T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI

HİPOTİROİDİZMDE VÜCUT KOMPOZİSYONU, EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSU, OMENTİN-1 DÜZEYLERİ VE ATEROSKLEROZ BELİRTEÇLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Dr. ETHEM TURGAY CERİT

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. MÜJDE AKTÜRK

ANKARA
EYLÜL 2013

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAV TUTANAĞI

Adı ve Soyadı	Ethem Turgay CERİT
Baba Adı	Ahmet
Doğum Yeri/Tarihi	Bursa / 1980
Diploma Tarihi / Diploma No	2004 / 04311090
Mezun Olduğu Fakülte	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları AD / Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD
İhtisas Süresi	3 yıl
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Hipotiroidizmde vücut kompozisyonu, epikardiyal yağ dokusu, omentin-1 düzeyleri ve ateroskleroz belirteçleri arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi

TEZ SAVUNMA TARİHİ: 11.09.2013

JÜRİ KARARI: " Hipotiroidizmde vücut kompozisyonu, epikardiyal yağ dokusu, omentin-1 düzeyleri ve ateroskleroz belirteçleri arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi" konulu tez başarılı bulunmuştur.

JÜRİ ÜYELERİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Müjde AKTÜRK

ÜYE

Prof. Dr. Göksun AYVAZ

ÜYE

Prof. Dr. İlhan YETKİN

TEŞEKKÜR

Öncelikle Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda eğitim almış olmak ve çalışmaktan gurur duyduğumu belirtmek isterim.

Eğitimime olan katkılarından dolayı başta ***Prof. Dr. Metin ARSLAN*** *olmak üzere* ***Prof. Dr. Nuri ÇAKIR***, ***Prof. Dr. Göksun AYVAZ***, ***Prof. Dr İlhan YETKİN***, ***Prof. Dr. Ayhan KARAKOÇ***, ***Prof. Dr. Füsun BALOŞ TÖRÜNER***, ***Doç. Dr. Müjde AKTÜRK*** *ve* ***Doç. Dr. Alev ALTINOVA****'ya teşekkürü bir borç bilirim.*

Bu çalışmanın oluşturulmasında, yürütülmesinde ve değerlendirilmesinde olan desteklerinden dolayı tez danışmanı hocam ***Doç. Dr. Müjde AKTÜRK'e*** *teşekkür ederim. Hastalarımızın ekokardiyografik değerlendirmelerine olan katkılarından dolayı başta Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD öğretim üyesi* ***Doç. Dr. Yusuf TAVİL*** *ve çok değerli çalışma arkadaşlarım* ***Dr. Çağrı YAYLA ve Uzm. Dr. Salih Topal'a*** *teşekkürlerimi sunarım. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD öğretim görevlisi* ***Dr. Canan DEMİRTAŞ'a*** *çalışmanın biyokimyasal parametrelerinin analizinde olan titiz katkılarından dolayı teşekkür ederim. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik AD öğretim üyesi* ***Doç. Dr. Serap Gültekin'e*** *ve teknisyen* ***Tülay Kalın'a*** *DEXA ölçümlerindeki gösterdikleri özen ve yardımlar nedeniyle teşekkür ederim. Çalışma sonuçlarının değerlendirilmesinde olan katkılarından dolayı* ***Dr. Sevilay Karahan****'a teşekkürlerimi belirtirim.*

İçten ve gönüllü katılımları sayesinde çalışmamızı beraber gerçekleştirdiğimiz değerli hastalarımıza sonsuz teşekkürlerimi belirtmek isterim.

Her alanda desteklerini hiç esirgemeyen, beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım sevgili yan dalcı arkadaşlarım: ***Uzm. Dr. Ali Rıza ÇİMEN***, ***Uzm. Dr. Banu***

Aktaş YILMAZ, ***Uzm. Dr. Ceyla KONCA DEĞERTEKİN***, ***Uzm. Dr. Özlem TURHAN İYİDİR***, ***Uzm. Dr. Mehmet ÇÖLBAY***, ***Uzm. Dr. Mustafa ALTAY, Uzm. Dr. Çiğdem ÖZKAN*** *ve* ***Uzm. Dr. Muhittin YALÇIN****'a teşekkürlerimi sunarım.*

Hayatım boyunca beni her açıdan destekleyen ve sevgilerinden güç aldığım sevgili aileme ve eşim **Uzm. Dr.** ***Mahi Nur Cerit'e*** *çok teşekkür ederim.*

Uzm. Dr. Ethem Turgay CERİT

Ankara, Eylül 2013

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i

İÇİNDEKİLER iii

TABLOLAR DİZİNİ v

ŞEKİLLER DİZİNİ vi

RESİMLER DİZİNİ viii

KISALTMALAR VE SİMGELER ix

1. GİRİŞ 1

2. GENEL BİLGİLER 6

2.1. Kronik tiroidite bağlı gelişen hipotiroidizmin genel özellikleri 6

2.2. Hipotiroidizmin Metabolizma Üzerine Etkileri 8

2.2.1. Bazal metabolizma üzerine etkisi 8

2.2.2. Protein metabolizması üzerine etkisi 11

2.2.3. Karbonhidrat metabolizması üzerine etkisi 11

2.2.4. Lipid metabolizması üzerine etkisi 12

2.3. Hipotiroidinin renal fonksiyonlar, su ve elektrolitler üzerine etkisi 14

2.4. Hipotiroidinin kardiyovasküler sistem üzerine etkisi 14

2.5. Ateroskleroz, aterosklerotik belirteçler ve hipotiroidinin bunlar üzerine etkisi 16

2.5.1. Ateroskleroz, aterosklerotik belirteçler 16

2.5.2. Hipotiroidinin ateroskeroz üzerine etkisi 20

2.6. Karotid intima media kalınlığı, akm aracılı dilatasyon ve hipotiroidinin etkisi 21

2.7. Dual enerji x-ray absorbsiyometri ile vücut kompozisyonu ölçümü 26

2.8. Hipotiroidinin vücut ağırlığı, beden kitle indeksi ve vücut kompozisyonuna etkisi 27

2.9. Epikardiyal yağ dokusu 28

2.9.1. Epikardiyal yağ doku anatomi, fizyoloji ve patofizyolojisi 28

2.9.2. Epikardiyal yağ doku, ilişkili adipositokinler ve ilişkili klinik durumlar 34

2.9.3. Epikardiyal yağ dokunun görüntülenmesi 38

2.9.4. Hipotiroidi ve epikardiyal yağ dokusu 39

2.10. Omentin-1 (Intelektin-1, ITLN1) 40

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER 44

3.1. Hasta seçimi ve çalışma dizaynı 44

3.2. Biyokimyasal değerlendirmeler 45

3.3. Antropometrik ölçümler ve vücut kompozisyonu ölçümü 46

3.4. Karotid intima media kalınlığı ölçümü 47

3.5. Akım aracılı dilatasyon ölçümü 48

3.6. Epikardiyal yağ doku kalınlığı ölçümü 48

3.7. İstatistiksel değerlendirme 49

3.8. Bütçe 50

4. BULGULAR 51

4.1. Tanımlayıcı bulgular 51

4.2. Korelasyon ve regresyon analizleri 58

5. TARTIŞMA 65

6. SONUÇLAR 76

7. KAYNAKLAR 79

8. ÖZET 97

9. SUMMARY 99

10. ÖZGEÇMİŞ 101

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Anti tiroid antikorların tahmini prevalansı 7

Tablo 2. Erişkinde hipotiroidizmde görülebilen belirti ve bulgular 8

Tablo 3. Hipotiroidizmde görülen kardiyovasküler değişiklikler..... 15

Tablo 4. Epikardiyal yağ doku kaynaklı biyoaktif moleküller 34

Tablo 5. Çalışmaya alınan hastaların dahil edilme ve dışlama kriterleri 44

Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarının yaş, cinsiyet, antropometrik ölçümleri ve vücut kompozisyonları 53

Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarının laboratuar değerleri..... 53

Tablo 8. Hasta ve kontrol gruplarının kan basıncı, karotid intima media kalınlığı, akım aracılı dilatasyon ve epikardiyal yağ doku kalınlıkları..... 56

Tablo 9. Hipotiroid olup tedavi almamış hasta grubunda epikardiyal yağ doku kalınlığı ile vücut kitle ve yağ kitle indeksleri arasındaki ilişki..... 58

Tablo 10. Tüm çalışma grubunda TSH ile vücut kompozisyonu ve metabolik parametreler arasındaki korelasyon ilişkisi 59

Tablo 11. Tüm çalışma grubunda epikardiyal yağ doku kalınlığı ile vücut kompozisyonu ve metabolik parametreler arasındaki korelasyon ilişkisi..... 60

Tablo 12. Tüm çalışma grubunda epikardiyal yağ doku kalınlığı ile ilişkili faktörlerin çoklu adımsal doğrusal regresyon analizi 62

Tablo 13. Tüm çalışma grubunda omentin-1 ile vücut kompozisyonu ve metabolik parametreler arasındaki korelasyon ilişkisi 63

Tablo 14. Tüm çalışma grubunda omentin-1'i etkileyen faktörlerin çoklu adımsal doğrusal regresyon analizi 64

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Tiroid hormonlarının kahverengi yağ dokusunda mitokondriyal ısı üretimi üzerine etkisi.....9

Şekil 2. A ve B: Karotid intima media kalınlığının ortak karotid arter üzerindeki ölçüm yeri 22

Şekil 3. Brakial arterde akım aracılı dilatasyon ölçümü. 24

Şekil 4. Akım aracılı dilatasyon şeması 25

Şekil 5. Perikard anatomisinin şematik çizimi.....29

Şekil 6. Epikardiyal, parakardiyal ve perikardiyal yağ dokuları şematik çizimi.....30

Şekil 7. Epikardiyal yağ doku ile miyokard ilişkisi üzerine hipotetik mekanizmalar.....35

Şekil 8. Epikardiyal yağ doku ile koroner damarların ilişkisi üzerine hipotetik mekanizmalar.....36

Şekil 9. Omentin-1'in vasküler etkileri.....42

Şekil 10. Hipotiroid hasta grubunda tedavi öncesi ve tiroid hormon replasman tedavisiyle ötiroidizm sağlandığında DEXA ile ölçülen yumuşak doku kitlesi değişimi 54

Şekil 11. Hipotiroid hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası ile sağlıklı kontrol grubunda serum omentin-1 düzeyleri.....54

Şekil 12. Hipotiroid hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası ile sağlıklı kontrol grubunda karotid intima media kalınlıkları. 56

Şekil 13. Hipotiroid hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası ile sağlıklı kontrol grubunda akım aracılı dilatasyon ölçümleri. 57

Şekil 14. Hipotiroid hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası ile sağlıklı kontrol grubunda epikardiyal yağ doku kalınlıkları. 57

Şekil 15. Hipotiroid olup henüz tedavi almamış hasta grubunda epikardiyal yağ doku kalınlığı ile yağ kitle indeksi arasındaki ilişki 58

Şekil 16. Epikardiyal yağ doku kalınlığı ile android yağ kitlesi arasındaki ilişki 61

Şekil 17. Epikardiyal yağ doku kalınlığı ile serbest T4 düzeyi arasındaki ilişki 61

Şekil 18. Serum omentin-1 düzeyi ile serbest T4 düzeyi arasındaki ilişki 64

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. A: Epikardiyal yağ doku makroskopik görünümü, B: Epikardiyal yağ doku ile çevrili koroner arter kesiti 30

Resim 2. Sağ koroner arter ve periadventisyal epikardiyal yağ doku histolojisi, hematoksilen ve eozin boyaması..... 31

Resim 3. Transtorasik ekokardiyografi ile epikardiyal yağ doku kalınlığnın ölçümü 39

Resim 4. Çalışmamızdaki bir vakanın transtorasik ekokardiyografi ile epikardiyal yağ doku kalınlığı ölçümü 49

KISALTMALAR VE SİMGELER

ADMA : Asimetrik dimetil arjinin
AKT : Protein kinaz B
Anti Tg : Tiroglobuline karşı gelişen antikor
Anti TPO : Tiroid peroksidaza (mikrozomal antijen) karşı gelişen antikor
AVP : Arjinin vazopressin
BKİ : Beden kitle indeksi
BMH : Bazal metabolik hız
β3-AR : Beta 3 adrenoreseptör
CCA : Common (ortak) karotid arter
CD : Cluster of differentiation (farklılaşma yığılım molekülleri)
CPT1a : Karnitin palmitoil transferaz 1a
D1 : Tip 1 deiyodinaz
D2 : Tip 2 deiyodinaz
DEXA : Dual-enerji x-ray absorbsiyometri
ECA : Eksternal karotid arter
EDHF : Endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktör
EKG : Elektrokardiyografi
EKO : Ekokardiyografi
EYD : Epikardiyal yağ dokusu
EYDK : Epikardiyal yağ doku kalınlığı
eNOS : Endotelyal nitrik oksit sentetaz
FFA : Serbest yağ asiti
FGF : Fibroblast büyüme faktörü (fibroblast growth factor)
FLT1 : Çözünür vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü
FMD : Akım aracılı dilatasyon (flow mediated dilatation)
FMİ : Yağ kitle indeksi (Fat mass index)
GLUT-4 : Glukoz taşıyıcısı-4
HDL-K : Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol
H-FABP : Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein

hsCRP : Yüksek duyarlıklı c-reaktif protein
HOMA-IR : Homeostasis model assessment of insulin resistance
ICAM-1 : Hücreler arası adezyon molekülü-1
ICA : Internal karotid arter
IFN-γ : Interferon gama
IL-1 : İnterlökin-1
IL-8 : İnterlökin-8
ITLN1 : İntelektin 1, omentin-1
JNK : c Jun N-terminal kinaz
KAH : Koroner arter hastalığı
Kc : Kalsiyumla aktive olan potasyum kanalları
kDa : Kilo dalton
KİMK : Karotid intima media kalınlığı
LT4 : Levotiroksin
LDL-K : Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
MCP-1 : Monosit kemoatraktan protein-1
NE : Norepinefrin
NF-KB : Nükleer faktör kappa B
NGF : Sinir büyüme faktörü (nerve growth factor)
NO : Nitrik oksit
PAI-1 : Plazminojen aktivatör inhibitör-1
PDGF : Platelet kaynaklı büyüme faktörü
PGI2 : Prostasiklin (prostoglandin I2)
PPARγ : Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gama
PGC-1α : PPAR-γ koaktivatör -1α
PKA : Protein kinaz A
PRDM16 : Kahverengi adiposit farklılaşma transkripsiyon faktörü PR bölgesi kayıp 16
RANTES : Normal T hücre aktivasyonu ile düzenlenen ve sekrete edilen
sPLA2-IIA : Sekretuar tip 2 fosfolipaz A2
SNS : Sempatik sinir sistemi

sT4	: Serbest tiroksin (3, 3', 5, 5'-tetraiyodotironin)
sT3	: Serbest 3, 3', 5 tri-iyodotironin
TLRs	: Toll like reseptors
TNF-α	: Tümör nekroze edici faktör alfa
TSH	: Tiroid stimülan hormon, tirotropin
TG	: Trigliserid
UCP1	: Uncoupling protein-1 (çözücü protein-1)
UCP2	: Uncoupling protein-2 (çözücü protein-2)
UCP3	: Uncoupling protein-3 (çözücü protein-3)
USG	: Ultrasonografi
VCAM-1	: Vasküler hücre adezyon molekülü-1
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein

1. GİRİŞ

Hipotiroidizm, tiroid bezinde hormon yapımının azalması ve periferal dokuların ihtiyacını karşılayacak ölçüde tiroid hormonlarını üretememesi durumudur. Tiroid hormonları bazal metabolik hızın (BMH) (istirahat halinde enerji harcanması) önemli bir belirleyicisidir. Hipotiroidide genel olarak metabolik olaylarda bir yavaşlama söz konusudur. BMH ve oksijen tüketimi azalmıştır. Metabolik hızdaki düşüş ile birlikte substrat kullanımındaki azalma iştah ve gıda alımında azalmaya yol açar (1). Hipotiroidili hastaların genel olarak vücut ağırlıklarının yaklaşık %10 kadar arttığı bilinmektedir, ancak bu artıştan ön planda sorumlu olan etkenin su-tuz tutulumu artışı mı yoksa yağ doku artışı mı olduğu net olarak bilinmemektedir. Serum tirotropin (TSH) düzeyi ile (normal sınırlarda olsa dahi) vücut ağırlığı ve beden kitle indeksi (BKİ) arasında pozitif bir korelasyon olduğu ifade edilmektedir (2-6). Serum TSH düzeyi ile artmış adiposite arasında pozitif bir ilişki olduğunu gösteren klinik çalışmalar mevcuttur (4). Normal aralıkta, ancak artmış TSH düzeylerinin artmış viseral yağ dokusu ile ilişkili olduğu ve bunun artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (7). Hipotiroidinin tedavisi sonrasında vücut ağırlığı ve kompozisyonunda meydana gelen değişiklikler konusunda ise farklı sonuçlar içeren çalışmalar mevcuttur. Hoogwerf ve ark. hipotiroidisi olup replasman tedavisi alan hastalarda tedavi sonrası 6. ayda kilo kaybının gözlendiğini, fakat 24. ayda tekrar tedavi öncesindeki vücut ağırlıklarına döndüklerini bildirmişlerdir (8). Hipotiroidisi olup replasman tedavisi verilen hastaların 12 ay izlendiği prospektif

bir çalışmada, hastaların tedavi sonrasında anlamlı düzeyde kilo kaybettikleri, ancak bu kilo kaybının yağ dokudan değil, yağsız vücut kitlesinden olduğu ifade edilmiştir (9). Hipotiroid hastaların LT4 tedavisi öncesi ve sonrası vücut kompozisyonlarının DEXA (dual-enerji x-ray absorbsiyometri) ile değerlendirildiği bir başka çalışmadaysa, LT4 tedavisi ile ötiroidizm sağlandığında BKİ ve yumuşak doku kitlesinin anlamlı olarak azaldığı, yağ dokunun ise arttığı rapor edilmiştir (10). Sonuç olarak bugünkü literatür bilgileri değerlendirildiğinde, hipotiroidinin gerçekten obeziteye (yağ dokusu artışına) yol açtığı konusu tartışmalıdır (11).

Epikardiyal yağ dokusu (EYD), kalbin viseral yağ dokusu olarak tanımlanabilir (12). Hipotiroidinin bölgesel olarak viseral ve epikardiyal yağ doku kitlesi üzerine olan etkileri ve bunların birbirleriyle olan ilişkilerinin değerlendirildiği bir çalışma bildiğimiz kadarıyla literatürde yoktur. Çalışmamızda, hipotiroidisi olan hastalarda tiroid hormon replasman tedavisi sonrasında vücut ağırlığı ve vücut kompozisyonundaki değişim ile hipotiroidinin vücut yağ doku dağılımı üzerindeki etkisini ve sağlıklı ötiroid kontrol grubuna göre farklı olup olmadığını incelemeyi amaçladık. Tedavi sonrasında vücut yağ dağılımı ve değişimi incelenirken bölgesel olarak viseral ve epikardiyal yağ doku miktarını ve bunların birbirleriyle olan ilişkilerini de değerlendirmeyi planladık.

Hipotiroidinin koroner ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olduğu bilinmektedir (13). Epikardiyal yağ dokusunun, proaterojenik sitokinlerin kaynağı olmasının yanında, ateroskleroz ve viseral yağ doku artışı ile ilişkilendirilen adipositokinleri de (omentin-1 gibi) salgılayabildiği, bu yolla

koroner arter hastalığının patogenezine hem vazokrin, hem de parakrin etki ile katkı sağladığı düşünülmektedir (14). Omentin-1, subkutan adipöz dokudan ziyade viseral adipöz dokuya özgü olan, viseral ve epikardiyal yağ dokudan salgılandığı bilinen bir moleküldür. Omentin-1'in endotel disfonksiyonundan ve kardiyovasküler hastalıklardan koruyucu yönde etkisi olan bir adipositokin olduğu düşünülmektedir (15, 16). Subklinik aterosklerozun önemli bir göstergesi olan karotid intima media kalınlığı (KİMK) ile epikardiyal yağ doku kalınlığı (EYDK) arasında ilişki olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (17, 18). Yine koroner kalp hastalığı varlığı ve yaygınlığı ile EYDK arasında da anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (19, 20). Iacobellis ve ark. EYDK'nın obeziteden bağımsız olarak koroner arter hastalığı (KAH) ile ilişkili olduğunu ifade etmişlerdir (21). Hipotiroid hastalarda erken ateroskleroz ve KAH riskindeki artışda rol alan patogenetik mekanizmalardan biri de epikardiyal yağ dokusunundaki artış olabilir. Yapılan çalışmalarda EYDK'nın hem subklinik hem de aşikar hipotiroidili hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış olduğunu ifade eden çalışmalar (22, 23) mevcuttur, fakat literatürde hipotiroidide EYDK'nın tedavi sonrası değişiminin incelendiği bir çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca hipotiroidizmde viseral ve epikardiyal yağ doku kaynaklı olduğu gösterilmiş bir adipositokin olan omentin-1 düzeyinin incelendiği bir çalışmaya da ulaşılamamıştır. Biz de çalışmamızda, hipotiroidisi olan hastalarda, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırarak omentin-1 düzeyini, tiroid hormon replasman tedavi sonrası ötiroidi sağlandıktan sonraki değişimini ve viseral ve epikardiyal yağ doku miktarı ile ilişkisini değerlendirmeyi planladık.

Epikardiyal yağ dokusu hem miyokard için gerekli olan enerji temininde, hem de miyokardın fazla FFA'ya maruz kalmasını önlemede tampon görevi üstlenmiştir (12). İnsanda epikardiyal yağ dokusu, yağ asidi bağlayıcı protein-4 (FABP-4) eksprese eder (24). Bu bağlayıcı proteinin epikardiyal yağ dokusundan miyokarda FFA'ları taşıdığı düşünülmektedir, ancak bu henüz gösterilememiştir (25). Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP) ise kalp kası hücresi sitoplazmasındaki yağ asitlerinin taşınmasında görevli düşük molekül ağırlıklı (14.5 kDa) hücre içi bir molekül olup kalp kası hasarının hızlı bir belirtecidir (26). Miyokardial iskemi için sensitif ve spesifik bir belirteçtir (27). Pulmoner emboli, obstrüktif uyku apnesi, kronik kalp yetmezliği gibi durumlarda H-FABP düzeyinin kötü klinik gidişin bir göstergesi olabileceği ifade edilmektedir (28). Literatürde hipotiroidizmde H-FABP düzeyinin değerlendirildiği ve EYDK ile ilişkisinin incelendiği bir çalışmaya ulaşılamamıştır. Biz de çalışmamızda hipotiroidisi olan hastalarda H-FABP düzeyinin hem tedavi sonrası değişimini, hem de viseral ve epikardiyal yağ doku miktarı ile ilişkisini değerlendirmeyi planladık.

Sonuç olarak çalışmamızda, aşikar hipotiroidide vücut ağırlığı, vücut yağ doku dağılımı, vücut kompozisyonu, viseral ve epikardiyal yağ doku ile omentin-1, H-FABP düzeyi ve aterosklerotik belirteçlerin (KİMK, FMD ve diğer biyokimyasal belirteçler) düzeylerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılarak incelenmesi ve bu parametrelerin tiroid hormon replasman tedavisi ile gösterdiği değişimin araştırılması amaçlanmıştır. Aynı zamanda, belirtilen bu parametrelerin birbirleri ile olan ilişkilerinin de araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla, bilinen

başka bir hastalığı olmayan yeni tanı konmuş aşikar hipotiroidili hastalarda tedavi öncesi ve tiroid hormon replasman tedavisinin 6. ayında ötiroidi sağlandıktan sonra antropometrik ölçümler, DEXA ile vücut kompozisyonu değerlendirmesi, transtorasik ekokardiyografi (EKO) ile EYDK ölçümleri yapıldı. Ayrıca hipotiroid hasta grubunda tedavi öncesi, tiroid hormon tedavisi sonrası ötiroidken ve sağlıklı kontrol grubunda omentin-1, H-FABP düzeyleri, lipid parametreleri, erken ateroskleroz ve endotel disfonksiyonunun göstergeleri olan homosistein, yüksek duyarlıklı c-reaktif protein (hsCRP) ve KİMK ile akım aracılı dilatasyondaki (FMD) düzeyleri araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik tiroidite bağlı gelişen hipotiroidizmin genel özellikleri

Hipotiroidi, tiroid bezinde hormon yapımının azalması ve periferal dokuların ihtiyacını karşılayacak ölçüde tiroid hormonlarını üretememesi durumudur. Hipotiroidizmin %95'den fazlasının nedeni primer hipotiroididir. Primer hipotiroidi, serum TSH düzeyi yüksekliği ve serum serbest tiroksin (sT4) düzeyi düşüklüğü ile karakterizedir ve bu tabloya aşikar (belirgin) primer hipotiroidi de denilmektedir (29, 30).

Artmış TSH düzeyi, normal TSH referans aralığının üst sınırından daha yüksek değerler olarak tanımlanmaktadır ve bu çoğu laboratuvarda 4-5 μIU/ml düzeyindedir. Son zamanlarda normal serum TSH düzeyinin üst sınırı konusunda tartışmalar olmaktadır. Bazı yazarlar tiroid hastalığı olmayan sağlıklı kişilerde TSH için üst sınırı 2.5-3 μIU/ml kabul edilmesini önerirken, bazı yazarlar TSH düzeyinin anti-tiroid antikorlarından bağımsız olarak yaşa bağlı artma eğiliminde olabileceğini ifade etmektedirler (31).

Toplum çalışmalarında aşikar hipotiroidi prevalansı %0,1 ile 2 arasında değişmektedir (32). Hipotiroidizm, kadınlarda erkeklerden 5-8 kat daha fazla görülmektedir (33). Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan ulusal sağlık ve beslenme inceleme taramasında (NHANES III) bilinen bir tiroid hastalığı veya tiroid hastalığı aile öyküsü olmayan 13.344 kişi taranmış ve %4.6 oranında hipotiroidizm (%0.3 aşikar hipotiroidi), %11 oranında serum tiroid peroksidaz antikoru (Anti-TPO) pozitifliği saptanmıştır (34).

Dünyada iyot yeterli bölgelerde primer hipotiroidinin en sık nedeni kronik otoimmün (Hashimato) tiroidittir. Tiroid dokusunun hücresel ve antikor ilişkili hasarı ile karakterizedir. Guatröz ve atrofik olmak üzere 2 formu vardır (35). Sitotoksik T hücreleri tirositlere direkt hasar verebilir. Bunun yanı sıra, kronik otoimmün tiroiditli hastaların %90'ının serumlarında tiroglobuline karşı (Anti-Tg), tiroid peroksidaza (tiroid mikrozomal antijeni) karşı (Anti-TPO) veya tiroid sodyum/iyot taşıyıcısına karşı antikorlar yüksek düzeylerde bulunabilir (36). Tablo 1'de anti tiroid antikorlarının toplumdaki yaklaşık prevalansı verilmiştir.

Tablo 1. Anti tiroid antikorların tahmini prevalansı (36)

Grup	TSH reseptör antikoru (%)	Anti-Tg antikoru (%)	Anti-TPO antikoru (%)
Genel populasyon	0	5-20	8-27
Graves hastalığı	80-95	50-70	50-80
Otoimmün tiroidit	10-20	80-90	90-100

Klinik bulgular hastanın yaşı, hastalığın süresi ve tiroid hormon düzeylerine göre değişkenlik gösterebilmektedir. Erişkinlerde hipotiroidide görülen belirti ve bulgular ve olası etki mekanizmaları Tablo 2'de gösterilmiştir. Hipotiroidinin tedavisi standart olarak sentetik tiroksin hormon replasman tedavisidir. Tiroksin hormon gereksinimi hastalığın şiddetine, hastaların yağsız vücut kitleleri ve toplam vücut ağırlıklarına göre değişkenlik gösterir ve genellikle 1.6 mcg/kg/gün (50-200 mcg/gün) dozunda replasman verilir (29).

