastalığı için aile öyküsü olanlar ve 60 yaşından büyük kadın hastalar riskli grubu oluştururlar. Bu gruba dahil olan bireyler, bu klinik tablo ile ilişkisi olmayan bir başka sebeple hastaneye başvurmuş olsalar da tiroid fonksiyon testlerinin yapılması tavsiye edilmiştir (2).

Subklinik hipotiroidizmin ateroskleroz gelişimi üzerinde etkili olup olmadığı yönünde yapılan çalışmalar çelişkili sonuçlar göstermektedir. Daha büyük araştırma grupları ile yapılacak kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olmasına rağmen,

Amerikan Tiroid Birliği'nin önerileri doğrultusunda risk grubundaki hastaların tiroid fonksiyon testleri açısından taranmasının uygun olacağı öngörülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Auer J, Berent R, Weber T, Lassnig E, Eber B. Thyroid function is associated with presence and severity of coronary atherosclerosis. *Clin Cardiol* 2003; 26(12): 569-73.
2. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease. *JAMA* 2004; 291(2): 228-38.
3. Col NF, Surks MI, Daniels GH. Subclinical thyroid disease. *JAMA* 2004; 291(2): 239-43.
4. Caraccio N, Ferrannini E, Monzani F. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: Response to Levothyroxine Replacement, a Randomized Placebo-Controlled Study. *The journal of endoc and metab* 2002; 87(4): 1533-8.
5. Adlin V. Subclinical hypothyroidism: Deciding when to treat. *American Family Physician* 1998; 57(4): 776-80.
6. Silva LM, Chavez J, Canalli MHB, Zanetti CR. Determination of Ig G subclasses and avidity of antithyroid peroxidase antibodies in patients with subclinical hypothyroidism-A comparison with patients with overt hypothyroidism. *Hormone Research* 2003; 59: 118-24.
7. Kanaya AM, Harris F, Volpato S, Perzs-Stable EJ, Harris T, Bauer DC. Association between thyroid dysfunction and total cholesterol level in an older biracial population. *Arch Intern Med* 2002; 162: 773-9.
8. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526-34.
9. Helfand M. Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: A summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2004; 140(2): 128-41.
10. Efstathiadou Z, Bitsis S, Milionis HJ, et al. Lipid profile in subclinical hypothyroidism: is L-thyroxine substitution beneficial? *European Journal of Endocrinology* 2001; 145: 705-10.
11. Fatourechi V. Subclinical Thyroid Disease. *Mayo Clinic Proceedings* 2001; 76(4): 413-7.
12. Staub JJ, Althaus BU, Engler H, et al. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: Effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. *The American Journal of Medicine* 1992; 92(6): 631-42.
13. Robbins SL, Kumar V. *Patoloji*. Çeviri Editörü: Uluoğlu Ö. Ankara 1990: 366.
14. Topol EJ. *Textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia, 2002: 201.
15. Onat A, Yazıcı M, Eryonucu B ve ark. TEKHARF 2002 yılı taramasının ölüm ve koroner olaylara ilişkin sonuçları. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2002; 30(11): 694-8.
16. Abusamieh M, Ash J. Atherosclerosis and systemic lupus erythematosus. *Cardiology in Review* 2004; 12(5): 267-75.
17. Erol Ç, Güzelsoy D, Koylan N ve ark. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Arter Hastalığına Yaklaşım ve Tedavi Kılavuzu Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 1999; 27(5): 262-72.
18. Prediman K. Link between infection and atherosclerosis: Who are the culprits: Viruses, bacteria, both or neither? *Circulation* 2001; 103(1): 5-7.
19. Bittner V. Women and coronary heart disease risk factors. *Journal of cardiovascular risk* 2002; 9(6): 315-22.
20. Liu X-Q, Rahman A, Bagdade JD, Alaupovic P, Kannan CR. Effect of thyroid hormone on plasma apolipoproteins and apoA and apoB-containing lipoproteins. *European Journal of Clinical Investigation* 1998; 28(4): 266-70.
21. Yıldırım M, Özata M, Yılmaz K, Kılınc C, Gündoğan MA, Kutluay T. Lipoprotein(a) concentration in subclinical hypothyroidism before and after levo-thyroxine therapy. *Endocrine Journal* 1996; 43(6): 731-6.
22. Pucci E, Chiovato L, Pinchera A. Thyroid and lipid metabolism. *International Journal of Obesity* 2000; 24 (suppl.2): 109-12.

23. Tan KCP, Shiu SWM, Kung AWC. Effect of thyroid dysfunction on high-density lipoprotein subfraction metabolism: Roles of hepatic lipase and cholesteryl ester transfer protein. *J Clin Endocrinol Metabolism* 1998; 83(8): 2921-4.
24. Hak AE, Pols HAP, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JCM. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: The Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 270-8.
25. Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, Lavie L. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002; 12(5): 421-5.
26. Bauer DC, Ettinger B, Browner WS. Thyroid function and serum lipids in older women: A population-based study. *Am J Med* 1998; 104: 546-51.
27. Miura S, Iitaka M, Yoshimura H, et al. Disturbed lipid metabolism in patients with subclinical hypothyroidism: Effect of L-thyroxine therapy. *Internal Medicine* 1994; 33: 413-7.
28. Miura S, Iitaka M, Suzuki S, et al. Decrease in serum levels of thyroid hormone in patients with coronary heart disease. *Endocrine Journal* 1996; 43(6): 657-63.
29. Stubbs PJ, Mulrooney BD, Collinson PO, Fowler PBS, Noble MIM. Serum lipids and thyrotropin in women with coronary artery disease. *European Heart Journal* 1994; 15: 468-71.
30. Taddei S, Caraccio N, Virdis A, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: Beneficial effect of levothyroxine therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; 88(8): 3731-7.
31. Tsimihodimos V, Bairaktari E, Tzallas C, Miltiatus G, Liberopoulos E, Elisaf M. The incidence of thyroid function abnormalities in patients attending an outpatient lipid clinic. *Thyroid* 1999; 9(4): 365-8.
32. Langer P, Kocan A, Tajtakova M, et al. Thyroid function and cholesterol level: Paradoxical findings in large groups of population with high cholesterol food intake. *Endocrine Regulations* 2003; 37: 175-80.
33. Tanis B, Rudi G, Smelt HM. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies. *Clin Endocr* 1996; 44(6): 643-9.
34. Pirich C, Müllner M, Sinzinger H. Prevalence and relevance of thyroid dysfunction in 1922 cholesterol screening participants. *Journal of clinical epidemiology* 2000; 53: 623-9.
35. Duntas LH. Thyroid disease and lipids. *Thyroid* 2002; 12(4): 287-93.
36. Karlin NJ, Weintraub N, Chopra IJ. Current controversies in endocrinology: Screening of asymptomatic elderly for subclinical hypothyroidism. *J Am Med Dir Assoc* 2004; 5: 333-6.
37. Ladenson PW, Singer PA. American thyroid guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1573-5.