Tablo 2. Erişkinde hipotiroidizmde görülebilen belirti ve bulgular (29)

Mekanizma	Belirtiler	Bulgular
Metabolik süreçlerin yavaşlaması	Yorgunluk ve halsizlik Soğuk intoleransı Eforla nefes darlığı Kilo alımı Bilişsel işlevlerde bozulma Kabızlık	Hareket ve konuşmada yavaşlama Tendon reflekslerinde gecikme Bradikardi Karotenemi
Matriks maddelerin birikimi	Kuru cilt Ses kısıklığı Ödem	Kaba cilt Yüzde kabarıklaşma ve kaş kaybı Periorbital ödem Dilde büyüme
Diğer	Azalmış işitme Kas ağrısı ve parestezi Depresyon Menoraji Artralji	Diyastolik hipertansiyon Plevral ve perikardiyal effüzyon Asit Galaktore

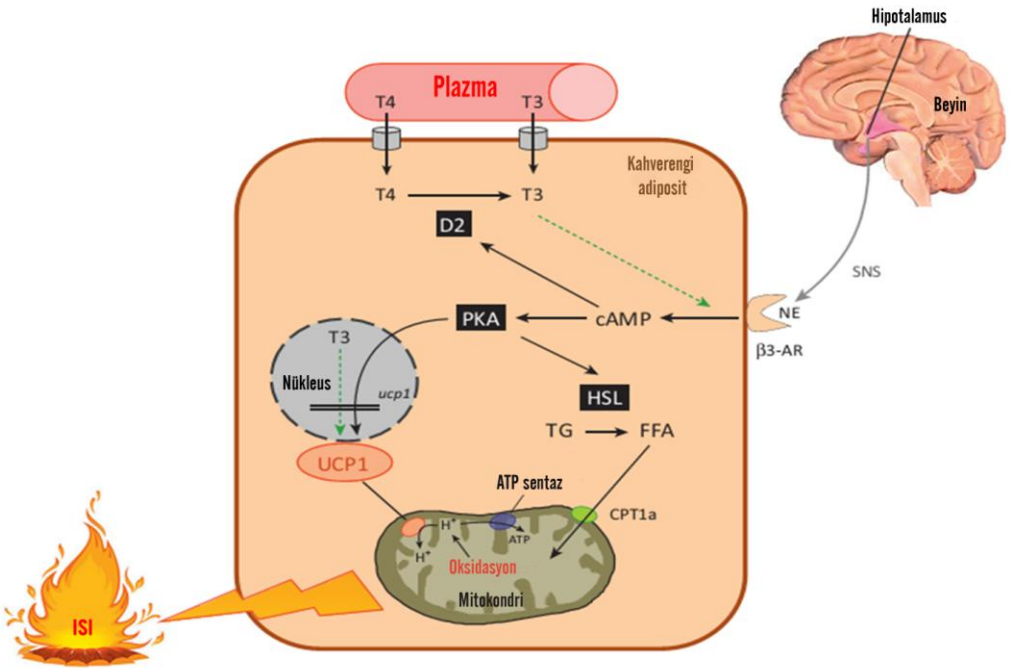
2.2. Hipotiroidizmin Metabolizma Üzerine Etkileri

2.2.1. Bazal metabolizma üzerine etkisi

Tiroid bezi esas olarak düşük biyolojik aktivitesi olan tiroksin (3, 3', 5, 5'-tetraiyodotironin veya T4) hormonunu üretir. Hücre içi düzeyde tip 1 deiyodinaz (D1) ve tip 2 deiyodinaz (D2) enzimleri ile dış halkadaki iyot uzaklaştırılarak tiroid hormon reseptörüne T4'den 100 kat daha kuvvetli bağlanan 3, 3', 5 tri-iyodotironin (T3) elde edilir (30).

Klasik olarak tiroid hormonlarının enerji homeostazındaki etkisinin periferal dokular üzerinden olduğu bilinmektedir. Bu etki karaciğer, beyaz ve kahverengi yağ dokusu, kalp ve iskelet kası gibi metabolik olarak aktif olan dokular üzerinden olmaktadır. Kahverengi yağ dokusu, erişkinde paravertebral ve

perirenal dağılım gösterir ve enerji harcanmasının %20'sinden sorumludur. Tiroid hormonları kahverengi yağ dokusunda hem norepinefrinin (NE) lipolizisi uyarıcı etkisini indükleyerek, hem de UCP (uncoupling protein, çözücü protein) ekspresyonunu artırarak mitokondiyal ısı üretiminde (termogenezde) artışa yol açar (Şekil 1), (37).



Şekil 1. Tiroid hormonlarının kahverengi yağ dokusunda mitokondriyal ısı üretimi üzerine etkisi (37).

SNS: Sempatik sinir sistemi, NE: Norepinefrin, β3-AR: β3 adrenoreseptör, PKA: Protein kinaz A, HSL: Hormon duyarlı lipaz, UCP1: Çözücü protein-1, D2: Tip 2 deiyodinaz.

Sempatik sinir sistemi ile gelen norepinefrin, kahverengi yağ dokusundaki β3 adrenoreseptörüne bağlanır ve cAMP düzeyini artırarak protein kinaz A ve hormon duyarlı lipazı aktive eder, lipolizisi sağlar ve trigliseridden serbest yağ asitleri açığa çıkar. Serbest yağ asitleri (FFA) açil-CoA sentetaz ile açil-CoA'ya aktive olur ve karnitin palmitoil transferaz 1a (CPT1a) aracılığı ile mitokondri

içine taşınır. Mitokondri içinde FFA'dan gelen açil CoA'ların β-oksidasyonu gerçekleşir. Bunun sonucunda mitokondriyal ısı üretimini sağlayan UCP1 sentezi artar. Çözücü proteinler, ATP (adenozin tri-fosfat) molekülü üretimini durdurarak besindeki enerjinin yalnızca ısı olarak açığa çıkmasını sağlar. UCP1 sadece kahverengi yağ dokusunda bulunan bir çözücü proteindir ve tiroid hormonları UCP1 gen ekspresyonunu artırıcı yönde etki eder. UCP2 ve UCP3 ise kas, yağ ve diğer dokularda bulunan tiroid hormonlarının metabolik ve termogenik etkileri ile ilişkileri gösterilmiş diğer çözücü proteinlerdir. Tiroid hormonları hem NE'nin bu yolaktaki etkisini artırır, hem de UCP1 gen ekspresyonunu indükleyerek çözücü proteinlerin artışına yol açar ve bu sayede mitokondriyal ısı üretimini artırmış olur (37). Çözücü protein-2 de yağ oksidasyon yolağının bir başka düzenleyici çözücü proteinidir. Hipotiroid hastaların periumblikal subkutan yağ dokularından yapılan biyopside UCP2 mRNA ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (10).

Tiroid hormonlarının termogenez (fizyolojik işlemler yoluyla ısı üretimi) üzerindeki periferal etkisinin bir başka yolağı da safra asitleri ile ilişkili olan yolaktır. Safra asitlerinin tip 2 deiyodinazı aktive ederek lokal tiroid hormonu üretimini uyardığının anlaşılması, tiroid hormonlarının post-prandial dönemde artan safra asitleri üzerinden termogeneziste etkili olduğunu ortaya koymuştur (1, 38, 39).

Son zamanlarda tiroid hormonlarının enerji homeostazındaki etkisinin sadece periferal dokular üzerinden değil santral yolla hipotalamusdaki nukleuslar (arkuat, paraventriküler ve ventromedial) üzerinden de olduğu anlaşılmıştır. Hipotiroidizmde hem periferal dokular üzerindeki termogenik etkinin azalması,

hem de santral yolla hipotalamik nükleuslar üzerindeki etki nedeni ile bazal metabolik hızın azaldığı düşünülmektedir. Azalmış termogenez klinik olarak hastalarda soğuk intoleransına yol açar ve enerji depolanmasında artışa katkı sağlar (37).

2.2.2. Protein metabolizması üzerine etkisi

Hipotiroidizmin protein metabolizması üzerindeki etkisi karmaşıktır. Genel olarak proteinlerin sentezi ve degredasyonu azalır, fakat hipotiroid hastalar pozitif bir nitrojen dengesindedirler. Miksödemde toplam değiştirilebilir albumin havuzu artmıştır (40). Albumin daha geniş bir hacme dağılır ve bu kapiller duvardan permeabilite artışına yol açar. Glikozaminoglikanların sentezi artar (41, 42). Hipotiroid hastalarda tedavi sonrası ekstraselüler proteinlerin mobilizasyonu olur ve geçici bir negatif nitrojen dengesi ortaya çıkar (41, 43). Geç fazda üriner potasyum, fosfor ve nitrojen atılımında artış olur. Bu durumun hücresel proteinlerin de metabolize olduğunu düşündürdüğü ifade edilmektedir (44).

2.2.3. Karbonhidrat metabolizması üzerine etkisi

Hipotiroidide glukozun intestinal emilimi normale göre daha yavaş olur. Açlık plazma glukozu ve açlık insülin düzeylerinin kontrollerle kıyaslandığı çalışmalarda çoğunlukla normal saptanmıştır (45, 46). Ancak hafif glukoz düşüklüğünün ve hafif insülin yüksekliğinin olabileceğini ifade eden çalışmalar da vardır (47, 48, 49).

İnsülin direncini ölçmek için kullanılan HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) indeksi açlık durumundaki (özellikle karaciğer düzeyinde) insülin direncini yansıtır. Matsuda indeksi ise oral glukoz tolerans testi sırasında bakılan insülin ve plazma glukoz düzeyleri kullanılarak hesaplanır ve periferal dokulardaki insülin duyarlılığı hakkında fikir verdiği ifade edilmektedir (50). Hipotiroid hastalarda HOMA-IR indeksi ötiroid kontroller ile karşılaştırıldığında bazı çalışmalarda normal bulunmuş (45, 46, 51), bazılarında ise artmış bulunmuştur (49, 52). Matsuda indeksinin ise hipotiroidide azaldığı ve serum sT4 düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiği raporlanmıştır (46, 49). Bu çalışmalar hipotiroidide bazı hastalarda açlıkta insülin direncinin olduğunu ancak, daha sık olarak post-prandial insülin duyarlılığında azalma geliştiğini düşündürmektedir. Hipotiroid hastaların monositlerinin plazma membranlarında GLUT-4'lerin (Glukoz taşıyıcısı-4) translokasyonlarının bozulması sonucunda plazma membranından insülin aracılı glukoz geçişinin azaldığı gösterilmiştir (49). Postprandial dönemde hipotiroid hastaların kas ve yağ dokularında glukoz alımının ötiroidlere göre azaldığı raporlanmıştır (46). Öglisemik hiperinsülinemik klemp testi çalışmalarında hipotiroid hastalarda ötiroidi sağlandığında insülin duyarlılığında düzelme olduğu rapor edilmiştir (53).

2.2.4. Lipid metabolizması üzerine etkisi

Hipotiroidide lipoliz ve yağ asitlerinin biyosentezi azalır. Total kolesterol artar ve bu artıştan esas olarak LDL-K'deki (düşük dansiteli lipoprotein kolesterol) artış sorumludur. Karaciğerde LDL-K klirensi için gerekli olan hepatik

LDL-K reseptörlerinin T3 bağımlı gen ekspresyonlarının azalması sonucu LDL-K'nın yükseldiği ifade edilmektedir (54). Ayrıca hipotiroidide LDL-K okside olabilirliği de artmıştır (55).

Hipotiroidide HDL3'ün değişmeyip HDL2'nin artması CETP (kolesterol ester transfer protein) ve HDL2'nin HDL3'e dönüşümünü sağlayan hepatik lipazın azalmış aktivitesine bağlıdır (56, 57).

Apolipoprotein B ve AI artar fakat apolipoprotein AII değişmez. Bazı hastalarda hafif artmış olan trigliserid düzeyinden adipöz dokudaki lipoprotein lipaz aktivitesinin azalması ve dolayısıyla trigliserid klirensinin azalması sorumludur (57). Yapılan bir oral lipid tolerans testi çalışmasında hipotiroid hastalarda kontrol grubuna göre daha fazla post-prandial lipemi (trigliseridde %80'den fazla artış olması şeklinde tanımlanır) gözlenmiştir (58). Hipotiroidide serbest yağ asiti konsantrasyonu normal olduğu ifade edilmektedir, ancak arttığı ve azaldığını da ifade eden raporlar bulunmaktadır (59, 60). Hipotiroidide lipoprotein (a) düzeylerinin bazı çalışmalarda arttığı ve tedavi ile düştüğü, bazı çalışmalarda ise değişmediği ifade edilmektedir (61-67).

Kısa süreli aşikar hipotiroidizmi olan hastalar ile yapılan bir çalışmada total kolesterol ve LDL-K'nın arttığı fakat daha aterojenik olan küçük LDL partiküllerinin değişmediği, yine trigliserid düzeyinin sınırda arttığı fakat daha aterojenik olan büyük VLDL partiküllerinin değişmediği gösterilmiştir. Bu çalışmada hipotiroidizmde total kolesterol ve LDL artmasına rağmen daha az aterojenik olan büyük LDL, küçük VLDL ve büyük HDL partiküllerine doğru bir kayma saptanmıştır (68).

2.3. Hipotiroidinin renal fonksiyonlar, su ve elektrolitler üzerine etkisi

Hipotiroidizmde azalmış kardiak output ve kan volümüne bağlı olarak renal kan akımı azalır. Glomerüler filtrasyon hızı ve efektif renal plazma akımı azalır. Serum kreatinin ve serum sistatin-C düzeyi %10-20 oranında artar ve LT4 tedavisi sonrası normale döner (69). Hipotiroidide esas olarak total vücut sodyumu artar. Bu fazla sodyumun ekstraselüler mukopolisakkaritlere bağlandığı düşünülmektedir. Hipotiroidide serbest su klirensi ise azalır. Bazı çalışmalarda serum vazopressin (AVP) düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Bazı hipotiroidi hastalarında AVP'nin uygunsuz salınımı dilüsyonel bir sodyum düşüklüğüne meyil yaratabilir (70).

Hipotiroidide azalmış renal kan akımına bağlı olarak hipotiroid erkek ve postmenapozal kadınlarda serum ürik asit düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (71). Bazı hastalarda hafif hipokalsemi olabilir. Total magnezyum düzeylerinin artabildiği, ancak bağlı fraksiyonu ve üriner atılımının azaldığı, serum potasyum düzeylerinin ise değişmediği ifade edilmektedir (72).

Sonuç olarak hipotiroidide renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı azalır, böbreğin idrarı dilüe etme yeteneği azalır ve serum kreatininde artış ve derin hipotiroidisi olan vakalarda hiponatremi görülebilir (73).

2.4. Hipotiroidinin kardiyovasküler sistem üzerine etkisi

Hipotiroidizmde doku düzeyinde termogenez %5-8 oranında azalır. Vasküler düz kas hücrelerinde T3'ün direkt etkisi ile periferal arteriolar direnç artar. Kalbin son yükü ve diyastolik kan basıncı artar. Miyokardial kontraktilite,

kardiak kronotropi ve inotropi azalır ve kardiak outputun 4.5 litre/dakika'nın altına düşmesine yol açar (Tablo 3) (74). Ötiroid durumun sağlanması periferal vasküler direnci ve diyastolik kan basıncını normalize eder (75).

Tablo 3. Hipotiroidizmde görülen kardiyovasküler değişiklikler (74)

Patofizyoloji	Azalmış miyokardial kontraktilite Azalmış kardiak output Artmış kapiller permeabilite Artmış periferal vasküler direnç
Belirtiler	Nefes darlığı Azalmış egzersiz toleransı Angina
Bulgular	Nabız hızının azalması Diyastolik hipertansiyon Kardiyomegali Perikardiyal effüzyon Periferal gode bırakmayan ödem EKG'de voltaj düşüklüğü Non-spesifik ST-T değişiklikleri

Azalmış kardiak outputa bağlı olarak hem miyokardial, hem de periferal dokuların kan akımı azalmıştır. Miyokard kan akımının azalmasına rağmen iskemik belirtilerin sık olmamasının nedeni eş zamanlı olarak miyokardial oksijen tüketiminin de azalmış olmasından dolayıdır. Hipotiroidide miyokardial liflerdeki miksödematöz değişikliklere bağlı olarak kardiak kontraktilitede azalma olur. Mevcut işi yapabilmek için miyokard kas liflerinde kompansatuvar uzama sonucunda hem sağ hem de sol kalp boşluklarında genişleme (kardiyomegali) olur. Tedavi sonrası düzelme yavaş ve progresif şekilde 3 hafta ile 10 ay sürecinde gerçekleşir. Düzelmeden interstisyel sıvının azalması da sorumludur (74, 75).

Hipotiroididekі kalp gölgesindeki genişlemeden sorumlu bir diğer faktör de gelişen perikardiyal effüzyondur, ancak genelde hafif düzeydedir ve kardiak hemodinamiyi pek etkilemez. Hipotiroidide perikardiyal effüzyonun yanında plevral ve peritoneal effüzyonlar da olur (76).

2.5. Ateroskleroz, aterosklerotik belirteçler ve hipotiroidinin bunlar üzerine etkisi

2.5.1. Ateroskleroz, aterosklerotik belirteçler

Ateroskleroz koroner, serebral ve periferal arter duvarlarında hastalığa yol açan kronik patolojik bir süreçtir. Endotel disfonksiyonu, dislipidemi, inflamasyon, immünolojik faktörler ve sigara gibi birçok faktör ateroskleroz patogenezinde yer almaktadır (77).

Endotel, kan akımı ile diğer dokular arasında aktif biyolojik bir yüzeydir. Arterlerde devamlılık gösteren endotel sayesinde, kan akımı ile potansiyel trombojenik subendotelyal dokular arasında tromborezistan bir tabaka oluşmaktadır. Endotel aynı zamanda vasküler tonusu, düz kas proliferasyonunu, hemostazı ve inflamasyonu düzenleyici role sahiptir. Endotel, normal şartlarda nitrik oksit (NO) üreterek arteryel vazodilatör etki sağlar. Endotelin vazodilatör disfonksiyonu, aterosklerozun başlamasında önemli bir role sahiptir. Nitrik oksit, L-arginin'den endotelyal NO sentetaz (eNOS) enzimi aracılığı ile oluşturulur (78). Nitrik oksitin düz kas hücrelerine geçmesi ile guanilat siklaz aktive olur ve sonuçta cGMP aracılı vazodilatasyon yanıtı gerçekleşir. Normal şartlarda damar duvarı gerilimi (sheer stress) eNOS'un esas aktivatörüdür. Entotelyal NO sentetaz

aynı zamanda serotonin, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), adenozin ve bradikinin tarafından da aktive edilmektedir. Endotel NO'nun yanısıra salgıladığı hiperpolarize edici faktör (EDHF) aracılığı ile de vasküler tonusun düzenlenmesinde rol oynar (79). Siklooksijenaz sisteminin bir ürünü olan prostosiklin de hem NO'dan bağımsız olarak endotelden salınıp vasküler tonusun regülasyonunda rol alır, hem de platelet agregasyonu inhibe eder (80). Endotelden vasodilatör moleküllerin yanısıra vazokonstriktör etkiye sahip endotelin ve prostanoidler gibi moleküller de salgılanmaktadır (81).

Hasara uğrayan endotel mevcut devamlılığını, seçici geçirgenliğini ve anti-trombotik yapısını kaybeder. Aktive olmuş endotel hücrelerinden ICAM-1 (hücreler arası adezyon molekülü-1) ve VCAM-1 (vasküler hücre adezyon molekülü-1) gibi adezyon molekülleri, IL-1 (interlökin-1) ve TNF-α (Tümör nekroze edici factör alfa) gibi sitokinler, MCP-1 (monosit kemoatraktan protein-1) ve IL-8 (interlökin-8) gibi kemokinler ve PDGF (platelet kaynaklı büyüme faktörü) ve FGF (fibroblast büyüme faktörü) gibi büyüme faktörleri salınır. Salınan adezyon molekülleri ile hasarlı endotel alanına monosit ve T-lenfositler gibi hücreler çağrılır. Endotel alanına çağrılan hücrelerin diapedez yoluyla transendotelyal göçü gerçekleşir. İntimal bölgeye geçen monositler, makrofaj adını alırlar. Makrofajlar okside olmuş LDL-K partiküllerini internalize ederek köpük hücrelerine dönüşürler. Köpük hücreleri, lenfositler ve lipidlerden oluşan yağlı çizgilenme aterosklerozun ilk lezyonudur (82, 83).

Ateroskleroz multifaktöriyel bir süreçtir. Kardiyovasküler hastalık ve ateroskleroz gelişimi için iyi bilinen risk faktörleri ileri yaş, erkek cinsiyet,

hipertansiyon, diabetes mellitus, aterojenik lipid profili, hiperlipidemi, sigara ve ailede genç yaşta aterosklerotik kalp damar hastalığı bulunmasıdır. Klasik risk faktörlerinin yanında birçok yeni risk faktörü daha tanımlanmıştır. Bunlar arasında serum lipoprotein (a), homosistein, hsCRP, inflamatuvar belirteçler, trombojenik hemostatik faktörler (fibrinojen, faktör VII ve VIII, plazminojen aktivatör inhibitör-1 gibi), trigliserid ve trigliseridden zengin lipoprotein artıkları ve bozulmuş açlık glukozu yer almaktadır (84).

C-reaktif protein, 120 kDa ağırlığında, non-kovalen bağlı, beş özdeş alt birimden oluşan pentaksin ailesine ait olan tipik bir akut faz proteinidir. İnflamasyonla beraber serum düzeyi hızla artmaktadır. Sensitivitesi yüksek olmakla beraber spesifitesi düşüktür. İnflamatuar kaskadın bir parçası olan CRP endotel üzerinde adezyon moleküllerini aktive etmekte, endotelyal NO salınımını azaltmakta, komplemanı aktive ederek fagositozu artırmakta ve IL-6, IL-1 ve TNF-α salınımına neden olmaktadır. Bunun yanısıra IL-1 reseptör antagonizması ve IL-10 ve IFN-γ (interferon gama) salınımında artış gibi anti-inflamatuar aktivitesi de tanımlanmıştır (85).

C-reaktif protein düzeyinin geniş bir referans aralığı olması nedeniyle, daha duyarlı ölçüm yapabilecek hsCRP ölçümleri geliştirilmiştir. Yüksek CRP ve hsCRP düzeylerine sahip bireylerde kardiyovasküler riskin arttığına dair birçok çalışma vardır (86, 87).

Homosistein, metioninin sisteine dönüşümü sırasında oluşan ara bir aminoasittir. Homosisteinin primer olarak aterojenik ve protrombotik özellikleri vardır. Homosistein MCP-1 ve IL-8 ekspresyonunu artırarak lökositleri uyarır

(88). Homosisteinin tiyolakton metaboliti LDL-K ile birleşip arter intimasındaki vasküler makrofajlarda birikip köpüksü hücrelerin oluşumuna katkı sağlar (89). Vasküler düz kas proliferasyonunu ve kollojen üretimini artırır (90). Kan viskositesini artırarak, fibrinopeptid ve protrombin fragmanlarını artırarak, faktör VIIa ve V'I aktive ederek, protein C'yi aktive ederek ve endotelyal anti-trombotik aktiviteyi azaltarak protrombotik bir zemin hazırlar. Oksidatif stresi artırır, pro-agregan etki ile endotelde platelet birikimine yol açar (91).

Endotel hücrelerinin yüksek homosistein düzeylerine uzun süre maruziyeti sonucunda eNOS'un endojen inhibitörü asimetrik dimetil arjinini (ADMA) parçalayan enzim olan *dimetil arjinin dimetil aminohidrolaz* aktivitesi azalır ve böylece NO üretimi azalmış ve endotel bağımlı vazodilatasyon mekanizması bozulmuş olur (92).

Anormal lipid metabolizması, ateroskleroz için bilinen bir risk faktörüdür. LDL-K partikülleri kolesterol, trigliserid, fosfolipid içerir. Ayrıca tüm LDL-K partiküllerinin apolipoprotein B-100 (Apo B-100) içerdiği ve %10-20'sinin apolipoprotein C-III (Apo CIII) içerdiği bilinmektedir. Apo B-100 ile LDL arasında direkt bir ilişki vardır. Plazmada Apo B-100 içeren lipoproteinlerin artışı diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak ateroskleroz gelişim riskini artırır. Küçük LDL-K partikülleri büyük LDL-K partiküllerine göre endotelyal bariyerden 1.7 kat daha kolay geçer ve intimal ekstraselüler matriks proteoglikanlarına daha kolay bağlanır (93).

Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), makrofajlardan kolesterol çıkışını (efflux) sağlayarak, anti oksidan etki göstererek, anti-trombosit etki sağlayarak ve

kan viskositesini düşürerek anti-aterojenik etki sağlar. HDL-K, arter makrofajlarındaki kolesterolü apolipoprotein AI (Apo AI) sayesinde azaltır. HDL-K'nın LDL oksidasyonunu azaltıcı etkisi ise paraoksanaz-1 (PON1) enzimini aktive ederek yapar ki, PON-1'in LDL-K oksidasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (94, 95). HDL-K ve Apo AI aynı zamanda eritrosit membran stabilizasyonu sağlayarak kalsiyum ilişkili prokoagulan etkiyi inhibe eder. Endotelyal NOS üretimini artırır ve hücresel adezyon moleküllerinin ekspresyonunu inhibe eder (96, 97).

2.5.2. Hipotiroidinin ateroskeroz üzerine etkisi

Hipotiroidizmde çeşitli patogenetik yollarla aterosklerozun arttığı ifade edilmektedir (98). Hipotiroidide total kolesterol ve özellikle LDL-K artışı olur. Hipotiroidizmde plazma homosistein düzeylerinin arttığı ve tedavi sonrası normale döndüğü gösterilmiştir (99, 100). Hem subklinik hem de aşikar hipotiroidide tiroid hormon replasman tedavisi sonrası non-HDL kolesterol düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (101). Hollanda'da yapılan bir toplum çalışmasında subklinik hipotiroidinin ateroskleroz ve miyokard enfarktüsü için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (102).

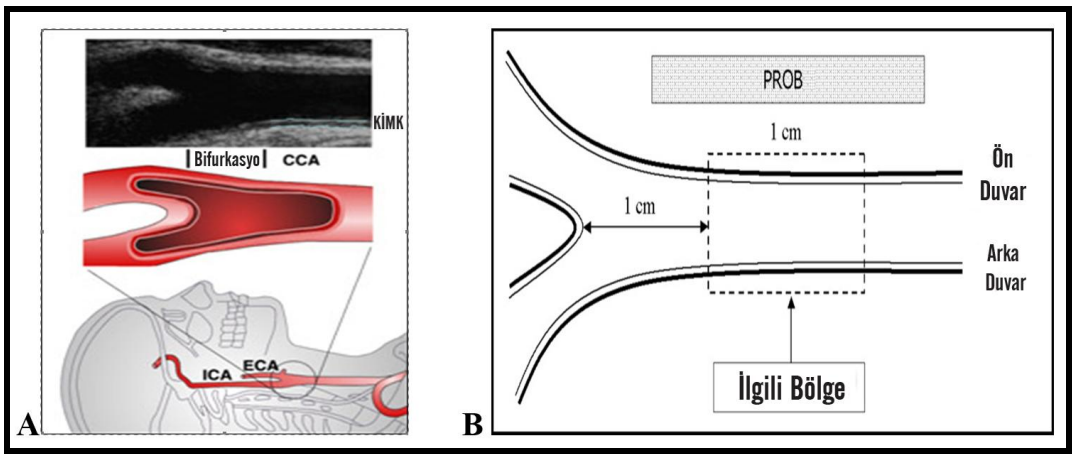
Sonuç olarak, hipotiroidide ateroskleroz artmaktadır. Bugünkü bilgiler ışığında, burada etkili olan faktörler LDL-K artışı, artmış homosistein düzeyleri, diyastolik hipertansiyon, hiperkoagulasyona eğilim ve bazı çalışmalarda ifade edilen artmış insülin direnci olarak sayılabilir (49, 52, 98). Ancak, hipotiroidinin

ateroskleroz ve koroner arter hastalığına yol açmasında etkili bilinmeyen başka patogenetik yolaklar da olabilir.

2.6. Karotid intima media kalınlığı, akm aracılı dilatasyon ve hipotiroidinin etkisi

Karotid arter intima media kalınlığı (KİMK) ölçümü, erken aterosklerozu göstermede günlük pratikte kullanılabilecek non-invazif bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Karotid arter, yüzeyel yerleşimi nedeniyle ultrasonografi ile rahatlıkla izlenebilen bir vasküler yapıdır. İntima, media ve adventisya olmak üzere içten dışa doğru 3 tabakası vardır. İntima tek sıra endotel hücrelerinden oluşur. İntima ile media arasında internal elastik lamina yer alır. Media tabakası longitudinal düz kas hücreleri ve bunları saran konnektif (bağ) dokudan oluşur ve damarın elastisitesini sağlayan elastik lameller içerir. Erken ateroskleroz patogenezinde arter duvarının intima-media kompleksinin esas rol oynadığının anlaşılmasından sonra KİMK'nın ölçülmesinin aterosklerozu erken dönemde göstermede faydalı olacağı düşünülmüş ve bu konuda son 30 yılda çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda KİMK'nın ateroskleroz ile ilişkisi gösterilmiştir (103-107). Bu çalışmalar ışığında, aterosklerozu ve ileride yaşanabilecek kardiyovasküler hastalıkları öngörmede geleneksel risk faktörlerine ek olarak karotid plak varlığı ve KİMK ölçümünün de eklenmesinin günlük pratikte de faydalı olacağı düşünülmüştür (108).

Ölçümünün daha kolay olması nedeniyle KİMK değerlendirmesinde karotid arterin tüm segmentleri yerine common (ortak) karotid arter (CCA) üzerinde ölçüm yapılması önerilmektedir. Internal karotid arter (ICA) ve eksternal karotid arter (ECA) ayrımının (karotid bifurkasyo) 1 cm distalinden, mümkünse elektrokardiyografi (EKG) eşliğinde ve R dalgaları (KİMK kalp atımları sırasında %5-10 değişebilir ve R dalgası KİMK'nın en fazla olduğu diyastol sonu zamana denk gelir) ile eş zamanlı ölçülmesi standardizasyon sağlamada önemlidir (Şekil 2), (108, 109).



Şekil 2. A ve B: Karotid intima media kalınlığının ortak karotid arter üzerindeki ölçüm yeri (108).

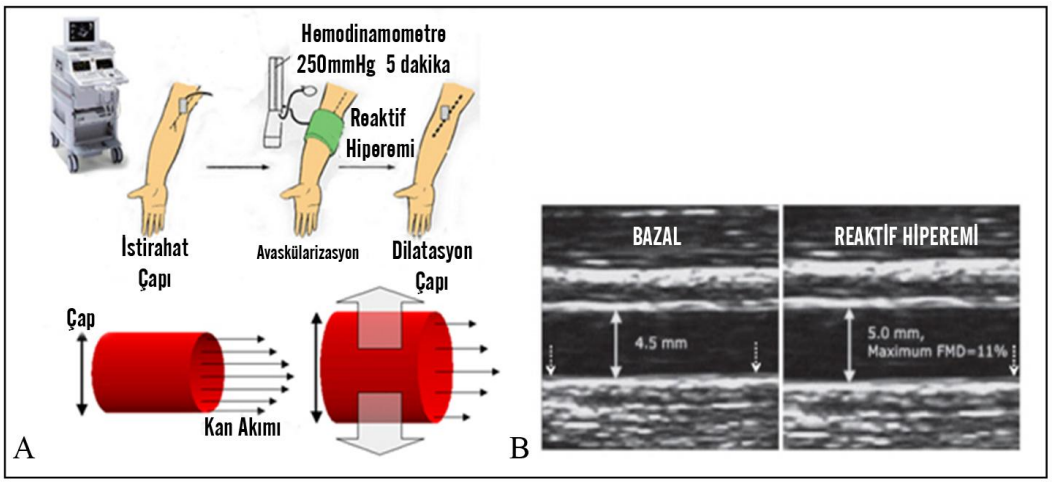
CCA: Common (ortak) karotid arter, ICA: Internal karotid arter ECA: Eksternal karotid arter

İngiltere'de 453 katılımcı ile yapılan gözlemsel bir çalışmada sağlıklı erişkinlerde KİMK'ları, 35-39 yaş grubunda 0.83 mm, 60 yaş üzerinde ise 1.05 mm olarak ölçülmüştür (110). Türkiye'de 2298 katılımcı ile yapılan bir gözlemsel kohort çalışmasında sağlıklı Türk erişkinlerinde KİMK erkeklerde 0.458 ± 0.116

mm ve kadınlarda 0.47 ± 0.104 mm olduğu saptanmış ve her dekadda anlamlı olarak artış gösterdiği rapor edilmiştir (111).

Hipotiroidide KİMK'nın arttığı ve tedavi sonrasında düzeldiğini gösteren çalışmalar vardır (112-114). Ancak subklinik hipotiroidide KİMK ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur (115). Chiche ve ark. (116) geniş bir hasta grubu ile yaptıkları bir çalışmada ise hipotiroidinin karotid arter aterosklerozunda diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız bir risk faktörü olmadığı ifade edilmiştir.

Akım aracılı dilatasyon (FMD, flow mediated dilatation), arterlerin artmış kan akımına maruz kaldığında damar duvarı stresine (sheer stres) cevap olarak genişleme yanıtını değerlendiren non-invazif bir yöntemdir. Damar lümeninde kan akımı arttığında normal damarlar genişleyerek (akım aracılı dilatasyon, flow mediated dilatasyon) cevap vermektedir. Azalmış FMD yanıtı endotel disfonksiyonunu gösterir. Reaktif hiperemi, geçici olarak periferal arterlerde kan akımının artırılarak damar duvarında stres oluşturulmasıdır. Kafın kolda 5 dakika boyunca 250 mmHg basınçta tutulup sonra basıncın düşürülmesi sonucu reaktif hiperemi oluşturulur. Basıncın indirilmesi ile 60 saniyede maksimum reaktif hiperemi çapı (damar lümeninin maksimum dilatasyon çapı) oluşur. FMD, bu ölçülen lümen çapının istirahatteki bazal lümen çapına göre değişim yüzdesi olarak ifade edilir. Sağlıklı insanlarda FMD yüzde değişimi %7-10 arasında bildirilmiştir (Şekil 3), (117-120).

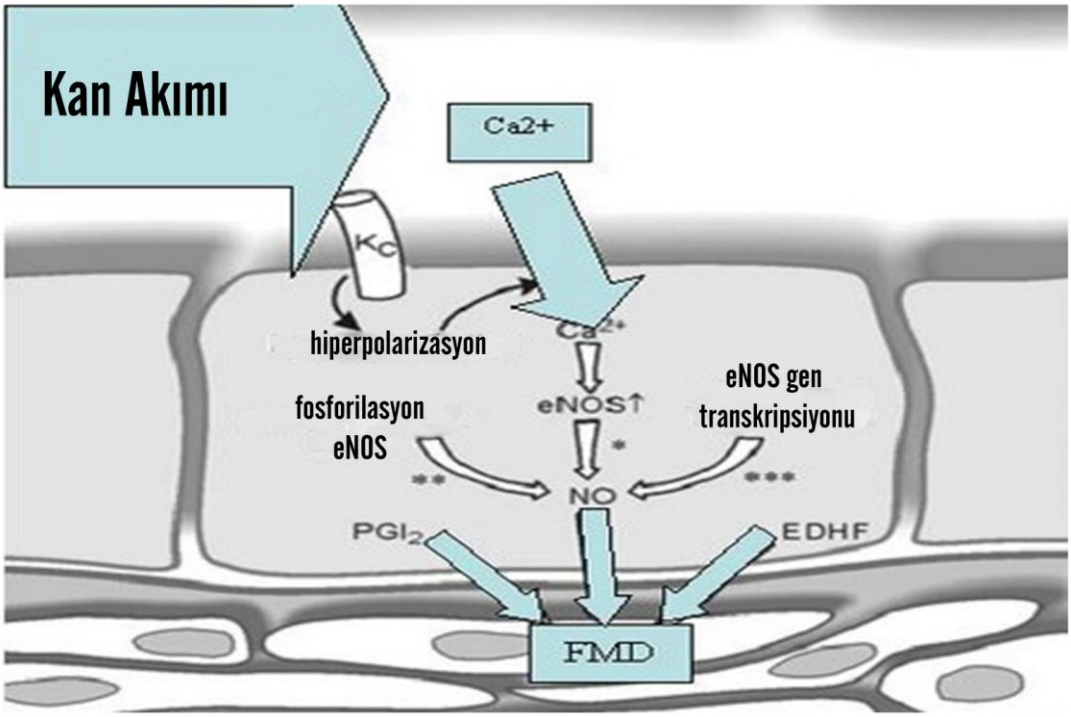


Şekil 3. Brakial arterde akım aracılı dilatasyon ölçümü (117).

A: FMD ölçüm tekniği B: Reaktif hiperemi öncesi ve sonrası brakial arter ultrosonografisi.

$$\%FMD = \frac{\text{(Maksimum dilatasyon çapı – Bazal istirahat çapı)}}{\text{Bazal istirahat çapı}} \times 100$$

Damar duvarı stresi (sheer stres) esas olarak kan akımının damarın uzun aksına uyguladığı dikey basınç kuvvetidir. Endotel mekanik bir transdüser olarak çalışır, artmış gerilimi algılar ve gerekli vazodilatör sinyalleri düzenler. FMD'nin esas olarak endotel kaynaklı NO üretimine bağlı olduğu kabul edilmektedir. Artmış damar duvarı stresinde endotel hücresindeki kalsiyumla aktive olan potasyum kanallarının (Kc) açılması ile hücreler hiperpolarize olur, kalsiyumun hücre içine girişi artar. Kalsiyum eNOS'u aktive eder ve NO üretimi ve salınımı olur (Şekil 4), (121, 122).



Şekil 4. Akım aracılı dilatasyon şeması (122)

*çok hızlı gelişen değişiklikler, **dakikalar içinde gelişen değişiklikler, ***saatler içinde gelişen değişiklikler, Kc: Kalsiyumla aktive olan potasyum kanalları, PGI2: Prostasiklin, EDHF: Endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktör

Akım aracılı dilatasyon yanıtında tek etkili faktör NO değildir. Duvar gerilim stresine karşı endotel hücresinde siklooksijenaz yolağı sonucu oluşan araşidonik asitten oluşan PGI2 (prostasiklin) de vazodilatör etkiden sorumludur. Yine bir diğer mekanizma da EDHF (endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktör) salınımı sonucu oluşan vazodilatör yanıttır (123). FMD'nin ileri yaş, sigara içimi, erkek cinsiyet, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve BKİ ile ters ilişkide olduğu gösterilmiştir. FMD'nin kardiyovasküler olaylar için prediktör bir test olabileceğini ifade eden toplum temelli çalışmalar mevcuttur (124).

Hipotiroidizmde akım aracılı dilatasyon yanıtlarının değerlendirildiği çalışmalarda TSH düzeyi ile FMD'nin ters korele olduğu ve hipotiroid hastalarda

FMD yüzde değişimin daha düşük olduğunu gösteren raporlar vardır (125, 126). Subklinik hipotiroidide FMD'nin anlamlı düşük olduğunu ifade eden raporlar olduğu gibi değişmediğini gösteren yayınlar da mevcuttur (115, 126-128).

2.7. Dual enerji x-ray absorbsiyometri ile vücut kompozisyonu ölçümü

Vücut kompozisyonunun değerlendirilmesinde farklı modeller kullanılabilmektedir. Dual enerji x-ray absorbsiyometri ile vücut kompozisyonu ölçümü, total vücut potasyum sayımı ve trityum izotop dilüsyon yöntemi gibi altın standart yöntemler ile karşılaştırıldığında non-invazif ve değerli bir yöntem olduğu kabul edilmiştir (129). Dual enerji x-ray absorbsiyometri ile yapılan vücut kompozisyonu değerlendirmesindeki radyasyon dozu ihmal edilebilir düzeylerdedir. Yedi saatlik uçak yolculuğu veya tek bir akciğer grafisinin radyasyon dozu 50 μSv (mikro sievert), DEXA ile vücut kompozisyonu ölçümünün radyasyon dozunun 0.37 μSv olduğu bildirilmiştir (130).

Üç komponentli DEXA modelinde toplam vücut kitlesi (ağırlığı); toplam yağ kitlesi (total fat mass), yumuşak doku kitlesi (lean mass) ve kemik mineral kitlesinin toplamı olarak ölçülmektedir. DEXA ile ölçülen yumuşak doku kitlesi ise vücut suyu (hücre içi ve hücre dışı), vücut proteinleri (viseral organlar, iskelet kası ve diğer yumuşak dokular) ve yumuşak doku minerallerini içermektedir (131, 132).

Toplam VA = Toplam yağ kitlesi + Yağsız vücut kitlesi
[Yağsız vücut kitlesi = Yumuşak doku kitlesi + Kemik mineral kitlesi]

Toplam VA = Toplam yağ kitlesi + Yumuşak doku kitlesi + Kemik mineral kitlesi

Dual enerji x-ray absorbsiyometri ile vücut kompozisyonu değerlendirilirken bölgesel ölçümler de elde edilebilmektedir. Ölçülen android yağ kitlesi (android fat mass) miktarının viseral yağ doku miktarı ile korele olduğu ifade edilmektedir (133). Ölçülen kilogram cinsinden toplam vücut yağ miktarının metre cinsinden boyun karesine bölünmesi ile yağ kitle indeksi (fat mass indeks) (FMİ) hesaplanabilir (4).

2.8. Hipotiroidinin vücut ağırlığı, beden kitle indeksi ve vücut kompozisyonuna etkisi

Tiroid hormonları BMH'nın önemli bir belirleyicisidir. Tiroid hormonlarının bazal metabolik hız ve su dengesi üzerine olan etkileri bölüm 2.2 ve 2.3'de ayrıntılı olarak anlatılmıştır. Hipotiroidide metabolik olaylarda yavaşlama söz konusudur. Hipotiroidili hastaların vücut ağırlıklarının arttığı bilinmektedir. Fakat bu artıştan ön planda sorumlu olan faktörün ne olduğu konusunda çelişkili yayınlar bulunmaktadır.

Serum TSH düzeyi ile vücut ağırlığı ve BKİ arasında pozitif bir korelasyon olduğu ifade edilmektedir (2-6). Serum TSH düzeyi ile artmış adiposite arasında pozitif bir ilişki olduğunu gösteren yayınlar olduğu gibi, ilişki olmadığını ifade eden çalışmalar da mevcuttur (4). Normal aralıkta, ancak artmış TSH düzeylerinin ultrasonografi ile ölçülen viseral yağ dokusunda artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (7). Hipotiroidinin tedavisi sonrasında vücut ağırlığı ve kompozisyonunda meydana gelen değişiklikler konusunda ise farklı sonuçlar içeren yayınlar mevcuttur. Bir çalışmada hipotiroidisi olup replasman tedavisi

alan hastaların tedavi sonrası 6. ayda kilo kaybının gözlendiği, fakat 24. ayda tekrar tedavi öncesindeki vücut ağırlıklarına döndükleri ifade edilmiştir (8). Bir başka çalışmada hipotiroidinin düzeltilmesinin DEXA ile değerlendirilen vücut kompozisyonunda bir değişikliğe yol açmadığı bildirilmiştir (134). Hipotiroidisi olup replasman tedavisi verilen hastaların 12 ay izlendiği prospektif bir çalışmada hastaların tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kilo kaybettikleri, ancak bu kilo kaybının yağ dokudan değil, yağsız vücut kitlesinden olduğu gösterilmiştir (9). Hipotiroid hastaların LT4 tedavisi öncesi ve sonrası vücut kompozisyonlarının DEXA ile değerlendirildiği bir çalışmada LT4 tedavisi ile ötiroidizm sağlandığında BKİ'nin anlamlı olarak azaldığı, yağ dokunun anlamlı olarak artığı, ancak yumuşak doku kitlesinin azaldığı gösterilmiştir (10). Sonuç olarak bugünkü literatür bilgileri değerlendirildiğinde hipotiroidinin gerçekten obeziteye (yağ dokusu artışına) yol açtığı konusu tartışmalıdır (11).

2.9. Epikardiyal yağ dokusu

2.9.1. Epikardiyal yağ doku anatomi, fizyoloji ve patofizyolojisi

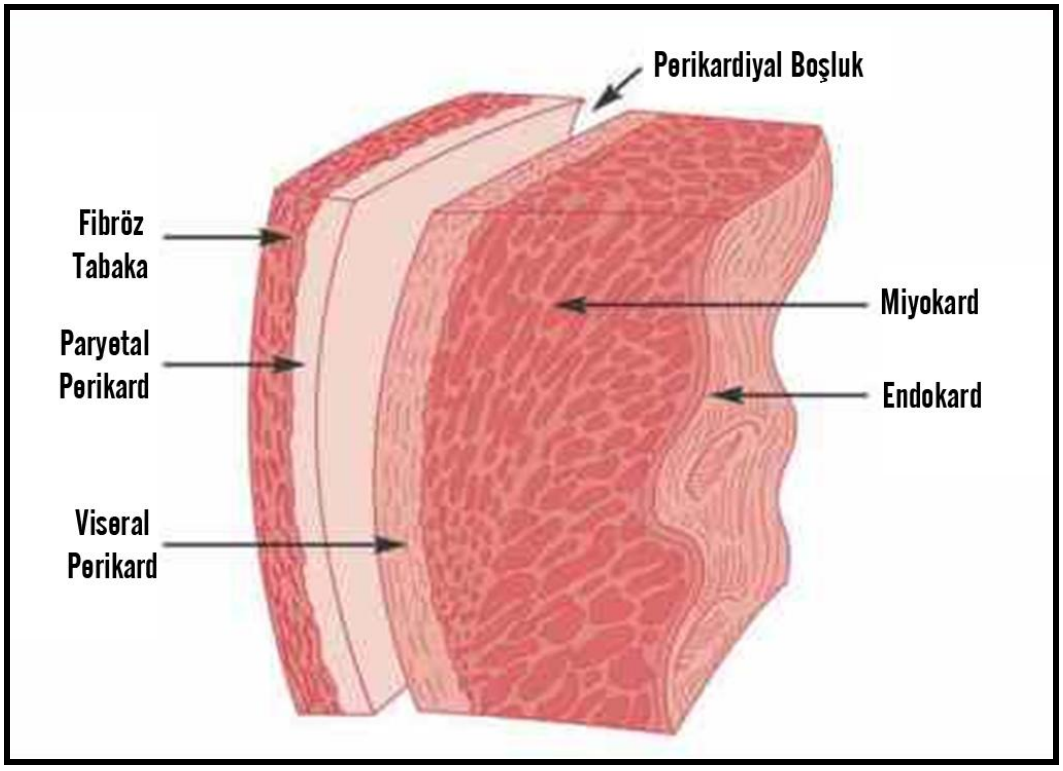
Perikard, kalbin dış yüzünü örten ve kalbi içine alan fibrö-seröz bir zardır. Yüzeyel ve derin olmak üzere 2 tabakadan oluşmaktadır. Derin tabaka olan seröz perikard, viseral ve paryetal olmak üzere 2 katmandan oluşur. Paryetal ve viseral tabaka arasındaki perikard boşluğunda kalbin rahat hareket etmesini sağlayan ve normalde yaklaşık 20 ml miktarında olan perikard sıvısı yer alır (Şekil 5), (135).

Dıştan içe doğru perikard tabakaları:

1- Fibröz perikard (yüzeyel)
2- Seröz perikard (derin) } Paryetal perikard
* Paryetal tabaka

Perikard boşluğu ve perikard sıvısı

* Viseral tabaka (Epicard) → Viseral perikard

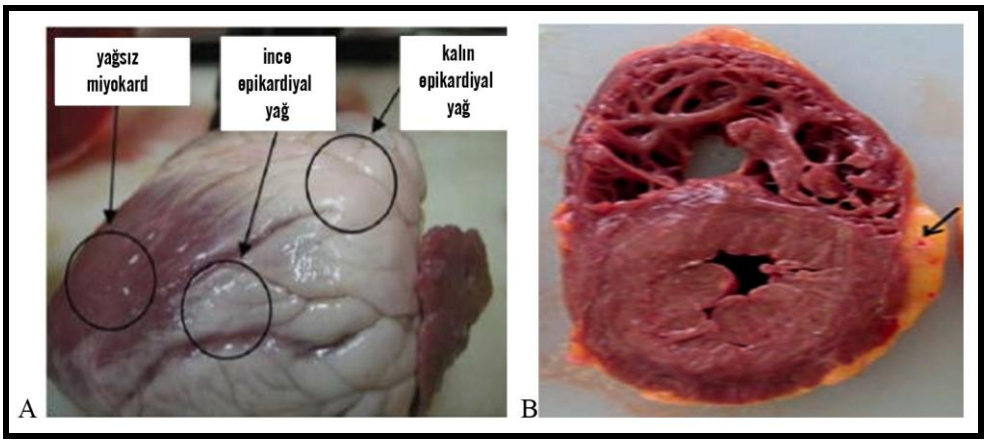


Şekil 5. Perikard anatomisinin şematik çizimi (135)

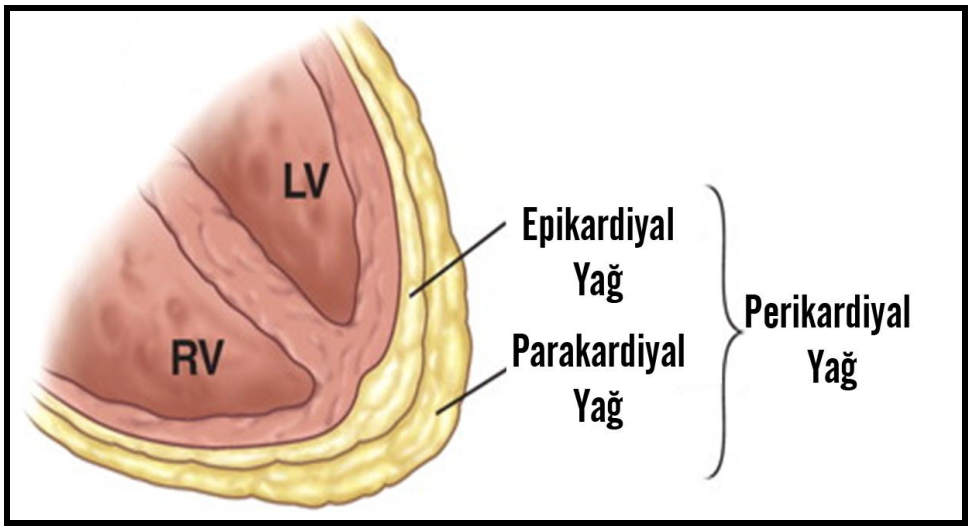
Epikard (perikardın viseral tabakası da denmektedir) embriyonik kökeni diyafram olan kalbin septum transversumundan kalbin yüzeyine doğru göç eden mezotelyal hücrelerden oluşmaktadır. Epikardiyal, mezenterik ve omental yağ dokularının her üçü de barsak ile ilişkili splanknoplörik mezodermden köken almaktadırlar. Fizyolojik şartlarda epikardiyal yağ dokusu kalbin ağırlığının %20'sini oluşturur. Normal bir erişkinde epikardiyal yağ dokusu atrioventriküler

ve interventriküler olukta, koroner arterlerin ana dallarında yoğunlaşmıştır. Daha az olarak da atrium çevresinde, sağ ventrikül serbest duvarı üzerinde ve sol ventrikül apeksi üzerinde yer alır (Resim 1), (12, 25).

Perikardiyal yağ doku ise epikardiyal yağ doku ve parakardiyal yağ dokunun toplamına verilen isimdir. Parakardiyal yağ dokusu parietal perikardın yüzeyinden başlayıp mediastinuma uzanır ve burada mediastinal yağ doku ile devamlılık gösterir (Şekil 6), (14, 136, 137).

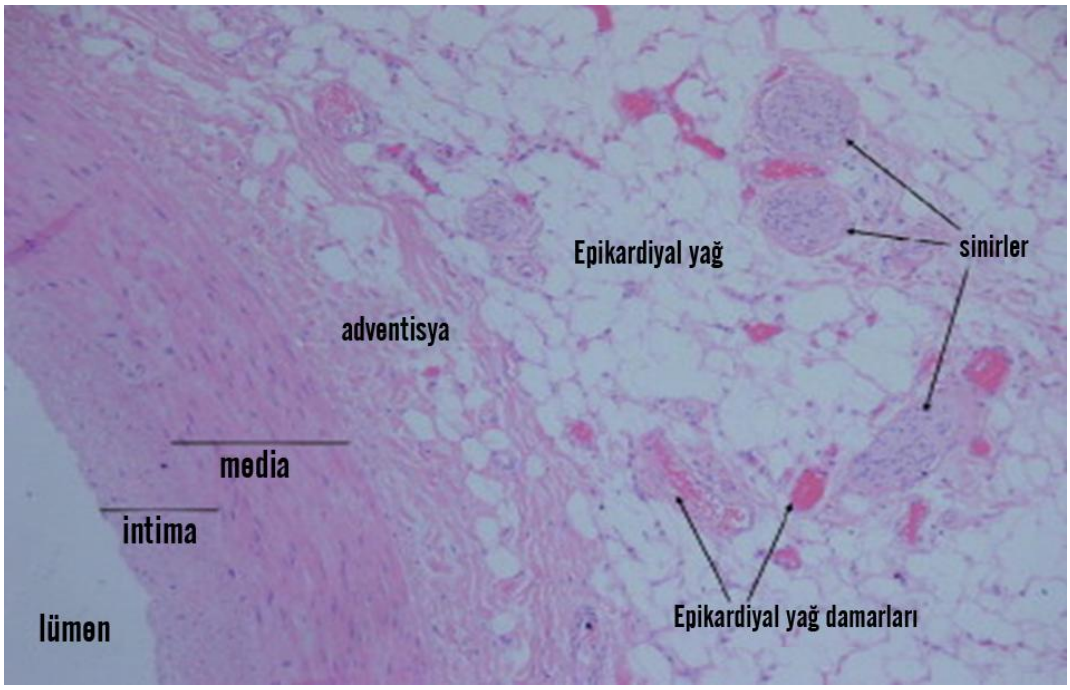


Resim 1. A: Epikardiyal yağ doku makroskopik görünümü, B: Epikardiyal yağ doku ile çevrili koroner arter kesiti (siyah ok) (137, 138).



Şekil 6. Epikardiyal, parakardiyal ve perikardiyal yağ dokuları şematik çizimi (136).
LV: Sol ventrikül, RV: Sağ ventrikül

Epikardiyal yağ doku ile parakardiyal yağ dokunun embriyonik kökeni birbirinden farklıdır. Epikardiyal yağ dokusu splanknoplörik mezodermden köken alırken parakardiyal yağ dokusu, fibröz perikard ile toraks duvarını birbirinden ayıracak olan, primitif torasik mezenşimden köken alır. Epikardiyal, mezenterik ve omental yağ dokularının ise ortak embriyonik kökeni vardır ve her üçü de barsak ile ilişkili splanknoplörik mezodermden köken almaktadırlar. Epikardiyal yağ dokusu ile parakardiyal yağ dokusunun beslenmesi de farklıdır. Epikardiyal yağ dokusu koroner arterlerden çıkan dallardan beslenir (Resim 2). Parakardiyal yağ dokusu ise perikardiyofrenik arter ve internal mammarial arterden beslenir (14).



Resim 2. Sağ koroner arter ve periadventisyal epikardiyal yağ doku histolojisi, hematoksilen ve eozin boyaması (x100 büyütme) (14).

Epikardiyal yağ dokusu ile miyokard arasında kas fasyası bulunmamaktadır ve iki dokuda aynı mikrosirkülasyonu paylaşmaktadırlar. Epikardiyal yüzeydeki yağ depolanması miyokardiuma da yayılabilir. Arada fasiyal bir bariyer olmadığından dolayı epikardiyal yağ dokusu, parakrin ve vazokrin yolla hem koroner damarları hem de miyokardı lokal olarak etkileyebilmektedir (14, 25). Epikardiyal yağ dokudaki adipositler, subkutan ve viseral yağ dokudaki adipositlerden küçüktürler. Normalde daha büyük adipositlerin küçüklere nazaran pro-inflamatuvar sitokinleri daha fazla salgıladığı bilinmesine rağmen bu bilginin epikardiyal yağ dokusu için geçerli olup olmadığı bilinmemektedir (139). Epikardiyal yağ dokusunda fonksiyonu henüz bilinmeyen birçok sinir yumağı (ganglion) ve sinir ağı bulunmaktadır (25). Epikardiyal yağ dokusu ile yaş arasında anlamlı bir ilişki tanımlanmamıştır (25).

Epikardiyal yağ doku sadece pasif bir yağ depo birimi değildir. Lipid ve enerji homeostazında rolü olan, hem miyokard hem de koroner damarlar ile hücresel ve moleküler düzeyde etkileşimi olan aktif bir endokrin-parakrin dokudur (12). Kalp ve damarların çevresinde bulunan epikardiyal ve perivasküler yağ depoları normal kalınlıkta olduklarında, bu organlar için önemli dengeleyici fonksiyonları olan dokulardır. Epikardiyal yağ dokunun diğer viseral yağ dokularından temel farkı, serbest yağ asitlerini salabilme (release) ve tutabilme (uptake) kapasitesinin yüksek olmasıdır. Miyokard enerji gereksiniminin %50-70'ini koroner arteryal dolaşımdan temin ettiği FFA'ları okside ederek sağlamaktadır. Epikardiyal yağ dokusu da hem miyokard için gerekli olan enerji temininde, hem de miyokardın fazla FFA'ya maruz kalmasını önlemede tampon

görevi üstlenmiştir (12). Metabolik ve kardiyovasküler hastalık durumlarında ise epikardiyal ve perivasküler yağ doku miktarları arttığı, hipoksik-disfonksiyonel hal alıp fagositik hücreler oluşturduğu ve koruyucu adipositokinler yerine zararlı adipositokinleri üretmeye başladığı düşünülmektedir (12, 14, 25, 141). İnsanda epikardiyal yağ dokusu, yağ asidi bağlayıcı protein-4 (FABP-4) eksprese eder ve metabolik sendromda ekspresyonunun arttığı raporlanmıştır (24). Bu bağlayıcı proteinin epikardiyal yağ dokusundan miyokarda FFA'ları taşıdığı düşünülmektedir, ancak bu henüz gösterilememiştir (25). Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP) ise kalp kası hücresi sitoplazmasındaki yağ asitlerinin taşınmasında görevli düşük molekül ağırlıklı (14.5 kilodalton) hücre içi bir molekül olup kalp kası hasarının hızlı bir belirtecidir (26). Miyokardial iskemi için sensitif ve spesifik bir belirteçtir (27). Pulmoner emboli, obstrüktif uyku apnesi, kronik kalp yetmezliği gibi durumlarda H-FABP düzeyinin kötü klinik gidişin bir göstergesi olabileceği ifade edilmektedir (28). Literatürde hipotiroidizmde H-FABP düzeyinin incelendiği bir çalışmaya ulaşılamamıştır.

Epikardiyal yağ dokuda, kahverengi yağ dokunun bir markırı olan UCP-1 eksprese edildiği raporlanmıştır. Yine aynı çalışmada subkutan yağ dokuda UCP-1 ekspresyonunun hiç olmadığı, substernal yağ dokusunda ise UCP-1 ekspresyonunun EYD'dekinden 5 kat daha az olduğu bildirilmiştir. Buradan yola çıkarak EYD'nin miyokard ve koroner arterleri hipotermiden korumada etkili bir kahverengi yağ doku görevi de üstlenmiş olabileceği hipotezi öne sürülmüştür (140).

2.9.2. Epikardiyal yağ doku, ilişkili adipositokinler ve ilişkili klinik durumlar

Epikardiyal yağ dokusu, metabolik aktif bir organdır ve miyokard ve koroner arterleri çeşitli mekanizmalarla etkileyebilen birçok biyoaktif molekül salgılama özelliğine sahiptir (Tablo 4), (25).

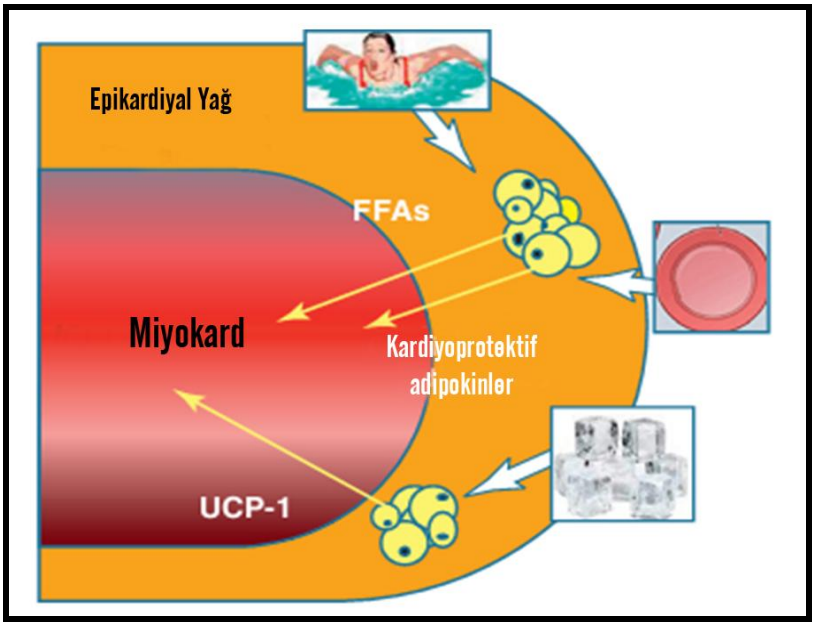
Tablo 4. Epikardiyal yağ doku kaynaklı biyoaktif moleküller (25)

Proinflamatuvar, proaterojenik	TNF-α, MCP-1
	IL-1, IL-1β, IL-1Ra, IL-6, IL-8, IL-10
	CRP, PAI-1
	Prostoglandin D2, haptoglobin, α1-glikoprotein, JNK, sPLA2-IIA, fatty acid binding protein-4
	RANTES, ICAM
İnsülin-mimetik, viseral yağ markırları	Resistin, Visfatin, Omentin
Büyüme faktörleri	NGF, FLT1
Vasküler remodelling, kan basıncı kontrolü, miyokardial hipertrofi, adipogenez	Anjiotensin
	Anjiotensinojen
	Leptin
Reseptörler	Anjiotensin II tip 1 reseptör
	TLRs, PPARγ, GLUT-4
Antiinflamatuvar, anti-aterojenik	Adiponektin
	Adrenomedüllin
Termojenik	UCP-1
Kahverengi yağ dokusu diferansiasyon transkripsiyon faktörleri	PRDM16
	PGC-1α

TNF-α: Tümör nekroze edici factör alfa, MCP-1: Monosit kemoatraktan protein-1, IL: İnterlökin, CRP: C-reaktif protein, PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitör-1, JNK: C Jun N-terminal kinaz, sPLA2-IIA: Sekresuar tip 2 fosfolipaz A2, RANTES: Regulated upon activation normal T cell and secreted, ICAM: Soluble intercelluler adhesion molecule, NGF: Nerve growth factor, FLT1: Soluble vascular endothelial growth factor receptor, TLRs: Toll like reseptors, PPARγ: Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gama, GLUT-4: Glukoz transporter-4, UCP-1: Çözücü protein-1, PRDM16: Brown adipocyte differentiation transcription factor PR domain missing 16, PGC-1α: PPAR-γ koaktivatör -1α

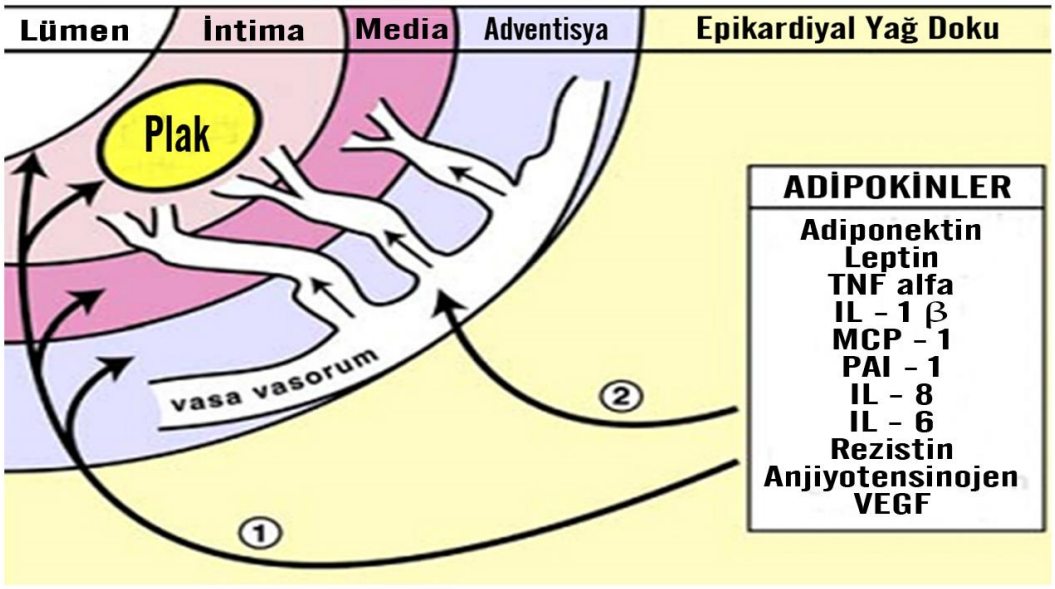
Epikardiyal yağ doku normal miktarda olduğunda, parakrin etkiyle (difüzyon yoluyla) miyokardın enerji ihtiyacı için gerekli olan FFA'ların temini,

adiponektin gibi kardiyoprotektif adipositokinlerin ve soğuğa maruz kalındığında miyokard için gerekli olan termojenik etkili UCP1'in miyokarda salınımı gibi görevleri olduğu düşünülmektedir (Şekil 7), (14).



Şekil 7. Epikardiyal yağ doku ile miyokard ilişkisi üzerine hipotetik mekanizmalar (25).

Epikardiyal yağ dokusu arttığında ise hem parakrin, hem de vazokrin yol ile koroner damarları da etkilemekte ve bu yolla koroner aterosklerozda etkili olduğu düşünülmektedir. Bu hipoteze göre parakrin etkide EYD tarafından salınan adipositokinler, koroner damarın adventisyası, mediasındaki damar düz kas hücreleri, intimadaki endotel hücreleri ve aterosklerotik plaktaki hücresel komponentlere etki eder. Vazokrin etkide ise EYD tarafından koroner damarın vazo vazorumlarına adipositokinler salınır ve bu yolla koronerin media ve intima tabakalarındaki hücrelere etki eder (Şekil 8), (14).



Şekil 8. Epikardiyal yağ doku ile koroner damarların ilişkisi üzerine hipotetik mekanizmalar (14).

1: Parakrin etki, 2: Vazokrin etki.

Epikardiyal yağ dokunun aterosklerotik plak ile ilişkili inflamatuar süreçlerde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Koroner arter hastalığı olan hastaların koroner arter by-pass cerrahileri sırasında alınan epikardiyal ve subkutan yağ doku biyopsilerinde epikardiyal yağ dokularında subkutan yağ dokularına göre daha fazla inflamatuar infiltratif hücreler (CD 3 lenfosit, CD 68 makrofaj ve mast hücresi), inflamatuar sitokin (MCP-1, IL-1β, IL-6 ve TNF-α mRNA) ekspresyonu izlendiği gösterilmiştir (25, 141).

Epikardiyal yağ dokusunun obeziteden bağımsız olarak koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğunu ifade eden çalışmalar vardır (21). Yine epikardiyal yağ dokusunun diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak subklinik ateroskleroz ile ilişkili olduğunu ifade eden çalışmalar vardır (142). Yapılan bir metaanalizde

epikardiyal yağ doku ile koroner arter hastalığı ilişkili bulunmuş ve koroner arter hastalığı için iyi bir belirteç olabileceği ifade edilmiştir (143).

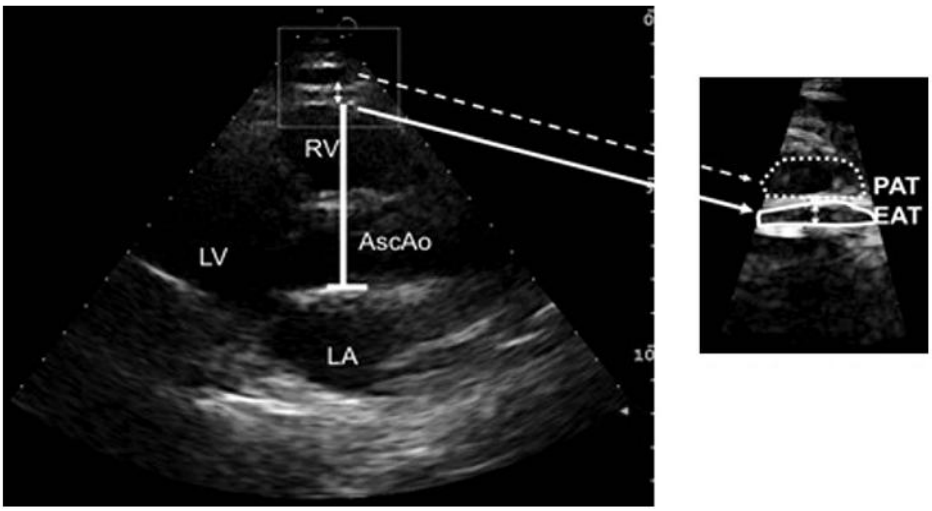
Epikardiyal yağ dokusu volümünün, hipertansiyon ve dislipidemi gibi metabolik risk faktörleri ile ilişkisi gösterilmiştir (142, 144). Epikardiyal yağ volümünün, arteryel sertlik ve karotid intima media kalınlığı ile pozitif korelasyonu olduğu gösterilmiştir (17, 18, 145). Obez bireylerde epikardiyal yağ dokusunun arttığı ve en çok bel çevresi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (146). İkizler üzerinde yapılan bir çalışmada, aynı genetik yapıya sahip olsa bile obezitenin epikardiyal adipöz dokuyu artırdığı gösterilmiştir (147). Metabolik sendromu olan tip 1 diyabetli hastalarda epikardiyal yağ doku kalınlığındaki artış ile santral obezite arasında pozitif ilişki saptanmıştır (148). Tip 2 diyabetli hastalarda da epikardiyal yağ volümünün arttığı gösterilmiştir (149). Epikardiyal yağ doku ölçümünün ultrasonografi ile ölçülen viseral yağ doku ile korele olduğu gösterilmiştir (138). Morbid obez hastalarda 6 aylık çok düşük kalorili diyetin (BKİ'de %19 ve vücut ağırlığında %20 azalma olmuş) epikardiyal yağda %32 oranında bir azalma sağladığı ve bu azalmanın BKİ ve bel çevresi değişikliklerine oranla daha hızlı ve belirgin olduğu gösterilmiştir, ayrıca EYDK'daki azalma ile sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarındaki düzelmenin korele olduğu ifade edilmiştir (150). Obez erkeklerde alınan kalorinin %26.8 azaltılması ile epikardiyal yağ kalınlığında %17.2, abdominal yağ dokunda %2 9.8 azalma sağlandığı gösterilmiştir (151).

2.9.3. Epikardiyal yağ dokunun görüntülenmesi

Epikardiyal yağ dokunun multi-dedektör bilgisayarlı tomografi (BT) ya da manyetik rezonans (MR) ile görüntülenmesi mümkündür, ancak bu yöntemlerin kullanılması hem pahalı hem de BT'deki radyasyon riski nedeniyle pratik değildir. Iacobellis ve ark. tarafından EYDK'nın ölçülmesi için transtorasik ekokardiyografi (EKO) önerilmiştir (152). İki boyutlu transtorasik EKO ile EYDK her iki parasternal uzun eksen görüntüleri kullanılarak, sağ ventrikül serbest duvarından her iki ventrikül kollapsıyla eş zamanlı olarak ölçülür. (Resim 3) (148). Epikardiyal yağ dokunun sağ ventrikülden ölçülmesinin tercih nedeni EYDK'nın burada en fazla olması ve tüm açılardan parasternal uzun aks görüntülerinin en doğru ölçüme imkan vermesidir. Ayrıca transtorasik EKO ile buradan yapılan ölçümün MR ile yapılan ölçüm değerleri ile korele olduğu gösterilmiştir (14).

Epikardiyal yağ dokunun normal üst limiti kesin olarak belirlenememiştir. Bir milimetre (mm) ile 23 mm arasında rapor edilen değerler bulunmaktadır. Iacobellis ve ark. 246 vakalık serilerinde (%58'inde metabolik sendrom mevcut) transtorasik EKO ile bakılan ortanca EYDK erkeklerde 9.5 mm ve kadınlarda 7.5 mm (metabolik sendomu olanlarda olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek) olarak bulunmuştur (153). İki yüz doksan iki vakanın (koroner arter hastalığı olan 171 vaka ve koroner arter hastalığı olmayan 121 vaka) değerlendirildiği bir çalışmada EYDK'ları, koroner arter hastalığı olan grupta ortalama 5.4 ± 1.9 mm, koroner arter hastalığı olmayan grupta ise 4.4 ± 1.8 mm olarak bulunmuştur (154). Hipertansif 459 olgunun dahil edildiği bir başka

çalışmada ise EYDK'nin 7 mm'nin üzerinde olmasının subklinik ateroskleroz ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (145).



Resim 3. Transtorasik ekokardiyografi ile epikardiyal yağ doku kalınlığnın ölçümü (148).

EAT: Epiardial adipoz doku, PAT: Parakardiyal adipoz doku, LV: Sol ventrikül, LA, Sol atrium, RV: Sağ ventrikül

2.9.4. Hipotiroidi ve epikardiyal yağ dokusu

Hipotiroidizmde çeşitli patogenetik yollarla aterosklerozun arttığı ifade edilmektedir (98). Epikardiyal yağ dokusu artışının da aterosklerozu çeşitli yollarla artırdığını rapor eden çok sayıda kesitsel çalışma mevcuttur. Hipotiroidizmde epikardiyal yağ dokusunun tedavi öncesi ve sonrası değerlendirildiği bir çalışma yoktur, ancak yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda hem subklinik hem de aşikar hipotiroidide ötiroid sağlıklı kontrol gruplarına göre anlamlı düzeyde artmış EYDK bulunduğu gösterilmiştir (22, 23).

2.10. Omentin-1 (Intelektin-1, ITLN1)

Adipöz doku, adipositler, stromal vasküler hücreler, immün hücreler ve sinir hücreleri içermesinden dolayı endokrin bir organ olarak kabul edilmektedir. Adipöz dokudaki adipositler tarafından üretilen leptin, adiponektin gibi sitokinler adipositokin olarak adlandırılır ve karbonhidrat ve lipid metabolizmasında etkilere sahiptir, böylece insülin direnci, diyabet, ateroskleroz gibi klinik durumların patogenezinde rol alır (155). Adipoz dokuda yer alan adiposit dışı hücrelerden de TNF-α gibi başka moleküller de üretilmektedir.

Viseral adipöz dokunun yüksek lipolitik aktivitesi nedeniyle subkutan adipoz dokudan daha fazla kardio-metabolik riski olduğu bilinmektedir. Viseral adipoz dokudan artmış FFA ve gliserol salınımı sempatik sinir sistemi ile ilişkili artmış β-adrenoreseptör (lipolitik etki sağlar) ve azalmış α2-adrenoreseptör (anti-lipolitik etki sağlar) durumuna bağlıdır. Karaciğere artmış FFA transportu sonucunda karaciğerdeki insülin aracılı glukoz üretiminin baskılanması engellenir ve hiperinsülinemi ortaya çıkar. Adipöz doku kaynaklı adipositokin dışı inflamatuar hücre ve mediatörlerin de (makrofajlar ve TNF-α gibi) insülin direnci üzerinde etkisi gösterilmiştir (156). Yüksek FFA maruziyeti pankreatik β-hücre komplikasyonu sonucu tip 2 diyabet ve bunun yol açtığı kardiyometabolik risklere zemin hazırlar (157). Viseral yağ dokunun azaltılması ile insülin duyarlılığı artar (158).

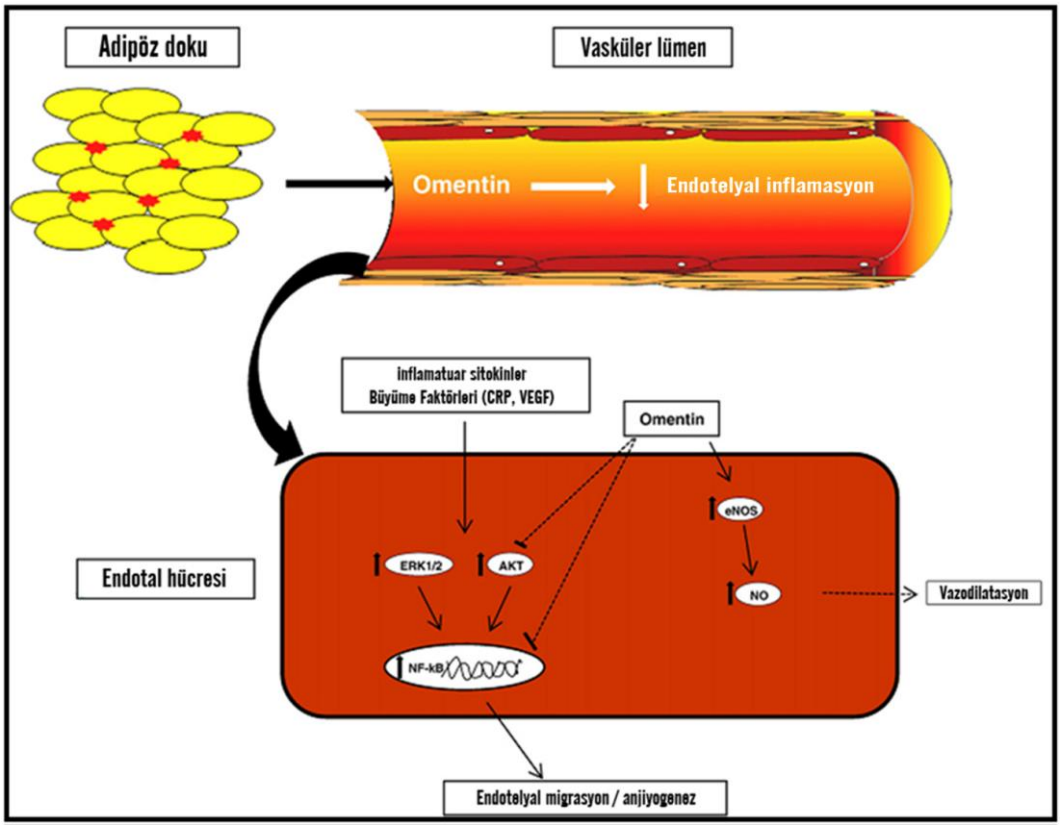
Adipöz dokudaki stromal hücrelerden salgılanan omentin (intelektin olarak da adlandırılmaktadır), subkutan adipöz dokudan ziyade viseral adipöz dokuya özgü bir moleküldür (15). Omentin geni, 8 ekzon ve 7 introndan oluşmakta olup,

kromozom 1q21.3'de lokalizedir ve 313 aminoasitlik bir proteini kodlar. Amino terminali yüksek oranda hidrofobik olup proteinin sekresyonu için sinyal dizisini oluşturur. Bu kısmın ayrılması ile 296 aminoasitlik 33 kilodalton ağırlığında omentin molekülü oluşur. Omentinin birbiri ile %83 oranında homoloji gösteren iki ayrı tipi (omentin-1 ve omentin-2) bulunmaktadır. Dolaşımdaki major omentin ise omentin-1'dir (16).

Omentin-1 düzeyi ile metabolik sendrom parametreleri arasında negatif bir korelasyon vardır. Obezlerde hem dolaşımdaki omentin-1 düzeyi hem de omentin-1 gen ekspresyonunun azaldığı ve hipokalorik diyet ile takipte arttığı gösterilmiştir. Bozulmuş glukoz toleransı ve diyabeti olanlarda hem dolaşımdaki omentin-1 düzeyi, hem de viseral adipöz dokudaki omentin-1 mRNA ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir. Fazla kilolu, insülin direnci olan polikistik over sendromlu kadınlarda hem dolaşımdaki, hem de omental adipöz dokudaki omentin-1 mRNA ekspresyonunun azaldığı rapor edilmiştir. Omentinin, inflamatuar hastalık durumlarında, anti-inflamatuar bir etkisinin olduğu düşünülmektedir. Crohn hastalığı ve romatoid artrit gibi kronik inflamatuar hastalıklarda da omentin-1 düzeyinin azaldığı raporlanmıştır (15). Omentin-1 düzeyinin düşüklüğünde hem sistemik, hem de endotelyal anti-inflamatuar etkinliği azalır (15, 159).

Epikardiyal, mezenterik ve omental yağ dokularının ortak embriyonik kökeni vardır ve her üçü de barsak ile ilişkili splanknoplörik mezodermden köken almaktadırlar. Fain ve ark. 2008 yılında omental yağ dokunun yanında epikardiyal yağ dokudan da omentin-1 ekspresyonu olduğunu göstermişlerdir (160). Böylece

diğer epikardiyal adipositokinlerle birlikte omentin-1'in de aterosklerozda etkili olabileceği fikri ortaya konmuştur (16, 159). Omentin-1'in endotel hücresinde AKT (protein kinaz B) ve NF-KB (Nukleer Faktör kappa B) sinyal yolağını inhibe ederek ve ayrıca NO salınımını artırarak endotel disfonksiyonundan, koroner ateroskleroz ve hipertansiyon gibi obezite ile ilişkili kardiyovasküler hastalıklardan koruyucu yönde etkili olabileceği düşünülmektedir (Şekil 9), (15). Hipotiroidizmde omentin-1 düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmaya literatürde ulaşılamamıştır.



Şekil 9. Omentin-1'in vasküler etkileri (159)

Çalışmamızdaki amaçlarımız;

1- Aşikar hipotiroidizmde tiroid hormon replasman tedavisi ile vücut ağırlığı, beden kitle indeksi, vücut kompozisyonu ve yağ doku dağılımındaki değişimlerin incelenmesi ve sağlıklı ötiroid kontrol grubu ile karşılaştırılması,
2- Aşikar hipotiroidizmde viseral yağ dokunun bir göstergesi olan android yağ doku miktarının tiroid hormon replasman tedavisi sonrası değişiminin incelenmesi ve sağlıklı ötiroid kontrol grubu ile karşılaştırılması,
3- Aşikar hipotiroidizmde kalbin viseral yağ dokusu olarak kabul edilen epikardiyal yağ doku kalınlığının hem sağlıklı kontrol grubuyla, hem de tiroid hormon replasmanı sonrası ötiroidizm sağlandıktan sonraki dönem ile karşılaştırılması ve epikardiyal yağ doku miktarı ile vücut kompozisyonu arasındaki ilişkilerin belirlenmesi,
4- Aşikar hipotiroidizmde omentin-1 ve H-FABP düzeyinin hem tiroid hormon replasman tedavisi sonrası, hem de sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılarak incelenmesi, bunların vücut kompozisyonu ve epikardiyal yağ doku miktarı ile ilişkilerinin belirlenmesi,
5- Aşikar hipotiroidizmde KİMK, FMD ve biyokimyasal ateroskleroz belirteçlerinin (lipid parametreleri, homosistein, hsCRP) hem tiroid hormon replasman tedavisi sonrası, hem de sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılarak incelenmesidir.

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1. Hasta seçimi ve çalışma dizaynı

Araştırma için Gazi Üniversitesi klinik araştırmalar etik kurulunun 22/02/2012 tarih ve 062 nolu etik kurul onayı alındıktan sonra başlanmıştır.

Araştırmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğine Mart 2012 ile Mayıs 2013 tarihleri arasında hashimato tiroiditine bağlı kronik hipotiroidisi olup yeni tanı alan, henüz tedavi almamış 28 aşikar hipotiroidili hasta ve 28 gönüllü sağlıklı kontrol grubu alınmıştır. Hasta ve kontrol grubuna çalışma ile ilgili bilgiler verilerek, bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınmıştır.

Hasta grubunun tedavi öncesinde ve tedavi sonrası 6. ayda değerlendirildiği ve aynı zamanda sağlıklı kotrol grubu ile de karşılaştırıldığı prospektif longitudinal bir çalışmadır.

Çalışmaya alınma kriterleri (dahil edilme ve dışlama kriterleri) tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 5. Çalışmaya alınan hastaların dahil edilme ve dışlama kriterleri

Dahil edilme kriterleri	Dışlama kriterleri
Hashimato hastalığı nedeni ile gelişen kronik tiroidite bağlı yeni tanı aşikar hipotiroidisi olup, daha önce tedavi almamış olması (TSH yüksek ve sT4 düşük)	Cerrahi hipotiroidi, santal hipotiroidi, akut/subakut/sessiz/postpartum tiroidite bağlı hipotiroidiler ve daha önce tiroid hormon replasman tedavisi başlanmış hipotiroid hastalar
18-65 yaş arası olması	<18 yaş ve >65 yaş
Non-obez (BKİ <30 kg/m2) olması	BKİ≥30 kg/m2 veya ≤ 18 kg/m2
Diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, ailevi hiperlipidemi ve sistemik veya psikiyatrik herhangi bir hastalığı olmaması	Diyabet, hipetansiyon, kardiyovasküler hastalık, ailevi hiperlipidemi ve sistemik veya psikiyatrik herhangi bir hastalığı olması
Sigara ve madde bağımlılığı olmaması	Sigara ve madde bağımlılığı olması
Kronik bir ilaç tedavisi almıyor olması	Kronik bir ilaç tedavisi alması
Son 1 yıl içinde gebeliği olmayan ve 6 ay içinde gebelik planlamayan	Son 1 yıl içinde gebelik öyküsü

Hastaların ilk başvurularında ayrıntılı anamnezleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Antropometrik ölçümleri (boy, vücut ağırlığı, bel çevresi, kalça çevresi) açlık sonrası ve sabah saatlerinde aynı araştırmacı tarafından aynı dijital tartı ve mezura kullanılarak yapıldı. Biyokimyasal incelemeler için sabah açlık sonrası kan örnekleri alındı. Aynı gün sabah saatlerinde açlık sonrası vücut kompozisyonlarının değerlendirilmesi için DEXA cihazı ile incelemeleri yapıldı. Aynı gün içinde tek bir kardiyoloji uzmanı tarafından transtorasik ekokardiyografileri, karotid intima media kalınlığı ve akım aracılı dilatasyon ölçümleri yapıldı. Bu ölçümleri yapan kişinin, deneklerin klinik durumları hakkında bilgisi yoktu.

Hastalar ile yaş, cinsiyet ve BKİ açısından benzer özellikte olan gönüllü sağlıklı kontrol grubuna da aynı incelemeler yapıldı.

Hastaların ilk değerlendirmeleri yapıldıktan sonra tedavileri geciktirilmeden LT4 replasman tedavileri düzenlendi ve hastaların klinik durumlarına göre 4-8 hafta aralıklarla tiroid fonksiyon testleri tekrarlanarak uygun replasman dozları belirlendi. Bu süreçte hastaların yaşam tarzına ve yeme düzenine yönelik herhangi bir müdahale veya öneride bulunulmadı. Geriye dönüp bakıldığında son iki kontrolünde ötiroid olan hastalar tedavilerinin 6. ayında tekrar kontrole çağrılarak, ötiroid halde ilk değerlendirmede yapılan incelemeler tekrarlandı.

3.2. Biyokimyasal değerlendirmeler

Hastalardan en az 10 saatlik açlık sonrası sabah saat 08^{00} -10^{00} arasında biyokimyasal değerlendirmeler için kan örnekleri alındı. Total kolesterol (mg/dl),

trigliserid (mg/dl), HDL (total) (mg/dl) ve kreatinin (mg/dl) testleri *Beckman* marka *olympus AU2700plus* model otoanalizörde enzimatik-spektrofotometrik olarak standart laboratuar metodlarıyla çalışıldı. LDL (mg/dl) ise friedewald formülü ile hesaplanarak bulundu. Apo A1 (mg/dl), apo B (mg/dl), hsCRP (mg/dl) testleri *Siemens* marka *BN Prospec* model cihazda nefelometrik metod ile çalışıldı. Homosistein (µmol/l) ise *Shimatzu* marka HPLC (high performance liquid chromatoghraphy) cihazında *immuchrom* marka kit kullanılarak ölçüldü. Açlık insülin (mU/l), TSH (µIU/ml), sT4 (ng/dl), sT3 (pg/ml), anti Tg (U/ml), anti TPO (U/ml) parametreleri *Abbott* marka *Architecht İ2000* model otoanalizörde kemilüminesans metod ile ölçüldü. Tiroglobulin (ng/ml) ise *Diasorin* marka *Liaison* model otoanalizörde kemilüminesans metod ile ölçüldü. Serum Omentin-1 düzeyi (ng/ml) *Biovendor* marka, human H-FABP düzeyi (ng/ml) ise *Hycult biotech* marka kit ile sandwich elisa prensibine göre çalışıldı.

Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (ml/dk/1.73m^2), MDRD yöntemi ile '*http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm*' internet adresi üzerinden hesaplandı. İnsülin direnci, HOMA-IR (açlık plazma glukozu x açlık plazma insülini / 405) formülü ile hesaplandı.

3.3. Antropometrik ölçümler ve vücut kompozisyonu ölçümü

Boy ve vücut ağırlığı ölçümleri tek bir araştırmacı tarafından sabah saatlerinde ve hasta açken "*DESİS professional weighing centrum ELW" serisi* tartım baskülü ve boy ölçüm çubuğu ile yapıldı. Bel ve kalça çevresinin ölçümleri sabah saatinde hasta açken aynı araştırmacı tarafından yapıldı. Bel çevresi, normal

ekspirasyonun sonunda, kollar her iki yanda serbestken, iliak kanat ile son kostanın alt sınırı arasındaki mesafenin orta noktasından geçen yatay düzlemden mezura ile ölçüldü. Kalça çevresi ise kollar her iki yanda serbestken, kalça üzerindeki en geniş noktadan geçen yatay düzlemden aynı strandart mezura ile ölçüldü (161).

Beden kitle indeksleri kilogram cinsinden vücut ağırlığının metre cinsinden boyun karesine bölünmesi ile hesaplandı. Yağ kitle indeksi ise kilogram cinsinden DEXA ile ölçülen total vücut yağ miktarının metre cinsinden boyun karesine bölünmesi ile hesaplandı.

Vücut kompozisyonu ölçümü, sabah saatlerinde ve hastalar açken, "*Lunar DPX"* marka DEXA cihazı (*GE medical systems, Encore 2002 software*) kullanılarak deneyimli ve tek bir teknisyen tarafından yapıldı. DEXA ile hem toplam, hem de bölgesel (android ve gynoid) vücut ağırlığı ve yağ doku kitlesi (total fat mass) ile yumuşak doku kitlesi (lean mass) ve yağsız vücut kitlesi (fat free mass) verileri elde edildi.

3.4. Karotid intima media kalınlığı ölçümü

Karotid intima media kalınlığı ölçümü, 1.8-3.4 mHz lineer ultrasonografi (USG) probu kullanılarak ICA ve ECA ayrımının (karotid bifurkasyo) 1 cm distalinden, EKG eşliğinde R dalgaları ile eş zamanlı olarak tek bir uzman tarafından yapıldı. Bu ölçümleri yapan kişinin deneklerin klinik durumları hakkında bilgisi yoktu.

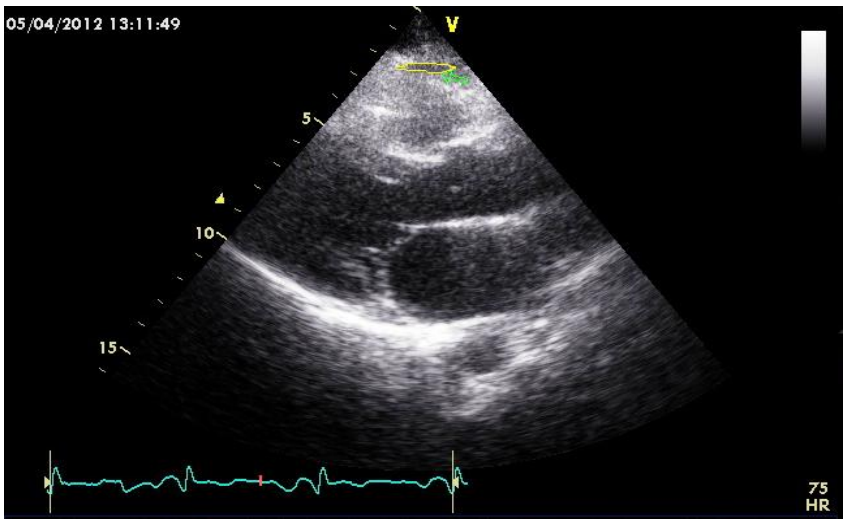
3.5. Akım aracılı dilatasyon ölçümü

Akım aracılı dilatasyon ölçümü, 1.8-3.4 mHz lineer USG probu ve standart tansiyon aleti manşonu kullanılarak tek bir uzman tarafından yapıldı. İşlem öncesinde hastalar 15 dakika sırt üstü istirahat ettirildi. EKG elektrotları bağlandı. Antekübital fossada sağ brakial arterin yeri tespit edildi ve EKG ile eş zamanlı istirahattaki bazal diastol sonu maksimum dilatasyon çapı ölçüldü. Ölçüm yerleri işaretlendi. Sonra tansiyon aletinin manşonu ile 250 mmHg basınç oluşturulup 4 dakika beklendi ve manşon basıncı indirildi. Basınç indirildikten sonra 60. saniyedeki maksimum dilatasyon çapı ölçülerek aşağıdaki formül üzerinden %FMD hesaplandı. Ölçümleri yapan kişinin deneklerin klinik durumları hakkında bilgisi yoktu.

$$\%FMD = \frac{(\text{Maksimum dilatasyon çapı} - \text{Bazal istirahat çapı})}{\text{Bazal istirahat çapı}} \times 100$$

3.6. Epikardiyal yağ doku kalınlığı ölçümü

Epikardiyal yağ doku kalınlığı, *Vivid 7 Dimension* marka ekokardiyografi cihazında 2-D ve M-mode ile parasternal uzun eksen görüntüleri kullanılarak, sağ ventrikül serbest duvarından her iki ventrikül kollapsıyla eş zamanlı olarak tek bir deneyimli kardiyoloji uzmanı tarafından ölçüldü ve yorumlandı (Resim 4). Bu ölçümleri yapan kişinin deneklerin klinik durumları hakkında bilgisi yoktu.



Resim 4. Çalışmamızdaki bir vakanın transtorasik ekokardiyografi ile epikardiyal yağ doku kalınlığı ölçümü (yeşil ok)

3.7. İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel analizler *IBM SPSS for Windows Version 21.0* paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma, median [minimum – maksimum] değerler olarak verildi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı bakımından farklılık olup olmadığı ise ki kare testi ile araştırıldı. Sayısal değişkenlerin normalliği Shapiro Wilks testi ile incelendi. Sayısal değişkenler bakımından bağımsız gruplar arası farklılıklar, parametrik test varsayımlarının sağlanması durumunda bağımsız gruplarda t testi ile incelendi. Parametrik test varsayımlarının sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Hipotiroidisi olan hastaların tedavi öncesi ve sonrası değerlerinde farklılık olup olmadığı parametrik test varsayımlarının sağlanması durumunda bağımlı gruplarda t testi ile, sağlanmaması durumunda ise Wilcoxon testi ile incelendi. Sayısal değişkenler arası ilişki normal dağılanlarda Pearson, normal dağılmayanlarda ise Spearman korelasyon katsayısı

ile verildi. Sayısal değişkenleri etkileyen faktörler çoklu adımsal doğrusal regresyon analizi ile araştırıldı. Regresyon analizinde, normal dağılmayan değişkenler için dönüşüm metodları kullanılarak normal dağılımları sağlandı. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

3.8. Bütçe

Toplam bütçe: 5000 TL.

Araştırmanın Kaynağı: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Mezuniyet Sonrası Eğitim Derneği (İMSED)

4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı bulgular

Çalışmaya hashimato tiroiditine bağlı aşikar hipotiroidisi olan 28 hasta ve hasta grubu ile yaş, cinsiyet ve BKİ açısından benzer 28 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu alınmıştır. Tablo 6'da hasta ve kontrol gruplarının yaş, cinsiyet, antropometrik ölçümleri ve DEXA ile yapılan vücut kompozisyonu değerlendirmeleri verilmiştir. Hasta ve kontrol grubunda 22 kadın ve 6 erkek yer almakta idi. Hasta grubunun yaş ortalaması 35.0 ± 10.8 yıl ve BKİ ortalaması 25.9 ± 3.0 kg/m^2 olup kontrol grubuyla benzerdi (Tablo 6).

Hasta ve kontrol gruplarının ölçülen labaratuvar değerleri tablo 7'de verilmiştir. Hipotiroid hasta grubunda tiroid hormon replasman tedavisi öncesindeki TSH düzeyleri hem tedavi sonrası, hem de sağlıklı kontrol grubuna göre beklenildiği gibi anlamlı derecede farklı bulundu ($p<0.001$), (Tablo 7).

Hipotiroid hasta grubunda tedavi öncesi ve tiroid hormon replasmanıyla ötiroidizm sağlandıktan sonraki 6. ayda bakılan vücut ağırlığı ve BKİ ölçümleri arasında anlamlı düzeyde azalma izlendi (sırasıyla $p=0.012$ ve $p=0.014$). Bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranında anlamlı değişiklik izlenmedi (Tablo 6).

Tiroid hormon replasman tedavisi öncesi ve sonrası DEXA ile yapılan vücut kompozisyonu değerlendirmesinde, toplam yağ kitlesi değişmezken ($p=0.964$), yumuşak doku kitlesi ve yağsız vücut kitlesinde anlamlı azalma izlendi (sırasıyla $p=0.034$ ve $p=0.011$), (Tablo 6 ve Şekil 10).

Glomerüler filtrasyon hızı, hipotiroid hasta grubunda sağlıklı kontrol grubundan düşüktü ($p<0.001$). Tiroid hormon replasman tedavisi sonrasında,

tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde artış olduğu (p=0.01) ve sağlıklı kontrol grubuna benzer hale geldiği görüldü (Tablo 7).

Hipotiroid hasta grubunda total kolesterol, LDL-K, HDL-K, Apo AI, Apo B düzeylerinin, tiroid hormon replasman tedavisi sonrasında anlamlı düzeyde azaldığı ve Apo B dışında belirtilen lipid parametrelerinin tedavi sonrası hasta grubunda sağlıklı kontrol grubu ile benzer olduğu görüldü (Tablo 7).

Hipotiroid hasta grubunun hem tedavi sonrası, hem de sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında H-FABP düzeyleri arasında anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla p=0.737 ve p=0.956), (Tablo 7).

Serum omentin-1 düzeyi, hipotiroid hasta grubunda tiroid hormon replasman tedavisi öncesinde 405 [197-906] ng/ml olup sağlıklı kontrol grubuna göre (483 [256–1207] ng/ml) düşükken (p=0.037), tiroid hormon replasman tedavisi ile ötiroidizm sağlandığında 519 [332-1312] ng/ml'ye yükselerek anlamlı düzeyde artış olduğu görüldü (p=0.001), (Tablo 7 ve Şekil 11).

Hipotiroid hasta grubunda, tedavi öncesi ile tiroid hormon replasman tedavisiyle ötiroidizm sağlandıktan sonraki hsCRP düzeyleri arasında anlamlı fark izlenmezken, tedavi almamış hipotiroid hasta grubunda hsCRP düzeyleri sağlıklı kontrol grubundan yüksek bulundu (p=0.007). Homosistein düzeyinde ise tedavi sonrasında öncesine göre anlamlı düzeyde azalma izlendi (p=0.01), (Tablo 7).

Hipotiroid hasta grubunda, tiroid hormon replasman tedavisiyle ötiroidizm sağlandığında bakılan HOMA-IR düzeyinin tedavi öncesine göre anlamlı olarak azaldığı izlenirken, sağlıklı kontrol grubu ile tedavi sonrası ötiroidizm sağlanan grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü (p=0.043 ve p=0.01), (Tablo 7).

Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarının yaş, cinsiyet, antropometrik ölçümleri ve vücut kompozisyonları

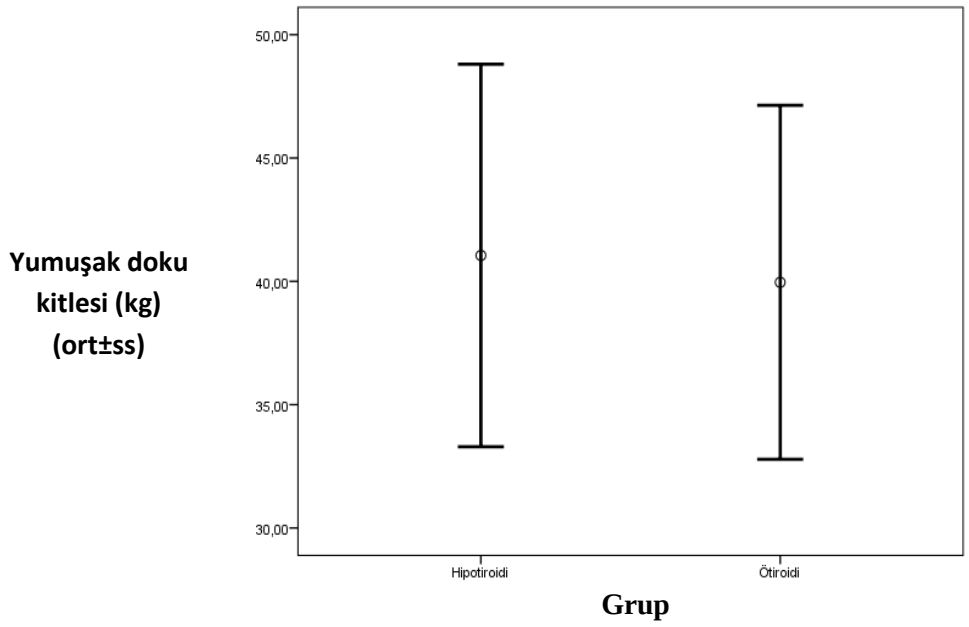
	Hasta grubu tedavi öncesi hipotiroid n=28	**Hasta grubu tedavi sonrası ötiroid** n=28	***P değeri*** *hipotiroid hasta ile ötiroid hasta*	**Kontrol** n=28	***P değeri*** *hipotiroid hasta ile kontrol*	***P değeri*** *ötiroid hasta ile kontrol*
Yaş (yıl)	35.0 ± 10.8			34.5 ± 8.7	0.818	
Cinsiyet (K /E)	22 / 6	22 / 6	1.000	22 / 6	1.000	1.000
BKİ (kg/m2)	25.9 ± 3.0	25.5 ± 3.4	**0.014**	24.6 ± 3.4	0.131	0.333
Vücut ağırlığı (kg)	71.1 ± 8.8	69.9 ± 9.5	**0.012**	66.0 ± 10.9	0.060	0.167
Bel çevresi (cm)	92.1 ± 8.1	91.9 ± 9.7	0.804	86.6 ± 9.4	**0.021**	**0.040**
Kalça çevresi (cm)	103.9 ± 6.2	103.8 ± 8.6	0.964	100.8 ± 7.2	0.093	0.156
Bel/kalça oranı	0.89 ± 0.68	0.89 ± 0.73	0.931	0.86 ± 0.57	0.084	0.103
DEXA toplam yağ kitlesi (kg)	27.3 ± 7.0	27.3 ± 7.4	0.964	24.7 ± 8.1	0.193	0.208
DEXA yağsız vücut kitlesi (kg)	41.1 [35-62.5]	40.1 [34.7-61.1]	**0.011**	39.2 [31.5-63.5]	0.112	0.251
DEXA yumuşak doku kitlesi (kg)	38.6 [32.8-58.9]	37.9 [32.3-58.1]	**0.034**	36.4 [29.3-60.5]	0.105	0.198
DEXA android yağ kitlesi (kg)	2.4 ± 0.9	2.4 ± 0.9	0.746	2.0 ± 0.8	0.078	0.069
DEXA gynoid yağ kitlesi (kg)	4.6 ± 1.2	4.7 ± 1.3	0.689	4.3 ± 1.3	0.329	0.249
DEXA yağ kitle indeksi (kg/m^2)	10.07 ± 2.80	10.06 ± 2.93	0.961	9.29 ± 3.18	0.338	0.352

DEXA: Dual enerji x-ray absorbsiyometri, BKİ: Beden kitle indeksi Normal dağılım gösteren değerler ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyen değerler ise ortanca [minimum-maksimum] şeklinde verilmiştir.

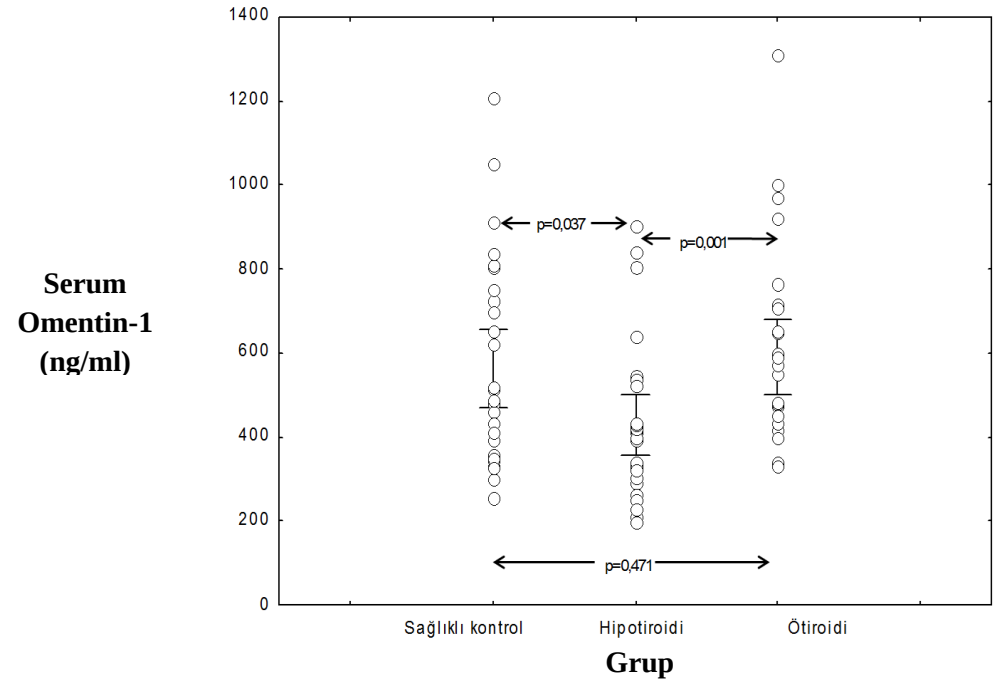
Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarının laboratuar değerleri

	Hasta grubu tedavi öncesi hipotiroid n=28	**Hasta grubu tedavi sonrası ötiroid** n=28	***P değeri*** *hipotiroid hasta ile ötiroid hasta*	**Kontrol** n=28	***P değeri*** *hipotiroid hasta ile kontrol*	***P değeri*** *ötiroid hasta ile kontrol*
TSH (μIU/ml)	72.9 [14.6-500]	1.26 [0.49-3.6]	**<0.001**	1.41 [0.56-3.8]	**<0.001**	0.896
sT4 (ng/dl)	0.57 [0.4-0.69]	1.19 [0.9-1.42]	**<0.001**	1.09 [0.99-1.46]	**<0.001**	**0.013**
sT3 (pg/ml)	2.24 ± 0.60	3.09 ± 0.37	**<0.001**	3.02 ± 0.32	**<0.001**	0.408
Anti Tg (U/ml)	85.2 [6.2-10000]	39.5 [2.2-10000]	**0.001**	1.05 [0-4.06]	**<0.001**	**<0.001**
Anti TPO (U/ml)	950 [8.1-2000]	417 [11.7-2000]	**0.001**	0.32 [0.01-3.1]	**<0.001**	**<0.001**
T. kolesterol (mg/dl)	235 ± 58	185 ± 30	**<0.001**	176 ± 31	**<0.001**	0.290
LDL-K (mg/dl)	151 ± 22	111 ± 22	**<0.001**	108 ± 25	**<0.001**	0.729
HDL-K (mg/dl)	53 ± 14	47 ± 10	**<0.001**	48 ± 9	0.206	0.482
TG (mg/dl)	150 [55-411]	118 [43-318]	0.234	84 [38-287]	**0.002**	**0.021**
Apo AI (mg/dl)	155 ± 26	143 ± 21	**<0.001**	145 ± 21	0.106	0.716
Apo B (mg/dl)	104 ± 28	91 ± 16	**0.008**	78 ± 20	**<0.001**	**<0.001**
HOMA-IR	2.1 [0.4-5.5]	1.8 [0.1-4.1]	**0.043**	1.4 [0.7-2.5]	**0.001**	**0.01**
hsCRP (mg/dl)	0.18 [0.01-0.92]	0.13 [0.03-0.82]	0.502	0.05 [0.02-0.29]	**0.007**	**<0.001**
Homosistein (μmol/L)	15.0 ± 8.2	11.7 ± 4.5	**0.01**	12.5 ± 4.8	0.174	0.505
GFR-MDRD (ml/dk/1.73 m$^{2)}$	95 ± 22	111 ± 21	**<0.001**	110 ± 21	**0.01**	0.959
Omentin-1 (ng/ml)	405 [197-906]	519 [332-1312]	**0.001**	483 [256-1207]	**0.037**	0.471
H-FABP (ng/ml)	2.55 ± 0.93	2.49 ± 0.29	0.737	2.56 ± 0.21	0.956	0.306

TSH: Tiroid stimulan hormon, Anti Tg: Tiroglobuline karşı gelişen antikor, Anti TPO: Tiroid peroksidaza (mikrozomal antijen) karşı gelişen antikor, T. kolesterol: Total kolesterol, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserid, Apo AI: Apolipoprotein AI, Apo B: Apolipoprotein B, hsCRP: Yüksek duyarlılıklı c-reaktif protein, GFR (MDRD): MDRD formülüne göre glomerüler filtrasyon hızı. H-FABP: Kalp tipi yağ asiti bağlayıcı protein.
Normal dağılım gösteren değerler ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyen değerler ise ortanca [minimum-maksimum] şeklinde verilmiştir.



Şekil 10. Hipotiroid hasta grubunda tedavi öncesi ve tiroid hormon replasman tedavisiyle ötiroidizm sağlandığında DEXA ile ölçülen yumuşak doku kitlesi değişimi (p=0.034).



Şekil 11. Hipotiroid hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası ile sağlıklı kontrol grubunda serum omentin-1 düzeyleri.

Tablo 8'de hasta ve kontrol gruplarının sistolik-diyastolik kan basınçları, karotid intima media kalınlıkları, akım aracılı dilatasyon ve epikardiyal yağ doku kalınlığı ölçümleri verilmiştir. Hipotiroid hasta grubunda, tedavi sonrası sistolik kan basıncı değişmezken, diyastolik kan basıncının anlamlı düzeyde azaldığı izlendi ($p=0.007$), (Tablo 8).

Hipotiroid hasta grubunda tiroid hormon replasman tedavisi öncesi bakılan karotid intima media kalınlığı, sağlıklı kontrol grubundan yüksek bulundu ($p<0.001$). Tiroid hormon replasman tedavisi ile ötiroidizm sağlandıktan sonra, tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde azaldığı ($p=0.001$) ve sağlıklı kontrol grubuna benzer ($p=0.773$) olduğu görüldü (Tablo 8 ve Şekil 12).

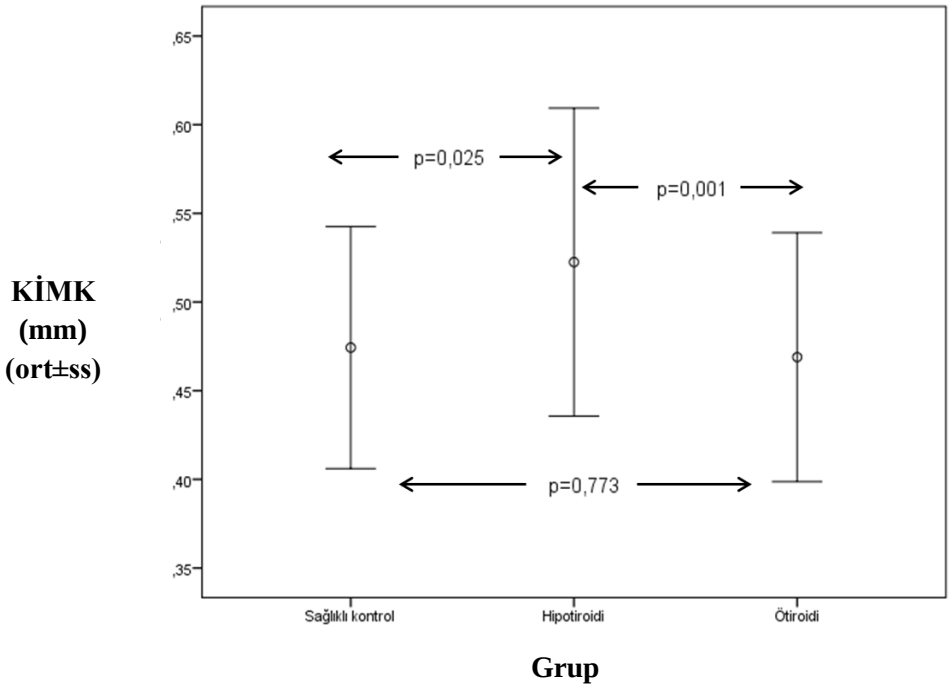
Hipotiroid hasta grubunda tiroid hormon replasman tedavisi öncesi bakılan FMD düzeyi sağlıklı kontrol grubundan düşük bulunmuş olup ($p=0.009$), tedaviyle ötiroidizm sağlandıktan sonra, tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde arttığı ($p=0.027$) ve sağlıklı kontrol grubuna benzer olduğu ($p=0.310$) görüldü (Tablo 8 ve Şekil 13).

Hipotiroid hasta grubunda tedavi öncesinde epikardiyal yağ doku kalınlığı 4.1 ± 0.8 mm olup sağlıklı kontrol grubundan (3.0 ± 0.4 mm) anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0.001$). Tiroid hormon replasman tedavisi ile ötiroidizm sağlandığında ise 3.8 ± 0.6 mm'ye düşerek anlamlı düzeyde azaldığı ($p=0.012$), ancak sağlıklı kontrol grubuna göre daha kalın olduğu izlendi ($p<0.001$), (Tablo 8 ve Şekil 14).

Tablo 8. Hasta ve kontrol gruplarının kan basıncı, karotid intima media kalınlığı, akım aracılı dilatasyon ve epikardiyal yağ doku kalınlıkları

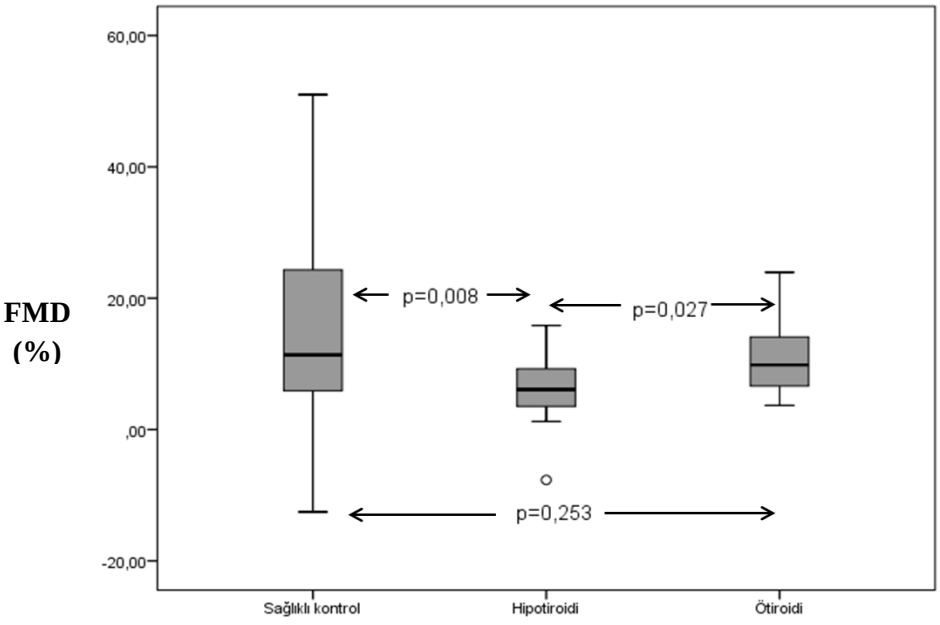
	Hasta grubu tedavi öncesi hipotiroid n=28	**Hasta grubu tedavi sonrası ötiroid** n=28	***P değeri*** *hipotiroid hasta ile ötiroid hasta*	**Kontrol** n=28	***P değeri*** *hipotiroid hasta ile kontrol*	***P değeri*** *ötiroid hasta ile kontrol*
SIS KB (mmHg)	120 [100-135]	120 [90-135]	0.227	120 [95-135]	0.246	0.458
DiA KB (mmHg)	80 [60-90]	80 [60-85]	**0.007**	80 [60-85]	0.081	0.890
KİMK (mm)	0.52 ± 0.09	0.47 ± 0.07	**0.001**	0.47 ± 0.07	**0.025**	0.773
FMD (%)	6.5 ± 4.9	10.7 ± 5.3	**0.027**	13.8 ± 12.9	**0.008**	0.253
EYDK (mm)	4.1 ± 0.8	3.8 ± 0.6	**0.012**	3.0 ± 0.4	**<0.001**	**<0.001**

SİS KB: Sistolik kan basıncı, DİA KB: Diyastolik kan basıncı, KİMK: Karotid intima media kalınlığı, FMD: Akım aracılı dilatasyon, EYDK: Epikardiyal yağ doku kalınlığı.
Normal dağılım gösteren değerler ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyen değerler ise ortanca [minimum-maksimum] şeklinde verilmiştir.



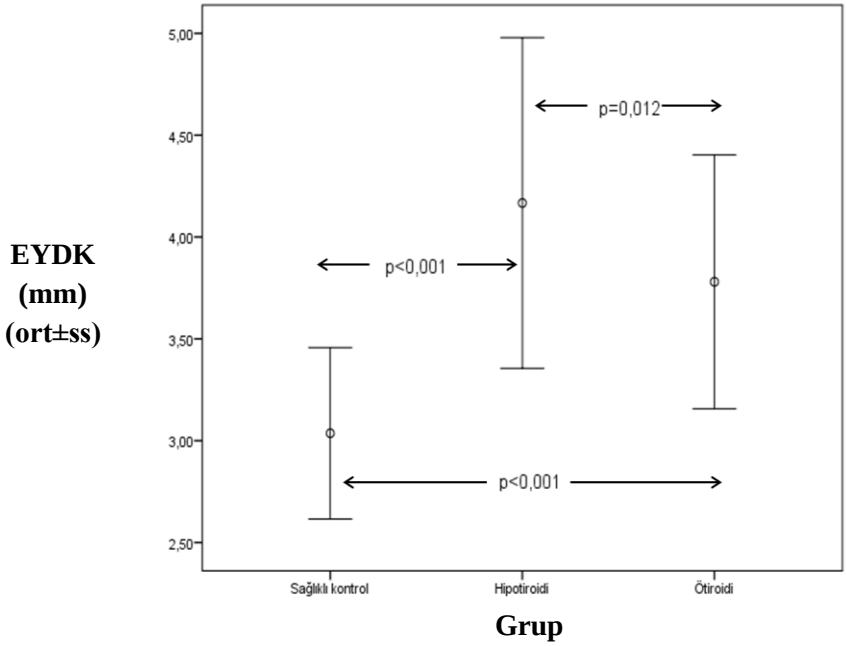
Şekil 12. Hipotiroid hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası ile sağlıklı kontrol grubunda karotid intima media kalınlıkları.

KİMK: Karotid intima media kalınlığı.



Şekil 13. Hipotiroid hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası ile sağlıklı kontrol grubunda akım aracılı dilatasyon ölçümleri.

FMD: Flow mediated dilatation (akım aracılı dilatasyon).



Şekil 14. Hipotiroid hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası ile sağlıklı kontrol grubunda epikardiyal yağ doku kalınlıkları.

EYDK: Epikardiyal yağ doku kalınlığı.

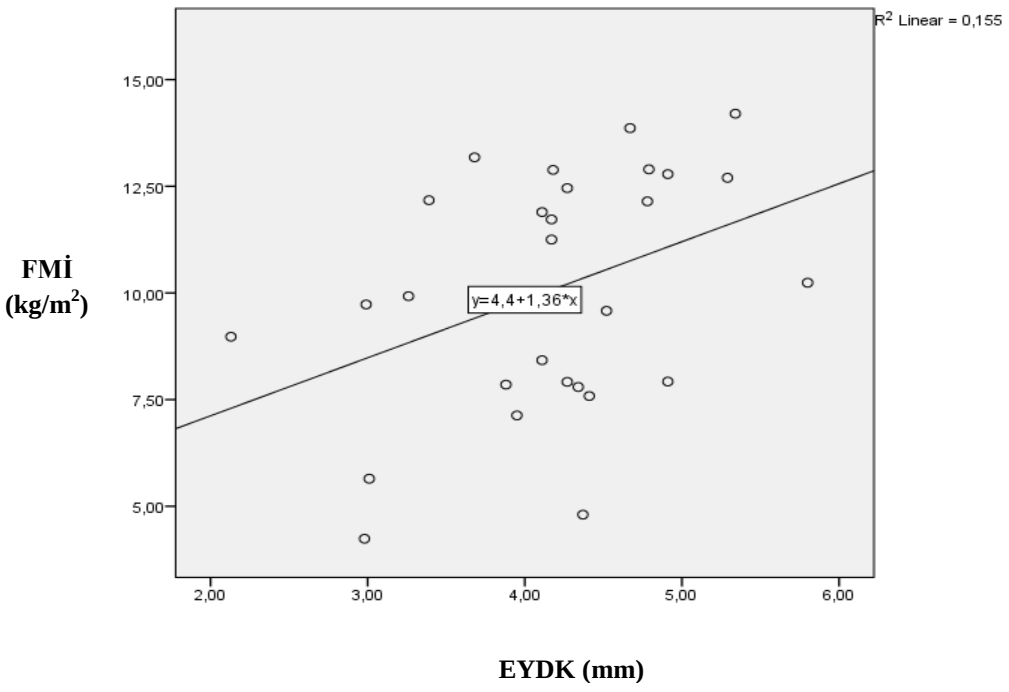
4.2. Korelasyon ve regresyon analizleri

Hipotiroid olup henüz tedavi almamış hasta grubunda (n=28), epikardiyal yağ doku kalınlığı ile beden kitle indeksi arasında bir korelasyon saptanmazken (r= 0.098, p= 0.619), yağ kitle indeksi ile pozitif bir korelasyon (r= 0.393, p=0.039) saptanmıştır (Tablo 9 ve Şekil 15).

Tablo 9. Hipotiroid olup tedavi almamış hasta grubunda epikardiyal yağ doku kalınlığı ile vücut kitle ve yağ kitle indeksleri arasındaki ilişki (n=28)

	r katsayısı	**p değeri**
Beden kitle indeksi (kg/m^2)	0.098	0.619
Yağ kitle indeksi (kg/m^2)	**0.393**	**0.039**

Analiz pearson korelasyon katsayısı (r) verilerek yapılmıştır.



Şekil 15. Hipotiroid olup henüz tedavi almamış hasta grubunda epikardiyal yağ doku kalınlığı ile yağ kitle indeksi arasındaki ilişki (n=28), (r= 0.393, p=0.039).

Tüm çalışma grubunda (tedavi öncesi hipotiroid hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu) (n=56), TSH ile vücut kompozisyonu ve metabolik parametreler arasındaki ilişkilerin değerlendirildiği analizde, TSH'nın yaş, BKİ, bel çevresi, HDL-K, Apo AI, homosistein, FMD, toplam yağ kitlesi, android yağ kitlesi, yumuşak doku kitlesi ve yağsız vücut kitlesi ile ilişkisinin olmadığı, ancak total kolesterol, LDL-K, trigliserid, Apo B, hsCRP, HOMA-IR, EYDK ve KİMK ile pozitif korelasyonu, GFR ve omentin-1 ile negatif korelasyonu olduğu görülmüştür (Tablo 10).

Tablo 10. Tüm çalışma grubunda TSH ile vücut kompozisyonu ve metabolik parametreler arasındaki korelasyon ilişkisi (n=56)

	rho katsayısı	**p değeri**
Yaş (yıl)	-0.024	0.858
Bel çevresi (cm)	0.223	0.099
Beden kitle indeksi (kg(m^2)	0.197	0.146
Toplam yağ kitlesi (kg)	0.191	0.158
Android yağ kitlesi (kg)	-0.211	0.119
Yağsız vücut kitlesi (kg)	0.191	0.159
Yumuşak doku kitlesi (kg)	0.189	0.162
Total kolesterol (mg/dl)	**0.622**	**<0.001**
LDL-K (mg/dl)	**0.595**	**<0.001**
HDL-K (mg/dl)	0.085	0.535
Trigliserid (mg/dl)	**0.483**	**<0.001**
Homosistein (μmol/L)	0.140	0.304
hsCRP (mg/dl)	**0.425**	**0.001**
Apo A (mg/dl)	0.192	0.157
Apo B (mg/dl)	**0.630**	**<0.001**
GFR (ml/dk/1.73 m^2)	**-0.308**	**0.021**
HOMA-IR	**0.365**	**0.006**
Omentin-1 (ng/ml)	**-0.375**	**0.004**
EYDK (mm)	**0.568**	**<0.001**
KİMK (mm)	**0.276**	**0.040**
FMD (%)	-0.265	0.053

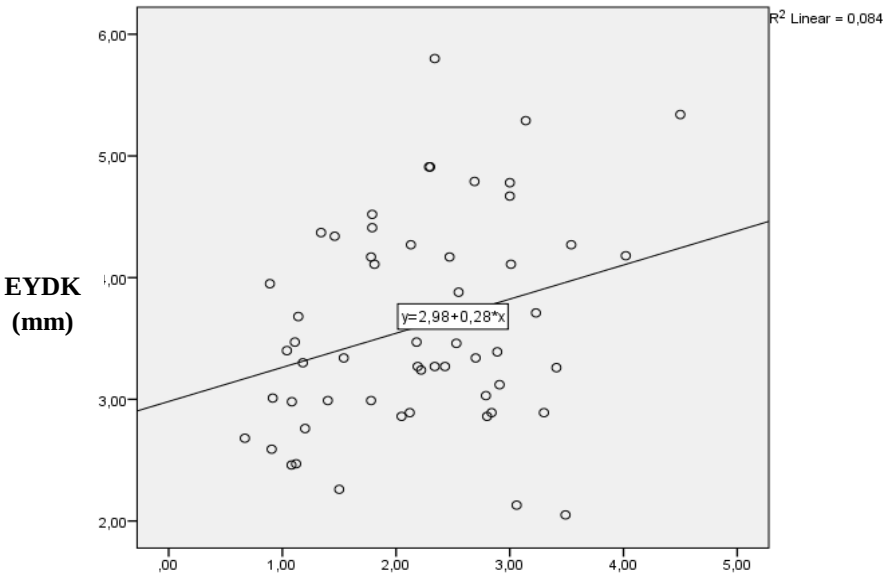
hsCRP: Yüksek duyarlılıklı c-reaktif protein, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, EYDK: Epikardiyal yağ doku kalınlığı, KİMK: Karotid intima media kalınlığı, FMD: Akım aracılı dilatasyon.
Analiz, spearman korelasyon katsayısı (rho) verilerek yapılmıştır.

Tüm çalışma grubunda (tedavi öncesi hipotiroid hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu) (n=56), EYDK ile vücut kompozisyonu ve metabolik parametreler arasındaki ilişkilerin değerlendirildiği analizde, EYDK'nın yaş, cinsiyet, BKİ, yağsız vücut kitlesi, yumuşak doku kitlesi, omentin-1, H-FABP, HDL-K, homosistein ve Apo AI ile ilişkisinin olmadığı, ancak yağ kitle indeksi, toplam yağ kitlesi, android yağ kitlesi, LDL-K, trigliserid, total kolesterol, hsCRP, Apo B, HOMA-IR, TSH ve anti-TPO ile pozitif korelasyonu saptanmıştır. Serbest T3 ve sT4 ile ise negatif korelasyonu olduğu görülmüştür (Tablo 11, Şekil 16 ve 17).

Tablo 11. Tüm çalışma grubunda epikardiyal yağ doku kalınlığı ile vücut kompozisyonu ve metabolik parametreler arasındaki korelasyon ilişkisi (n=56)

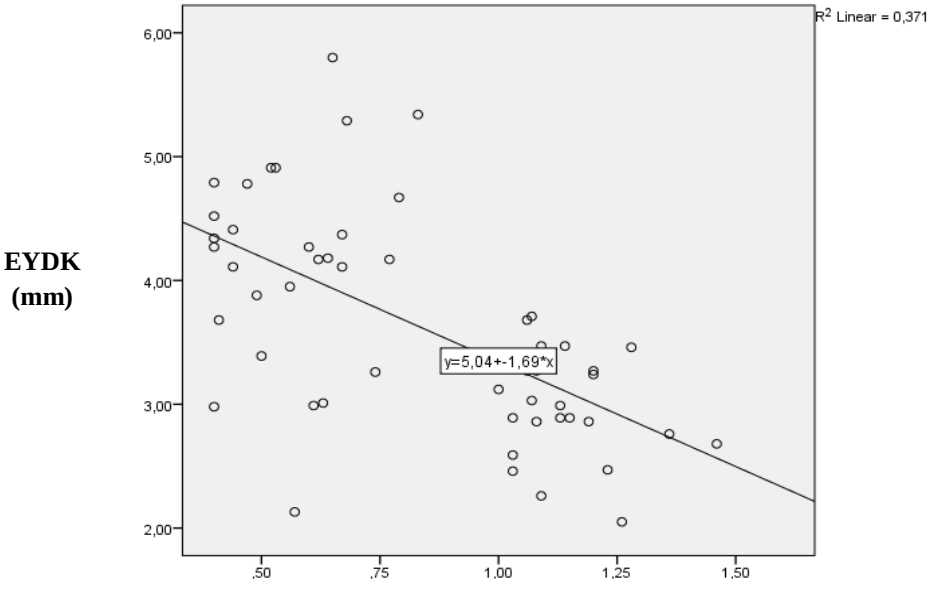
	korelasyon katsayısı	**p değeri**
Yaş (yıl)	-0.029*	0.831
Beden kitle indeksi (kg/m^2)	0.178*	0.188
Yağ kitle indeksi (kg/m^2)	**0.277***	**0.039**
Toplam yağ kitlesi (kg)	**0.275***	**0.040**
Android yağ kitlesi (kg)	**0.289***	**0.031**
Yağsız vücut kitlesi (kg)	-0.065**	0.633
Yumuşak doku kitlesi (kg)	-0.066**	0.630
Omentin-1 (ng/ml)	-0.034**	0.805
H-FABP (ng/ml)	0.040*	0,771
LDL-K (mg/dl)	**0.307***	**0.021**
HDL-K (mg/dl)	0.191*	0.158
Trigliserid (mg/dl)	**0.358****	**0.007**
Total kolesterol (mg/dl)	**0.388***	**0.003**
Homosistein (µmol/L)	0.072*	0.600
hsCRP (mg/dl)	**0.293****	**0.028**
Apo A (mg/dl)	0.206*	0.128
Apo B (mg/dl)	**0.344***	**0.009**
HOMA-IR	**0.404****	**0.002**
TSH (µU/ml)	**0.568****	**<0.001**
sT4 (ng/dl)	**-0.598****	**<0.001**
sT3 (pg/ml)	**-0.366***	**0.005**
Anti TPO (U/ml)	**0.522****	**<0.001**

* Normal dağılan veriler için analiz, pearson korelasyon katsayısı (r) verilerek yapılmıştır.
** Normal dağılmayan veriler için analiz, spearman korelasyon katsayısı (rho) verilerek yapılmıştır.



Şekil 16. Epikardiyal yağ doku kalınlığı ile android yağ kitlesi arasındaki ilişki (n=56) (r=0.289, p=0.031).

EYDK: Epikardiyal yağ doku kalınlığı.



Şekil 17. Epikardiyal yağ doku kalınlığı ile serbest T4 düzeyi arasındaki ilişki (n=56) (rho=-0.598, p<0.001).

EYDK: Epikardiyal yağ doku kalınlığı, sT4: Serbest T4.

Tüm çalışma grubunda (n=56), EYDK ile ilişkili faktörler, normal dağılmayan faktörlerin dönüşüm metodları ile normal dağılımları sağlandıktan sonra, çoklu adımsal doğrusal regresyon analizi ile değerlendirildiğinde EYDK'yı etkileyen faktörün serbest T4 düzeyi olduğu görülmüştür (Tablo 12).

Tablo 12. Tüm çalışma grubunda epikardiyal yağ doku kalınlığı ile ilişkili faktörlerin çoklu adımsal doğrusal regresyon analizi (n=56)

	Beta katsayısı (B)	**Standartlaştırılmış beta katsayısı (*β*)**	**p değeri**	**%95 CI**
sT4 (ng/dl)	-1.243	-0.581	**<0.001**	[-1.718] - [-0.768]

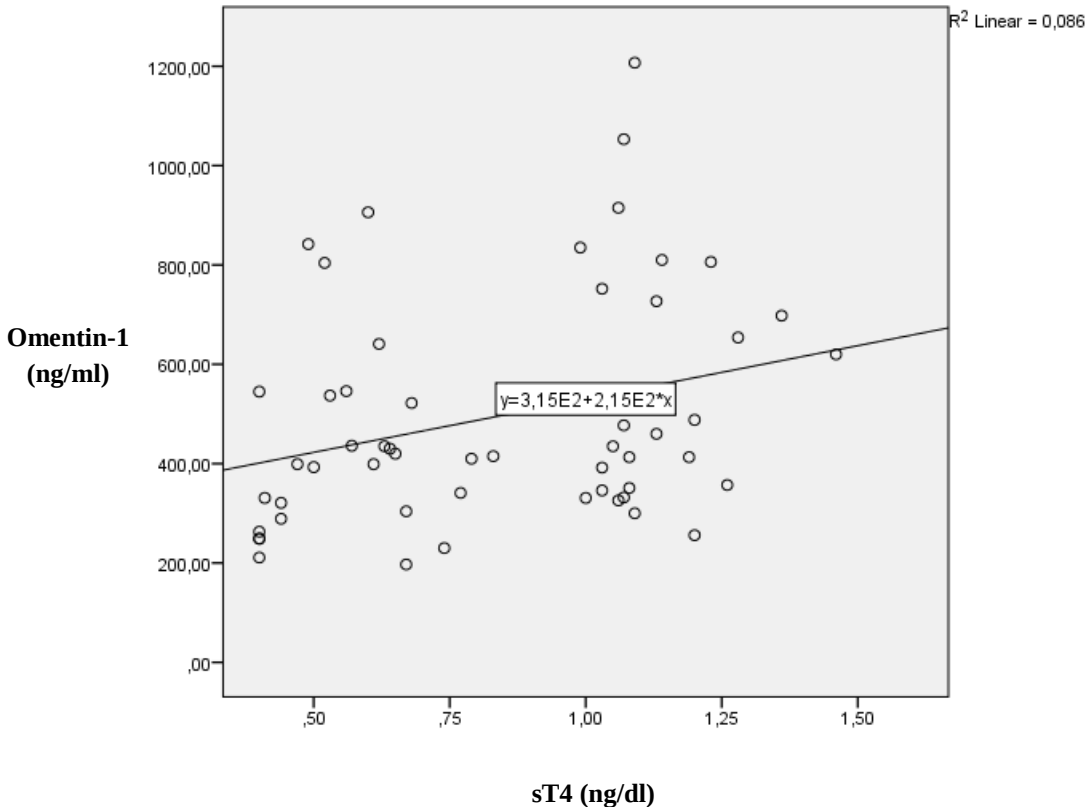
Bağımlı değişken: Epikardiyal yağ doku kalınlığı.
Bağımsız değişkenler: Toplam yağ kitlesi, android yağ kitlesi, total kolesterol, Apo B, ln trigliserid, hsCRP, karekök HOMA-IR, ln Anti TPO, ln serbest T4.

Tüm çalışma grubunda (tedavi öncesi hipotiroid hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu) (n=56), omentin-1 ile vücut kompozisyonu ve metabolik parametreler arasındaki ilişkilerin değerlendirildiği analizde, omentin-1'in yaş, cinsiyet, yağ kitle indeksi, toplam yağ kitlesi, android yağ kitlesi, HDL-K, homosistein, hsCRP, Apo AI, HOMA-IR, Anti TPO, EYDK, KİMK, FMD ile ilişkisinin olmadığı, ancak BKİ, yağsız vücut kitlesi, yumuşak doku kitlesi, LDL-K, trigliserid, total kolesterol, Apo B, TSH ile negatif korelasyonu saptanmıştır. Serbest T3 ve sT4 düzeyi ile ise pozitif korelasyonu olduğu görülmüştür (Tablo 13 ve Şekil 18).

Tablo 13. Tüm çalışma grubunda omentin-1 ile vücut kompozisyonu ve metabolik parametreler arasındaki korelasyon ilişkisi (n=56)

	rho katsayısı	**p değeri**
Yaş (yıl)	-0.098	0.471
Beden kitle indeksi (kg/m^2)	**-0.306**	**0.022**
Yağ kitle indeksi (kg/m^2)	-0.216	0.111
Toplam yağ kitlesi (kg)	-0.243	0.071
Android yağ kitlesi (kg)	-0.205	0.129
Yağsız vücut kitlesi (kg)	**-0.288**	**0.032**
Yumuşak doku kitlesi (kg)	**-0.276**	**0.039**
LDL-K (mg/dl)	**-0.415**	**0.001**
HDL-K (mg/dl)	0.120	0.377
Trigliserid (mg/dl)	**-0.293**	**0.028**
Total kolesterol (mg/dl)	**-0.395**	**0.003**
Homosistein (µmol/L)	-0,106	0.436
hsCRP (mg/dl)	-0.163	0.230
Apo A (mg/dl)	0.122	0.370
Apo B (mg/dl)	**-0363**	**0.006**
HOMA-IR	-0.024	0.858
EYDK (mm)	-0.034	0.805
KİMK (mm)	-0.159	0.242
FMD (%)	0.099	0.475
TSH (µU/ml)	**-0.375**	**0.004**
sT4 (ng/dl)	**0.315**	**0.018**
sT3 (pg/ml)	**0.361**	**0.006**
Anti TPO (U/ml)	-0.142	0.297

EYDK: Epikardiyal yağ doku kalınlığı, KİMK: Karotid intima media kalınlığı, FMD: Akım aracılı dilatasyon.
Analiz, spearman korelasyon katsayısı (rho) verilerek yapılmıştır.



Şekil 18. Serum omentin-1 düzeyi ile serbest T4 düzeyi arasındaki ilişki (n=56) (rho=0.315, p=0.018).

Tüm çalışma grubunda (n=56), omentin-1 ile ilişkili faktörler, normal dağılmayan faktörlerin dönüşüm metodları ile normal dağılımları sağlandıktan sonra, çoklu adımsal doğrusal regresyon analizi ile değerlendirildiğinde omentin-1 ile en fazla ilişkili olan faktörün Apo B düzeyi olduğu görülmüştür (Tablo 14).

Tablo 14. Tüm çalışma grubunda omentin-1'i etkileyen faktörlerin çoklu adımsal doğrusal regresyon analizi (n=56)

	Beta katsayısı (B)	**Standartlaştırılmış beta katsayısı (*β*)**	**p değeri**	**%95 CI**
Apo B (mg/dl)	-0.003	-0.430	**0.001**	[-0.005] - [-0.001]

Bağımlı değişken: Log omentin-1.
Bağımsız değişkenler: Beden kitle indeksi, 1/yumuşak doku kitlesi kitlesi, Apo B, ln trigliserid, total kolesterol, ln serbest T4.

5. TARTIŞMA

Hipotiroidizmin vücut ağırlığında artışa yol açtığı bilinmektedir. Aşikar hipotiroidi ile başvuran hastaların kilo alımı öyküsünün olması, hipertiroidizmde ise hastaların genellikle kilo kaybı ile gelmeleri tiroid hormonlarının vücut ağırlığı üzerinde etkili olduğunu düşündürmektedir, ancak hipotiroidide gelişen vücut ağırlığı artışından ön planda sorumlu olan faktörün ne olduğu (yağ doku artışı veya su-tuz tutulumu) konusunda çelişkili yayınlar bulunmaktadır.

Çalışmamızda, kronik tiroidite bağlı yeni tanı aşikar hipotiroidisi olan, obezitesi olmayan (BKİ<30 kg/m^2) yeni tanı konmuş aşikar hipotiroidili hastanın tiroid hormon replasman tedavisi ile ötiroidi sağlanıp 6. ayda yapılan kontrollerinde vücut ağırlıkları ve beden kitle indekslerinde anlamlı düzeyde azalma olduğu görüldü. Bu da bize hipotiroidide vücut ağırlığı ve beden kitle indeksi artışının olduğunu ve tedavi sonrasında gerilediğini gösterdi. Ancak, bu veriler ışığında, hipotiroididekı kilo artışının obeziteye neden olabileceğini söylemek zordur. Çünkü, obezite vücutta yağ dokuda artış olması şeklinde tanımlanmaktadır (162). Çalışmamızda hipotiroidinin kişinin vücut kompozisyonu ve yağ dağılımı üzerine olan etkisini değerlendirmek amacıyla, vakalarımız (28 aşikar hipotiroidili hasta tiroid hormon replasman tedavisi öncesi ve tedavi sonrası 6. ayda, 28 sağlıklı ötiroid kontrol grubu) vücut kompozisyonu değerlendirmesinde güvenilir bir yöntem olarak kabul edilen DEXA ile incelendi. Takip sürecinde hastaların yaşam tarzı ve beslenme düzenine müdahalede bulunulmadı. Yapılan vücut kompozisyonu değerlendirmesinde, tedavi sonrasında

hastaların toplam yağ kitlesi (total fat mass) değişmezken, yağsız vücut kitlesi (fat free mass) ve yumuşak doku kitlesinde (lean mass) anlamlı azalma olduğunu görüldü. Bu konuda literatürdeki çalışmalar incelendiğinde az sayıda hasta ile yapılan farklı sonuçlara ulaşıldı. Hoogwerf ve ark. (8) antropometrik ölçüm yöntemleri (vücut ağırlığı ölçümü) ile yaptıkları çalışmada, hipotiroidisi olup replasman tedavisi verilen 18 hastanın tedavi sonrası 6. ayda kilo kaybettiklerini fakat 24. ayda tekrar tedavi öncesindeki vücut ağırlıklarına döndükleri ifade etmişlerdir. Brunova ve ark. (134) hipotiroidinin replasman tedavisinin hem vücut ağırlığı, hem de vücut kompozisyonunda bir değişikliğe yol açmadığı bildirmişlerdir. Gjedde ve ark. (10) hipotiroidisi olan 11 hasta ile yaptıkları takip çalışmasında, LT4 tedavisi ile ötiroidizm sağlandığında BKİ'nin ve yumuşak doku kitlesinin azaldığı, yağ doku kitlesinin ise artığı rapor edilmiştir. Hipotiroidisi olup replasman tedavisi verilen 12 hastanın 1 yıl izlendiği yakın dönemde yapılmış olan bir takip çalışmasında, hastaların tedavi sonrası anlamlı düzeyde kilo kaybettikleri, ancak bu kilo kaybının yağ dokudan değil, yağsız vücut kitlesinden olduğu ifade edilmiştir (9). Yukarıda da özetlediğimiz gibi, bizim çalışmamıza benzer şekilde, vücut yağ dağılımını belirlemek için kullanılan duyarlı bir yöntem olan DEXA ile yapılan az sayıdaki çalışma da (9, 10, 134), hipotiroidide görülen kilo artışının, obezite tanımındaki 'yağ doku komponentinde artış' şeklinde olmadığı bulgumuzu desteklemektedir.

Yağsız vücut kitlesi (fat free mass), yumuşak doku kitlesi (lean mass) ve kemik mineral kitlesinden oluşmaktadır. Yumuşak doku kitlesi ise vücut suyu (hücre içi ve hücre dışı), vücut proteinleri (viseral organlar, iskelet kası ve diğer

yumuşak dokular) ve yumuşak doku minerallerini içermektedir. Çalışmamızda kilo azalmasından sorumlu olan faktörün yağsız vücut kitlesi ve yumuşak doku kitlesindeki azalma olduğunun görülmesi üzerine, yumuşak doku kitlesindeki azalmadan sorumlu olabilecek olası patogenetik mekanizmanın glomerüler filtrasyon hızında ve serbest su klirensindeki azalma olabileceği düşünülmüştür. Tiroid hormon replasman tedavisi öncesi değerlendirilen glomerüler filtrasyon hızı, hipotiroid hasta grubunda sağlıklı kontrol grubundan düşüktü ve tedavi sonrasında, öncesine göre anlamlı düzeyde artış olduğu görüldü. Aynı zamanda, serum TSH düzeyi ile GFR arasında negatif bir korelasyon olduğu izlendi. Çalışmamızda da gösterilen, hipotiroidide azalan glomerüler filtrasyon hızının, serbest su klirensinde azalmaya yol açtığı düşünüldü. Bazı çalışmalarda hipotiroidizmde, serum anti-diüretik hormon düzeylerinin de yüksek olduğu gösterilmiştir (69). Buna ilave olarak hipotiroidide su tutma kapasitesi yüksek olan glikozaminoglikanların da arttığı bilinmektedir (163). Hipotiroidide total vücut sodyumu artar ve bu fazla sodyumun ekstraselüler mukopolisakkaridlere bağlanarak hastada interstisyel alanda su birikimine yol açtığı iddia edilmektedir (70). Bu da hipotiroidide görülen vücut ağırlığı ve BKİ artışından sorumlu olabilir. Tiroid hormon replasman tedavisi sonrası ötiroidi sağlandığında, glomerüler filtrasyon hızı ve serbest su klirensinin artarak yumuşak doku kitlesinde (vücut suyu, vücut proteinleri ve yumuşak doku minerallerinden oluşmaktadır) ve yağsız vücut kitlesinde (yumuşak doku kitlesi ve kemik mineral kitlesinden oluşmaktadır) azalmaya neden olabileceği düşünüldü.

Literatürde serum TSH düzeyi ile vücut ağırlığı ve BKİ arasında pozitif bir korelasyon olduğunu ifade eden yayınlar mevcuttur (2-6). Souza MA ve ark.'nın 18 çalışmayı kapsayan metaanalizinde, normal aralıkta ancak artmış serum TSH düzeyi ile adiposite artışı arasında pozitif bir ilişki olduğunu ifade eden çalışmaların yanında, ilişki olmadığını rapor eden yayınların da olduğu ifade edilmiştir (4). Westerink J. ve ark (7) normal aralıkta ancak artmış TSH düzeylerinin artmış viseral yağ dokusu (viseral yağ kalınlığı USG ile ölçülmüş) ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise serum TSH düzeyi ile toplam yağ kitlesi ve viseral yağ dokunun bir göstergesi olan android yağ kitlesi arasında bir ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda, viseral yağ dokunun bir göstergesi olan android yağ kitlesinde, tiroid hormon replasman tedavi öncesi ve sonrası anlamlı bir değişiklik saptanmamıştı. Viseral yağ dokusu ile ilişkisi gösterilmiş olan epikardiyal yağ doku kalınlığı (EYDK) da çalışmamızda incelendi ve hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Epikardiyal yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna benzer özellikler taşıdığı, bu nedenle kalbin kahverengi yağ dokusu olabileceği ifade edilmektedir (14). Epikardiyal yağ dokudan kahverengi yağ dokusunun bir göstergesi olan termojenik etkili çözücü protein-1 (UCP-1) ekpresyonu olduğunun gösterilmesi ile EYD'nin miyokard ve koroner arterleri hipotermiden korumada etkili bir kahverengi yağ doku görevi de üstlenmiş olabileceği hipotezi öne sürülmektedir (14, 140). Çalışmamızda tiroid hormon replasman tedavisi ile ötiroidizm sağlandığında EYDK'nın anlamlı düzeyde azaldığı, ancak sağlıklı kontrol grubuna göre hala yüksek olduğu izlendi.

Altı aylık takip süresinin EYDK'nın normale dönmesi için kısa bir süre olabileceği düşünülmekle birlikte elimizde bu hipotezi destekleyecek veri yoktur. Hipotiroidizmde kahverengi yağ doku miktarı ve değişiminin değerlendirildiği bir çalışmaya ulaşılamamakla birlikte, çalışmamızda aşikar hipotiroidi durumunda gözlediğimiz EYDK artışının, kahverengi yağ doku işlevi üstlenerek miyokard ve koroner arterleri hipotermiden korumaya yönelik gelişen fizyolojik bir adaptasyon mekanizması olabileceği de düşünülmüştür. Bildiğimiz kadarı ile literatürde, hipotiroidizmde epikardiyal yağ dokusunun tedavi öncesi ve tiroid hormon replasman tedavisi sonrası ötiroidken değerlendirildiği longitudinal bir takip çalışması yoktur. Fakat, yapılan karşılaştırmalı kesitsel çalışmalarda hem subklinik hem de aşikar hipotiroidide, ötiroid sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde artmış EYDK bulunduğu ifade edilmiştir (22, 23). Çalışmamız, literatürde bu konuda yer alan sınırlı sayıda çalışmayı destekler nitelikte olup, prospektif longitudinal bir takip çalışması olması nedeniyle değerlidir. Çalışmamızda EYDK'nın yağ kitle indeksi, toplam yağ kitlesi, android yağ kitlesi, LDL-K, trigliserid, total kolesterol, Apo B, hsCRP, HOMA-IR, TSH ve anti TPO ile pozitif korelasyonu saptanmıştır. Serbest T3 ve sT4 düzeyi ile ise negatif korelasyonu olduğu görülmüştür. Sonuç olarak çalışmamızda hipotiroid hastalarımızda tedavi ile viseral yağ dokusunun göstergesi olan android yağ kitle ölçümlerinde anlamlı bir azalma izlenmezken, kalbin viseral yağ dokusu olarak kabul edilen epikardiyal yağ kitlelerinde anlamlı azalma olduğu ve serbest T4 düzeyi azaldıkça EYDK'nın arttığı saptandı. EYDK'yı etkileyen diğer faktörler

ile birlikte değerlendirildiğinde hipotiroid hastalarda EYDK'yı etkileyen esas faktörün serbest T4 düzeyi olduğu sonucuna ulaşıldı.

Epikardiyal yağ dokusu hem parakrin, hem de vazokrin yol ile koroner damarları etkileyebilmektedir (12). Artmış olan epikardiyal yağ dokusunun bu yolla koroner aterosklerozda etkili olabileceği düşünülmektedir (14). Bu hipoteze göre parakrin etkide epikardiyal yağ dokusu tarafından salınan adipositokinler, koroner damarın adventisyası, mediasındaki damar düz kas hücreleri, intimadaki endotel hücreleri ve aterosklerotik plaktaki hücresel komponentlere etki eder. Vazokrin etkide ise epikardiyal yağ doku tarafından koroner damarın vazo vazorumlarına adipositokinler salınır ve bu yolla koroner arterin media ve intima tabakalarındaki hücrelere etki eder (14, 25, 141). Epikardiyal yağ dokusunun obeziteden bağımsız olarak koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğunu ifade eden çalışmalar vardır (21). Yine epikardiyal yağ dokusunun diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak subklinik ateroskleroz ile ilişkili olduğunu ifade eden çalışmalar vardır (142). Hipotiroidizmde gelişen ateroskleroz patogenezinde, bölüm 2.5'de ayrıntılı olarak anlatılan yolaklar dışında bilinmeyen başka patogenetik mekanizmaların da olabileceği ifade edilmektedir. Çalışmamızda, epikardiyal yağ doku artışının, hipotiroidide gelişen koroner arter hastalığı patogenezinde rolü olabilecek ilave yeni bir etken olabileceğini düşünüyoruz. Çalışmamızda, hipotiroidide daha önceden tanımlanmış diğer aterosklerotik belirteçlerin düzeyleri de araştırıldı. Serum TSH düzeyi ile total kolesterol, LDL-K, trigliserid ve Apo B arasında pozitif korelasyon saptandı. Yine çalışmamızda, hsCRP düzeyinin hipotiroid hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olduğu,

homosistein düzeyinin ise tedavi sonrası anlamlı düzeyde azaldığı ve serum TSH düzeyi ile hsCRP düzeyi arasında pozitif bir korelasyon olduğu görüldü. Hipotiroidide aterosklerozun göstergesi olan KİMK'nın arttığı ve tedavi sonrasında düzeldiğini gösteren çalışmalar vardır (112-114). Chiche ve ark. (116) geniş bir hasta grubu ile yaptıkları bir çalışmada ise hipotiroidinin karotid arter aterosklerozunda diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız bir risk faktörü olmadığı ifade edilmiştir. Biz de çalışmamızda KİMK'nın tedavi sonrasında, öncesine göre anlamlı düzeyde azaldığı ve sağlıklı kontrol grubuna benzer olduğunu gördük. Serum TSH düzeyi ile KİMK arasında pozitif korelasyon olduğunu saptadık. Hipotiroidizmde FMD yanıtlarının değerlendirildiği çalışmalarda TSH düzeyi ile FMD'nin ters korele olduğu ve hipotiroid hastalarda FMD yüzde değişimin daha düşük olduğunu gösteren raporlar vardır (125, 126). Çalışmamızda hipotiroid hasta grubunda, endotel disfonksiyonunun erken göstergesi olan FMD değişim yüzdesini sağlıklı kontrol grubundan düşük bulduk, tedavi sonrasında ise anlamlı düzeyde arttığı ve sağlıklı kontrol grubuna benzer olduğunu gördük. Bu veriler literatürde bu konuda yapılmış yayınları destekler nitelikte idi. Hipotiroidide total kolesterol ve özellikle LDL-K artışı olur. Yine plazma homosistein düzeylerinin arttığı ve tedavi sonrası normale döndüğü gösterilmiştir (99-100). Hem subklinik hem de aşikar hipotiroidide tiroid hormon replasman tedavisi sonrası non-HDL kolesterol düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (101). Çalışmamızda, hipotiroid hastalarda ateroskleroz risk faktörü ve göstergelerinin arttığı ve tedavi sonrası ötiroidinin

sağlanması ile bunların çoğunda (hsCRP haricinde) iyileşme sağlandığı gösterilmiştir.

Hipotiroidide vücut yağ dağılımının ayrıntılı olarak araştırıldığı çalışmamızda, yağ dokusu ile ilişkili bir adipositokin olan omentin-1 düzeyleri de araştırıldı. Obezlerde hem dolaşımdaki omentin-1 düzeyi, hem de omentin-1 gen ekspresyonunun azaldığı ve hipokalorik diyet ile takipte arttığı gösterilmiştir (15, 16). Fain ve ark. 2008 yılında omental yağ doku dışında epikardiyal yağ dokudan da omentin-1 ekspresyonu olduğunu göstermelerinden sonra omentin-1'in de aterosklerozda etkili olabileceği fikri ortaya konmuştur (160). Biz de çalışmamızda hipotiroidizmde, epikardiyal yağ doku kalınlığı ile birlikte omentin-1 düzeyindeki değişimi ve bunların aterosklerotik belirteçler ile ilişkisini inceledik. Hipotiroidizmde omentin-1 düzeyinin araştırıldığı bir çalışma bildiğimiz kadarı ile yoktur. Çalışmamızda serum omentin-1 düzeyinin hipotiroid hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre düşük olduğu, tedavi sonrasında ise anlamlı düzeyde yükseldiğini gördük. Omentin-1 düzeyinin, TSH ile negatif yönde, serbest T4 ve serbest T3 düzeyi ile pozitif yönde ilişkisi olduğunu saptadık. Çalışmamızda, omentin-1 düzeyi ile beden kitle indeksi arasında negatif bir ilişkisi saptandı, fakat toplam yağ kitlesi, android yağ kitlesi ve epikardiyal yağ doku kalınlığı arasında bir ilişki saptanmadı. Omentin-1 düzeyi ile ilişkili faktörler birlikte değerlendirildiğinde omentin-1 üzerinde en fazla Apo B düzeyinin etkili olduğu görüldü.

Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP) ise kalp kası hücre sitoplazmasındaki yağ asitlerinin taşınmasında görevli hücre içi bir molekül olup

kalp kası hasarının hızlı bir belirtecidir (26). Miyokardial iskemi için sensitif ve spesifik bir belirteçtir (27). Literatürde hipotiroidizmde H-FABP düzeyinin değerlendirildiği ve EYDK ile ilişkisinin incelendiği bir çalışmaya ulaşılamamıştır. Çalışmamızda hipotiroidizmde H-FABP düzeyinin tedavi sonrası değişmediği, sağlıklı kontrol grubu ile arasında fark olmadığı ve EYDK ile ilişkili olmadığı görüldü. İnsanda epikardiyal yağ dokusu, yağ asidi bağlayıcı protein-4 (FABP-4) eksprese eder (24). Bu bağlayıcı proteinin epikardiyal yağ dokusundan miyokarda enerji temini için FFA'ları taşıdığı düşünülmektedir, ancak bu henüz gösterilememiştir (25). Hipotiroidinin H-FABP düzeyi ile ilişkisi saptanmamış olmakla birlikte, FABP-4 düzeyinin hipotiroid hastalarda değerlendirilmesi halinde daha farklı sonuçlar elde edilebileceği düşünülmüştür.

Hipotiroid hastalarda HOMA-IR indeksi ötiroid kontroller ile karşılaştırıldığında bazı çalışmalarda normal bulunmuş (45, 46, 51), bazılarında ise artmış bulunmuştur (49, 52). Çalışmamızda hipotiroid hastalarda tedavi sonrasında HOMA-IR düzeyinin tedavi öncesine göre azaldığı izlenirken, sağlıklı kontrol grubu ile tedavi sonrası grup arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür. Serum TSH düzeyi ile HOMA-IR arasında pozitif korelasyon olduğu izlenmiş olup buradan yola çıkarak hipotiroidide insülin direnci geliştiği ve tedavi ile azaldığı sonucuna ulaşılmış, ancak 6 aylık sürenin sağlıklı kontrol grubundaki HOMA-IR düzeyine düşmesi için kısa bir süre olabileceği düşünülmüştür. Yine de çalışmamızdaki veriler ışığında hipotiroidide gelişen ateroskleroz patogenezinde, artmış olan insülin direncinin etkili olabileceği söylenebilir.

Çalışmamızın güçlü yanları, tedavi almamış aşikar hipotiroidili hastaların tiroid hormon replasman tedavisi öncesi ve sonrası 6. ayda ötiroidi sağlandığında longitudinal olarak değerlendirilmiş olması ve sağlıklı ötiroid kontrol grubu ile karşılaştırılmış olmaları, vücut kompozisyonlarının duyarlı bir yöntem olan DEXA ile değerlendirilmiş olmasıdır. Buna ilave olarak hasta ve kontrol grubunda tiroid fonksiyon bozukluğu dışında araştırılan parametreleri etkileyecek ek hastalık ve faktörlerin (sigara, ilaç vs) olmamasına dikkat gösterilmiş, obez hastalar çalışmaya alınmamıştır. Çalışmamızın kısıtlı yanı ise hastaların gıda ve enerji alımlarının monitörize edilememiş olmasıdır.

Sonuç olarak, çalışmamızda hipotiroidide hastaların tedavi ile kilo verdikleri, BKİ'lerinin azaldığı görülmüş ve bundan esas olarak yumuşak doku kitlesinde ve yağsız vücut kitlesindeki azalmanın sorumlu olduğu gözlenmiştir. Yumuşak doku kitlesindeki azalmadan sorumlu olabilecek olası patogenetik mekanizmanın glomerüler filtrasyon hızında ve serbest su klirensindeki azalma olabileceği düşünülmüştür. Bunun dışında, hipotiroidide kalbin viseral yağ dokusu olduğu düşünülen ve kahverengi yağ dokusu özellikleri olduğu gösterilen EYDK düzeyinin sT4 ile orantılı şekilde arttığı ve tiroid hormon replasman tedavisi sonrası ötiroidi sağlandığında tekrar azaldığı, fakat hala sağlıklı kontrol grubuna göre kalınlık artışı olduğu gösterilmiştir. Bu durumun tedavi süresi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Subklinik ateroskleroz ile ilişkisi gösterilmiş olan EYDK artışının, hipotiroidinin yol açtığı koroner aterosklerotik süreç için farklı bir patogenetik yolak olabileceği de düşünülmüştür. Bunlara ilave olarak, çalışmamızda viseral adipöz doku ve EYD ile ilişkisi gösterilmiş olan bir

adipositokin olan omentin-1 düzeyinin hipotiroidide azaldığı, tiroid hormon replasman tedavisi ile ötiroidi sağlandığında arttığı, sT4 ve sT3 düzeyi ile pozitif, TSH ile negatif yönde ilişkisi olduğu görülmüştür. Hipotiroidide ateroskleroz ve endotel disfonksiyonunu gösteren biyokimyasal (hsCRP ve homosistein) ve ölçümsel (KİMK ve FMD) belirteçlerin de olumsuz yönde etkilendiği, ötiroidi sağlandığında hsCRP dışında diğerlerinin kontrol grubu ile benzer düzeylerde olduğu gösterilmiştir.

6. SONUÇLAR

1- Aşikar hipotiroidisi olan hastalarda tiroid hormon replasman tedavisi ile ötiroidi sağlandığında vücut ağırlığı ve beden kitle indeksinde azalma olmuştur.

2- Aşikar hipotiroidizmde tiroid hormon replasman tedavisi sonrası vücut ağırlığı ve beden kitle indeksindeki azalmadan yağ dokusundaki azalma değil, yağsız vücut kitlesindeki azalma sorumludur.

3- Aşikar hipotiroidisi olan hasta grubunda epikardiyal yağ doku kalınlığı, sağlıklı kontrol grubundan yüksek saptanmış ve tiroid hormon replasman tedavisi sonrasında anlamlı düzeyde azalmış, ancak hala sağlıklı kontrol grubundan yüksek olduğu görülmüştür.

4- Aşikar hipotiroidizmde glomerüler filtrasyon hızının sağlıklı kontrol grubuna göre azaldığı ve tiroid hormon replasman tedavisi sonrası anlamlı düzeyde artarak sağlıklı kontrol grubu ile benzer hale geldiği görülmüştür.

5- Aşikar hipotiroidide total kolesterol, LDL-K, HDL-K, Apo AI, Apo B düzeylerinin, tiroid hormon replasman tedavisi sonrasında anlamlı düzeyde azaldığı ve Apo B dışında belirtilen lipid parametrelerinin sağlıklı kontrol grubu ile benzer olduğu görülmüştür. Trigliserid düzeylerinde ise anlamlı bir değişiklik olmamıştır.

6- Aşikar hipotiroidizmde omentin-1 düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre düşükken, tiroid hormon replasman tedavisi sonrasında anlamlı düzeyde artarak sağlıklı kontrol grubu ile benzer düzeye yükseldiği görülmüştür.

7- Aşikar hipotiroidizmde H-FABP düzeyinin tiroid hormon replasman tedavisi sonrası değişmediği ve sağlıklı kontrol grubu ile arasında fark olmadığı görülmüştür.

8- Aşikar hipotiroidide hsCRP düzeyi sağlıklı kontrol grubundan yüksek bulunmuş, ancak tiroid hormon replasman tedavisi ile değişmediği görülmüştür.

9- Aşikar hipotiroidide homosistein düzeyi tiroid hormon replasman tedavisi sonrasında anlamlı düzeyde azalmıştır.

10- Aşikar hipotiroidide HOMA-IR indeksi sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek saptanmış ve tiroid hormon replasman tedavisi sonrasında anlamlı düzeyde azalmış, ancak hala sağlıklı kontrol grubundan yüksek bulunmuştur.

11- Aşikar hipotiroid hasta grubunda tiroid hormon replasman tedavisi sonrası sistolik kan basıncı değişmezken, diyastolik kan basıncı anlamlı düzeyde azalmıştır.

12- Aşikar hipotiroidisi olan hasta grubunda karotid intima media kalınlığı sağlıklı kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Tiroid hormon replasman tedavisi sonrasında anlamlı düzeyde azalarak sağlıklı kontrol grubuna benzer olduğu saptanmıştır.

13- Aşikar hipotiroidili hasta grubunda akım aracılı dilatasyon (FMD) yüzdesi sağlıklı kontrol grubundan düşük bulunmuş olup, tiroid hormon replasman tedavisi sonrasında anlamlı düzeyde artarak sağlıklı kontrol grubuna benzer olduğu görülmüştür.

14- Tüm çalışma grubunda (tedavi öncesi hipotiroid hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu) serum TSH düzeyinin total kolesterol, LDL-K, trigliserid, Apo B, hsCRP, HOMA-IR, epikardiyal yağ doku kalınlığı ve karotid intima media kalınlığı ile pozitif korelasyonu, glomerüler filtrasyon hızı ve omentin-1 düzeyi ile negatif korelasyonu olduğu görülmüştür.

15- Tüm çalışma grubunda epikardiyal yağ doku kalınlığının yağ kitle indeksi, toplam yağ kitlesi, android yağ kitlesi, LDL-K, trigliserid, total kolesterol,

Apo B, HOMA-IR, TSH ve anti TPO ile pozitif korelasyonu, serbest T3 ve serbest T4 düzeyi ile negatif korelasyonu olduğu görülmüştür.

16- Hipotiroidide serbest T4 düzeyi, epikardiyal yağ doku kalınlığını öngören bağımsız bir faktördür.

17- Serum omentin-1 düzeyinin; beden kitle indeksi, yağsız vücut kitlesi, yumuşak doku kitlesi, LDL-K, trigliserid, total kolesterol, Apo B ve TSH ile negatif korelasyonu, serbest T3 ve serbest T4 düzeyi ile pozitif korelasyonu olduğu görülmüştür.

7. KAYNAKLAR

1- Kim B. Thyroid hormone as a determinant of energy expenditure and the basal metabolic rate. Thyroid 2008; 18: 141–4.

2- Knudsen N, Laurberg P, RasmussenLB, Bulow I, Perrild H, Ovesen L, et al. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 4019–24.

3- Fox CS, Pencina MJ, D'Agostino RB, Murabito JM, Seely EW, Pearce EN, et al. Relations of thyroid function to body weight: cross-sectional and longitudinal observations in a community-based sample. Arch Intern Med 2008; 168(6): 587-92.

4- De Moura Souza A, Sichieri R. Association between serum TSH concentration within the normal range and adiposity. Eur J Endocrinol 2011; 165(1): 11-5.

5- Asvold BO, Bjoro T, Vatten LJ. Association of serum TSH with high body mass differs between smokers and never-smokers. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94(12): 5023-7.

6- Svare A, Nilsen TI, Bjoro T, Asvold BO, Langhammer A. Serum TSH related to measures of body mass: longitudinal data from the HUNT Study, Norway. Clin Endocrinol 2011; 74(6): 769-75.

7- Westerink J, van der Graaf Y, Faber DR, Visseren FL. The relation between thyroid-stimulating hormone and measures of adiposity in patients with manifest vascular disease.; SMART study group. Eur J Clin Invest 2011; 41(2): 159-66.

8- Hoogwerf BJ, Nuttall FQ. Long-term weight regulation in treated hyperthyroid and hypothyroid subjects. Am J Med 1984; 76(6): 963-70.

9- Karmisholt J, Andersen S, Laurberg P. Weight loss after therapy of hypothyroidism is mainly caused by excretion of excess body water associated with myxoedema. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 99 –103.

10- Gjedde S, Gormsen LC, Riis AL, Jorgensen JO, Rungby J, Moller N, et al. Reduced expression of uncoupling protein 2 in adipose tissue in patients with hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 3537-41.

11- Portmann L, Giusti V. Obesity and hypothyroidism: myth or reality? Rev Med Suisse 2007; 3(105): 859-62.

12- Iacobellis G, Corrad D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. Nat. Clin Pract Cardiovasc Med 2005; 2: 536-43.

13- Biondi B, Klein I. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. Endocrine. 2004; 24(1): 1-13.

14- Sacks HS, Fain JN, Memphis TN. Human epicardial adipose tissue: A review. Am Heart J 2007; 153: 907-17.

15- Tan BK, Adya R, Randeva HS. Omentin: a novel link between inflammation, diabesity, and cardiovascular disease. Trends Cardiovasc Med 2010; 20(5): 143-8.

16- De Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Pray J, et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. Diabetes 2007; 56(6): 1655-61.

17- Iacobellis G, Pellicelli AM, Sharma AM, Grisorio B, Barbarini G, Barbaro G. Relation of subepicardial adipose tissue to carotid intima-media thickness in patients with human immunodeficiency virus. Am J Cardiol 2007; 99(10): 1470-2.

18- Iacobellis G, Sharma AM, Pellicelli AM, Grisorio B, Barbarini G, Barbaro G. Epicardial adipose tissue is related to carotid intima-media thickness and visceral adiposity in HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy-associated metabolic syndrome. Curr HIV Res. 2007; 5(2): 275-9.

19- Jeong JW, Jeong MH, Yun KH, Oh SK, Park EM, Kim YK, et al. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. Circ J. 2007; 71(4): 536-9.

20- Ahn SG, Lim HS, Joe DY, Kang SJ, Choi BJ, Choi SY, et al. Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease. Heart 2008; 94(3): 7.

21- Iacobellis G, Lonn E, Lamy A, Singh N, Sharma AM. Epicardial fat thickness and coronary artery disease correlate independently of obesity. Int J Cardiol 2011; 146(3): 452-4.

22- Asik M, Sahin S, Ozkul F, Anaforoglu I, Ayhan S, Karagol S, et al. Evaluation of epicardial fat tissue thickness in patients with Hashimoto thyroiditis. Clin Endocrinol 2013 [article first published online: 20 May 2013].

23- Korkmaz L, Sahin S, Akyuz AR, Ziyrek M, Anaforoglu I, Kose M, et al. Epicardial adipose tissue increased in patients with newly diagnosed subclinical hypothyroidism. Med Princ Pract 2013; 22(1): 42-6.

24- Vural B, Atalar F, Ciftci C, Demirkan A, Susleyici-Duman B, Gunay D, et al. Presence of fatty-acid-binding protein 4 expression in human epicardial adipose tissue in metabolic syndrome.Cardiovasc Pathol 2008; 17(6):392-8.

25- Iacobellis G, Bianco AC. Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features. Trends Endocrinol Metab. 2011; 22(11): 450-7.

26- Azzazy HM, Pelsers MM, Christenson RH. Unbound free fatty acids and heart type fatty acid binding protein: diagnostic assays and clinical applications. Clin Chem 2006; 52: 19-29.

27- Nakata T, Hashimoto A, Hase M, Tsuchihashi K, Shimamoto K. Human heart type fatty acid binding protein as an early diagnostic and prognostic marker in acute coronary syndrome. Cardiology 2003; 99: 96-4.

28- Niizeki T, Takeishi Y, Arimoto T, Nozaki N, Hirono O, Watanabe T et al. Persistently increased serum concentration of heart type fatty acid binding protein predicts adverse clinical outcomes in patients with chronic heart failure. Circ J. 2008; 72: 109-14.

29- Surks MI. Clinical manifestations of hypothyroidism. Uptodate. Jun 2013. Avaliable form URL: http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-hypothyroidism

30- Ross DS. Thyroid hormone synthesis and physiology Uptodate. Jun 2013. Avaliable form URL: http://www.uptodate.com/contents/thyroid-hormone-synthesis-and-physiology

31- Surks MI, Hollowell JG Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92(12): 4575-82.

32- 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 Whickham Survey. Clin Endocrinol 1995; 43(1): 55-68.

33- Aoki Y, Belin RM, Clickner R, Jeffries R, Phillips L, Mahaffey KR. Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999-2002). Thyroid 2007; 17(12): 1211-23.

34- 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.

35- Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. Endocr Rev 1994; 15(6): 788.

36- 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.

37- Lopez M, Alvarez CV, Nogueiras R, Dieguez C. Energy balance regulation by thyroid hormones at central level. Trends Mol Med 2013; 19(7): 418-27.

38- Ockenga J, Valentini L, Schuetz T, Wohlgemuth F, Glaeser S, Omar A, et al. Plasma bile acids are associated with energy expenditure and thyroid function in humans. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(2): 535-42.

39- Watanabe M, Houten SM, Mataki C, Christoffolete MA, Kim BW, Sato H, et al. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation. Nature. 2006; 439(7075): 484-9.

40- Lewallen CG, Rall JE, Berman M. Studies of iodoalbumin metabolism. The effects of thyroid hormone. J Clin Invest 1959; 38: 88-101.

41- Smith TJ, Horwitz AL, Refetoff S. The effect of thyroid hormone on glycosaminoglycan accumulation in human skin fibroblasts. Endocrinology 1981; 108: 2397-9.

42- Smith TJ, Murata Y, Horwitz AL, Philipson L, Refetoff S. Regulation of glycosaminoglycan accumulation by thyroid hormone in vitro. J Clin Invest 1982; 70: 1066-73.

43- Crispell KR, Parson W, Hollifield G. A study of the rate of protein synthesis before and during the administration of L-triiodothyronine to patients with myxedema and healthy volunteers using N-15 glycine. J Clin Invest 1956; 35: 164-9.

44- Lamberg BA, Grasbeck R. The serum protein pattern in disorders of thyroid function. Acta Endocrinol 1955; 19: 91-100.

45- Krassas GE, Pontikides N, Loustis K, Koliakos G, Constantinidis T, Kaltsas T. Resistin levels are normal in hypothyroidism and remain unchanged after attainment of euthyroidism: relationship with insulin levels and anthropometric parameters. J Endocrinol Invest 2006; 29: 606-12.

46- Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, Boutati E, Maratou E, Panagiotakos DB, et al. Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 4930-7.

47- Brauman H, Corvilain J. Growth hormone response to hypoglycemia in myxedema. J Clin Endocrinol Metab 1968; 28: 301-4.

48- Shah JH, Motto GS, Papagiannes E, William GA. Insulin metabolism in hypothyroidism. Diabetes 1975; 24: 922-5.

49- Maratou E, Hadjidakis DJ, Kollias A, Tsegka K, Peppa M, Alevizaki M, et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. Eur J Endocrinol 2009; 160: 785-90.

50- Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. Diabetes Care 1999; 22: 1462-70.

51- Gimenez-Palop O, Gimenez-Perez G, Mauricio D, Berlanga E, Potau N, Vilardell C, et al. Circulating ghrelin in thyroid dysfunction is related to insulin resistance and not to hunger, food intake or anthropometric changes. Eur J Endocrinol 2005; 153: 73-79.

52- Erdogan M, Canataroglu A, Ganidagli S, Kulaksizoglu M. Metabolic syndrome prevalence in subclinic and overt hypothyroid patients and the relation among metabolic syndrome parameters. J Endocrinol Invest 2011; 34(7): 488-92.

53- Handisurya A, Pacini G, Tura A, Gessi A, Kautzky-Willer A. Effects of T4-replacement therapy on glucose metabolism in subjects with subclinical and overt hypothyroidism. Clin Endocrinol 2008; 69: 963-69.

54- Scarabottolo L, Trezzi E, Roma P, Gatapano AL. Experimental hypothyroidism modulates the expression of the low density lipoprotein receptor by the liver. Atherosclerosis 1986; 59: 329-33.

55- Diekman T, Demacker PN, Kastelein JJ, Stalenhoef AF, Wiersinga WM. Increased oxidizability of low-density lipoproteins in hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 1752-55.

56- Dullaart RP, Hoogenberg K, Groener JE, Dikkeschei LD, Erkelens DW, Doorenbos H. The activity of cholesterol ester transfer protein is decreased in hypothyroidism: a possible contribution to alterations in high-density lipoproteins. Europ J Clin Invest 1990; 20: 581-87.

57- O'Brien T, Katz K, Hodge D, Nguyen TT, Kottke BA, Hay ID. The effect of treatment of hypothyroidism and hyperthyroidism on plasma lipids and apolipoproteins AI, AII and E. Clin Endocrinol 1997; 46: 17-20.

58- Tanaci N, Ertugrul DT, Sahin M, Yucel M, Olcay I, Demirag NG, et al. Postprandial lipemia as a risk factor for cardiovascular disease in patients with hypothyroidism. Endocrine 2006; 29: 451-56.

59- Gjedde S, Gormsen LC, Rungby J, Nielsen S, Jorgensen JO, Pedersen SB et al. Decreased lipid intermediate levels and lipid oxidation rates despite normal lipolysis in patients with hypothyroidism. Thyroid 2010; 20: 843-49.

60- Makino M, Oda N, Miura N, Imamura S, Yamamoto K, Kato T, et al. Effect of eicosapentaenoic acid ethyl ester on hypothyroid function. J Endocrinol 2001; 171: 259-65.

61- Pazos F, Alvarez JJ, Rubies-Prat J, Varela C, Lasuncion MA. Long term thyroid replacement therapy and levels of lipoprotein (a) and other lipoproteins. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 562-66.

62- Martinez-Triguero ML, Hernandez-Mijares A, Nguyen TT, Munoz ML, Pena H, Morillas C, et al. Effect of thyroid hormone replacement on lipoprotein (a), lipids, and apolipoproteins in subjects with hypothyroidism. Mayo Clin Proc 1998; 73: 837-41.

63- De Bruin TW, van Barlingen H, van Linde-Sibenius Trip M, van Vuurst de Vries AR, Akveld MJ, Erkelens DW. Lipoprotein(a) and apolipoprotein B plasma concentrations in hypothyroid, euthyroid, and hyperthyroid subjects. J Clin Endocrinol Metab 1993; 76(1): 121-6.

64- Tzotzas T, Krassas GE, Konstantinidis T, Bougoulia M. Changes in lipoprotein(a) levels in overt and subclinical hypothyroidism before and during treatment. Thyroid 2000; 10(9): 803-8.

65- Arem R, Escalante DA, Arem N, Morrisett JD, Patsch W. Effect of L-thyroxine therapy on lipoprotein fractions in overt and subclinical hypothyroidism, with special reference to lipoprotein(a). Metabolism 1995; 44(12): 1559-63.

66- Spandrio S, Sleiman I, Scalvini T, Salvi A, Di Stefano O, Pagliaini R, et al. Lipoprotein (a) in thyroid dysfunction before and after treatment. Horm Metab Res 1993; 25(11): 586-9.

67- Klausen IC, Nielsen FE, Hegedüs L, Gerdes LU, Charles P, Faergeman O. Treatment of hypothyroidism reduces low-density lipoproteins but not lipoprotein(a). Metabolism 1992; 41(8): 911-4.

68- Pearce EN, Wilson PW, Yang Q, Vasan RS, Braverman LE. Thyroid function and lipid subparticle sizes in patients with short-term hypothyroidism and a population-based cohort. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 888-94.

69- Goede DL, Wiesli P, Brandle M, Bestmann L, Bernays RL, Zwimpfer C, Schmid C, et al. Effects of thyroxine replacement on serum creatinine and cystatin C in patients with primary and central hypothyroidism. Swiss Med Wkly 2009; 139: 339-44.

70- Hanna FWF, Scanlon MF. Hyponatraemia, hypothyroidism and role of arginine-vasopressin. Lancet 1997; 350: 755-56.

71- Leeper RD, Benua RS, Brener JL, Rawson RW. Hyperuricemia in myxedema. J Clin Endocrinol Metab 1960; 20: 1457-66.

72- Jones JE, Desper PC, Shane SR, Flink EB. Magnesium metabolism in hyperthyroidism and hypothyroidism. J Clin Invest 1966; 45: 891-900.

73- Iglesias P, Diez JJ. Thyroid dysfunction and kidney disease. Eur J Endocrinol 2009; 160: 503-15.

74- Kilein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. Circulation 2007; 116: 1725-35.

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

76- Hardisty CA, Naik DR, Munro DS. Pericardial effusion in hypothyroidism. Clin Endocrinol 1980; 13: 349-54.

77- Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. Nature 2011; 473 (7347): 317-25.

78- Förstermann U, Münzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. Circulation 2006; 113(13): 1708-14.

79- Halcox JP, Narayanan S, Cramer-Joyce L, Mincemoyer R, Quyyumi AA. Characterization of endothelium-derived hyperpolarizing factor in the human forearm microcirculation. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2001; 280(6): 2470-7.

80- Moncada S, Higgs EA, Vane JR. Human arterial and venous tissues generate prostacyclin (prostaglandin x), a potent inhibitor of platelet aggregation. Lancet 1977; 1(8001): 18-20.

81- Kinlay S, Behrendt D, Wainstein M, Beltrame J, Fang JC, Creager MA, et al. Role of endothelin-1 in the active constriction of human atherosclerotic coronary arteries. Circulation 2001; 104(10): 1114-8.

82- Zhang C. The role of inflammatory cytokines in endothelial dysfunction. Basic Res Cardiol 2008; 103(5): 398-406.

83- Sima AV, Stancu CS, Simionescu M. Vascular endothelium in atherosclerosis. Cell Tissue Res 2009; 335(1): 191-203.

84- Fruchart JC, Nierman MC, Stroes ES, Kastelein JJ, Duriez P. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. Circulation 2004; 109 (23 Suppl 1): 15-9.

85- Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. J Biol Chem 2004; 279(47): 48487-90.

86- Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM Plasma concentration of C-reactive protein and the calculated Framingham Coronary Heart Disease Risk Score. Circulation 2003; 108(2): 161-5.

87- Buckley DI, Fu R, Freeman M, Rogers K, Helfand. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-

analyses for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2009; 151(7): 483-95.

88- Poddar R, Sivasubramanian N, DiBello PM, Robinson K, Jacobsen DW. Homocysteine induces expression and secretion of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 in human aortic endothelial cells: implications for vascular disease. Circulation 2001; 103(22): 2717-23.

89- McCully KS. Homocysteine and vascular disease. Nat Med 1996; 2(4): 386-9.

90- Majors A, Ehrhart LA, Pezacka EH. Homocysteine as a risk factor for vascular disease. Enhanced collagen production and accumulation by smooth muscle cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17(10): 2074-81.

91- McCully KS, Carvalho AC. Homocysteine thiolactone, N-homocysteine thiolactonyl retinamide, and platelet aggregation. Res Commun Chem Pathol Pharmacol 1987; 56(3): 349-60.

92- Stühlinger MC, Tsao PS, Her JH, Kimoto M, Balint RF, Cooke JP. Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine. Circulation 2001; 104(21): 2569-75.

93- Hurt-Camejo E, Olsson U, Wiklund O, Bondjers G, Camejo G. Cellular consequences of the association of apoB lipoproteins with proteoglycans. Potential contribution to atherogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17(6): 1011-7.

94- Bhattacharyya T, Nicholls SJ, Topol EJ, Zhang R, Yang X, Schmitt D, et al. Relationship of paraoxonase 1 (PON1) gene polymorphisms and functional activity with systemic oxidative stress and cardiovascular risk. JAMA 2008; 299(11): 1265-76.

95- Kontush A, Chantepie S, Chapman MJ. Small, dense HDL particles exert potent protection of atherogenic LDL against oxidative stress. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23(10): 1881-88.

96- Bisoendial RJ, Hovingh GK, Levels JH, Lerch PG, Andresen I, Hayden MR, et al. Restoration of endothelial function by increasing high-density

lipoprotein in subjects with isolated low high-density lipoprotein. Circulation 2003; 107(23): 2944-8.

97- McGrath KC, Li XH, Puranik R, Liong EC, Tan JT, Dy VM, et al. Role of 3beta-hydroxysteroid-delta 24 reductase in mediating antiinflammatory effects of high-density lipoproteins in endothelial cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2009; 29(6): 877-82.

98- Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 2438-44.

99- Nedrebo BG, Ericsson UB, Nygard O, Refsum H, Ueland PM, Aakvaag A, et al. Plasma total homocysteine levels in hyperthyroid and hypothyroid patients. Metabolism 1998; 47: 89-93.

100- Diekman MJM, Put NM, Blom HJ, Tijssen JGP, Wiersinga WM. Determinants of changes in plasma homocysteine in hyperthyroidism and hypothyroidism. Clin Endocrinol 2001; 54: 197-204.

101- Ito M, Arishima T, Kudo T, Nishihara E, Ohye H, Kubota S, et al. Effect of levothyroxine replacement on non-high-density lipoprotein cholesterol in hypothyroid patients. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 608-11.

102- 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 Int Med 2000; 132: 270-78.

103- Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993. Am J Epidemiol 1997; 146(6): 483–94.

104- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med 1999; 340(1): 14–22.

105- Iglesias del Sol A, Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, Witteman JCM. Carotid intima-media thickness at different sites: relation to incident myocardial infarction. The Rotterdam Study. Eur Heart J 2002; 23(12): 934–40.

106- Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). Stroke 2006; 37(1): 87–92.

107- Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T. et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. J Am Coll Cardiol 2010; 55(15): 1600–7.

108- Bauer M, Caviezel S, Teynor A, Erbel R, Mahabadi AA, Schmidt-Trucksäss A. Carotid intima-media thickness as a biomarker of subclinical atherosclerosis. Swiss Med Wkly 2012; 142: 13705.

109- Nambi V, Chambless L, He M, Folsom AR, Mosley T, Boerwinkle E, et al. Common carotid artery intima-media thickness is as good as carotid intima-media thickness of all carotid artery segments in improving prediction of coronary heart disease risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Eur Heart J 2012; 33(2): 183-90.

110- Lim TK, Lim E, Dwivedi G, Kooner J, Senior R. Normal value of carotid intima-media thickness--a surrogate marker of atherosclerosis: quantitative assessment by B-mode carotid ultrasound. J Am Soc Echocardiogr 2008; 21(2): 112-6.

111- Beşir FH, Yazgan S, Celbek G, Aydın M, Yazgan Ö, Erkan ME, et al. Sağlıklı erişkinlerde karotid intima-media kalınlığının normal değerleri ve etkileyen parametreler. Anadolu Kardiyol Derg 2012; 12: 427-33.

112- 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 2003; 59(5): 607-12.

113- Kim SK, Kim SH, Park KS, Park SW, Cho YW. Regression of the increased common carotid artery-intima media thickness in subclinical hypothyroidism after thyroid hormone replacement. Endocr J 2009; 56(6): 753-8.

114- Monzani F, Caraccio N, Kozàkowà M, Dardano A, Vittone F, Virdis A, et al. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclini-cal hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 2099–106.

115- Cabral MD, Teixeira PF, Silva NA, Morais FF, Soares DV, Salles E, et al. Normal flow-mediated vasodilatation of the brachial artery and carotid artery intima-media thickness in subclinical hypothyroidism. Braz J Med Biol Res 2009; 42(5): 426-32.

116- Chiche F, Jublanc C, Coudert M, Carreau V, Kahn JF, Bruckert E. Hypothyroidism is not associated with increased carotid atherosclerosis when cardiovascular risk factors are accounted for in hyperlipidemic patients. Atherosclerosis 2009; 203(1): 269-76.

117- Raitakari O, Viikari J, Ronnemaa T, Valimaki I, Juonala M, Magnussen C. The cardiovascular risk in Young Finns Study. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study 2009. Available from URL: http://vanha.med.utu.fi/cardio/youngfinnsstudy/ultrasound.html. Accessed September 8, 2009.

118- Meredith IT, Currie KE, Anderson TJ, Roddy MA, Ganz P, Creager MA. Postischemic vasodilation in human forearm is dependent on endothelium-derived nitric oxide. Am J Physiol 1996; 270(4 Pt 2): 1435-40.

119- Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuillez C, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. Circulation 1995; 91(5): 1314-9.

120- Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, Robinson J, McCredie R, Donald A, et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. N Engl J Med 1996; 334(3): 150-4.

121- Miura H, Wachtel RE, Liu Y, Loberiza FR Jr, Saito T, Miura M, et al. Flow-induced dilation of human coronary arterioles: important role of Ca(2+)-activated K(+) channels. Circulation 2001; 103(15): 1992-8.

122- Michael Zaugg, Cardiovascular Anaesthesia Research Laboratory, Department of Anaesthesiology and Pain Medicine, and Director of Perioperative Translational Medicine at the Mazankowski Alberta Heart Insitute, University of Alberta (Canada). Avaliable from URL:http://www.balgrist.ch/Home/Forschung_und_Lehre/Anaesthesiology/Laboratory_Research/Effects_on_endothelial_function.aspx

123- Stoner L, Erickson ML, Young JM, Fryer S, Sabatier MJ, Faulkner J, et al. There's more to flow-mediated dilation than nitric oxide. J Atheroscler Thromb 2012; 19(7): 589-600.

124- Yeboah J, Folsom AR, Burke GL, Johnson C, Polak JF, Post W, et al. Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis. Circulation 2009; 120(6): 502-9.

125- Lekakis J, Papamichael C, Alevizaki M, Piperingos 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.

126- Shavdatuashvili T. Lipoprotein profile and endothelial function in patients with subclinical and overt hypothyroidism. Georgian Med News 2005; 129: 57-60.

127- Cikim AS, Oflaz H, Ozbey N, Cikim K, Umman S, Meric M, et al. Evaluation of endothelial function in subclinical hypothyroidism and subclinical hyperthyroidism. Thyroid 2004; 14(8): 605-9.

128- Razvi S, Ingoe L, Keeka G, Oates C, McMillan C, Weaver JU. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92(5): 1715-23.

129- Strauss BJ, Gibson PR, Stroud DB, Borovnicar DJ, Xiong DW, Keogh J. Total body dual X-ray absorptiometry is a good measure of both fat mass and fat-free mass in liver cirrhosis compared to "gold-standard" techniques. Melbourne Liver Group. Ann N Y Acad Sci 2000; 904: 55-62.

130- Albanese CV, Diessel E, Genant HK. Clinical applications of body composition measurements using DXA. J Clin Densitom 2003; 6(2): 75-85.

131- Mattsson S, Thomas BJ. Development of methods for body composition studies. Phys Med Biol 2006; 51: 203-28.

132- Wang ZM, Pierson RN, Heymsfield SB. The five-level model:a new approach to organizing body-composition research. Am J Clin Nutr 1992; 56: 19-28.

133- Shuster A, Patlas M, Pinthus JH, Mourtzakis M. The clinical importance of visceral adiposity: a critical review of methods for visceral adipose tissue analysis. Br J Radiol 2012; 85(1009): 1-10.

134- Brunova J, Kasalicky P, Lansk V. The assessment of body composition using DEXA in patients with thyroid dysfunction. Cas Lek Cesk 2007; 146(5): 497-502.

135- Venkatesan S. Pericardium anatomy. Avaliable from URL: http://drsvenkatesan.wordpress.com/tag/pericardial-effusion/

136- Rutger W. van der Meer, Hildo J. Lamb, Johannes W. A. Smit, and Albert de Roos. MR Imaging Evaluation of Cardiovascular Risk in Metabolic Syndrome. Radiology 2012; 264(2): 21-37.

137- Patronik NA, Zenati MA, Riviere CN. A Study Ex Vivo of the Effect of Epicardial Fat on the Heart Lander Robotic Crawler. IFMBE Proc 2012; 37 (Part 1, Part 3): 227-30.

138- Silaghi AC, Poantă L, Valea A, Pais R, Silaghi H. Is epicardial adipose tissue, assessed by echocardiography, a reliable method for visceral adipose tissue prediction? Med Ultrason 2011; 13(1): 15-20.

139- Bambace C, Telesca M, Zoico E, Sepe A, Olioso D, Rossi A, et al. Adiponectin gene expression and adipocyte diameter: a comparison between epicardial and subcutaneous adipose tissue in men. Cardiovasc Pathol 2011; 20(5): 153-6.

140- Sacks HS, Fain JN, Holman B, Cheema P, Chary A, Parks F, et al. Uncoupling protein-1 and related messenger ribonucleic acids in human epicardial and other adipose tissues: epicardial fat functioning as brown fat. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94(9): 3611-5.

141- Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. Circulation 2003; 108(20): 2460-6.

142- Ueno K, Anzai T, Jinzaki M, Yamada M, Jo Y, Maekawa Y, et al. Increased epicardial fat volume quantified by 64-multidetector computed tomography is associated with coronary atherosclerosis and totally occlusive lesions. Circ J 2009; 73(10): 1927-33.

143- Xu Y, Cheng X, Hong K, Huang C, Wan L. How to interpret epicardial adipose tissue as a cause of coronary artery disease: a meta-analysis. Coron Artery Dis 2012; 23(4): 227-33.

144- Wang TD, Lee WJ, Shih FY, Huang CH, Chang YC, Chen WJ, et al. Relations of epicardial adipose tissue measured by multidetector computed tomography to components of the metabolic syndrome are region-specific and independent of anthropometric indexes and intraabdominal visceral fat. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94(2): 662-9.

145- Natale F, Tedesco MA, Mocerino R, de Simone V, Di Marco GM, Aronne L, et al. Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic epicardial fat thickness reflects, better than waist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives. Eur J Echocardiogr 2009; 10(4): 549-55.

146- Cikim AS, Topal E, Harputluoglu M, Keskin L, Zengin Z, Cikim K, et al. Epicardial adipose tissue, hepatic steatosis and obesity. J Endocrinol Invest 2007; 30(6): 459-64.

147- Graner M, Seppälä-Lindroos A, Rissanen A, Hakkarainen A, Lundbom N, Kaprio J, et al. Epicardial fat, cardiac dimensions, and low-grade inflammation in young adult monozygotic twins discordant for obesity. Am J Cardiol 2012; 109(9): 1295-302.

148- Momesso DP, Bussade I, Epifanio MA, Schettino CD, Russo LA, Kupfer R. Increased epicardial adipose tissue in type 1 diabetes is associated with central obesity and metabolic syndrome. Diabetes Res Clin Pract 2011; 91(1): 47-53.

149- Wang CP, Hsu HL, Hung WC, Yu TH, Chen YH, Chiu CA, et al. Increased epicardial adipose tissue (EAT) volume in type 2 diabetes mellitus and association with metabolic syndrome and severity of coronary atherosclerosis. Clin Endocrinol 2009; 70(6): 876-82.

150- Iacobellis G, Singh N, Wharton S, Sharma AM. Substantial changes in epicardial fat thickness after weight loss in severely obese subjects. Obesity 2008; 16(7): 1693-7.

151- Kim MK, Tanaka K, Kim MJ, Matuso T, Endo T, Tomita T, et al. Comparison of epicardial, abdominal and regional fat compartments in response to weight loss. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2009; 19(11): 760-6.

152- Iacobellis G, Assael F, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Alessi G, Di Mario U, et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. Obes Res 2003; 11(2): 304-10.

153- Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G, Sharma AM. Threshold values of high-risk echocardiographic epicardial fat thickness. Obesity 2008; 16(4): 887-92.

154- Shemirani H, Khoshavi M. Correlation of echocardiographic epicardial fat thickness with severity of coronary artery disease-an observational study. Anadolu Kardiyol Derg 2012; 12(3): 200-5.

155- Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89(6): 2548-56.

156- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. Science 1993; 259(5091): 87-91.

157- Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. Endocr Rev. 2000; 21(6): 697-738.

158- Thörne A, Lönnqvist F, Apelman J, Hellers G, Arner P. A pilot study of long-term effects of a novel obesity treatment: omentectomy in connection with adjustable gastric banding. Int J Obes Relat Metab Disord 2002; 26(2): 193-9.

159- Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pray J, Wu HB, Hansen BC, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. Am J Physiol Endocrinol Metab 2006; 290(6): 1253-61.

160- Fain JN, Sacks HS, Buehrer B, Bahouth SW, Garrett E, Wolf RY, et al. Identification of omentin mRNA in human epicardial adipose tissue: comparison to omentin in subcutaneous, internal mammary artery periadventitial and visceral abdominal depots. Int J Obes 2008; 32(5): 810-5.

161- WHO STEPS Surveillance. Part 3: Training and Practical Guides. Section 3: Guide to Physical Measurements (Step2) Available from URL: http://www.who.int/chp/steps/Part3_Section3.pdf

162- Flodmark CE, Lissau I, Moreno LA, Pietrobelli A, Widhalm K. New insights into the field of children and adolescents' obesity: the European perspective. Int J Obes Relat Metab Disord 2004; 28(10): 1189-96.

163- Smith TJ, Bahn RS, Gorman CA. Connective tissue, glycosaminoglycans, and diseases of the thyroid. Endocr Rev 1989; 10: 366-91.

8. ÖZET

HİPOTİROİDİZMDE VÜCUT KOMPOZİSYONU, EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSU, OMENTİN-1 DÜZEYLERİ VE ATEROSKLEROZ BELİRTEÇLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hipotiroidide hastaların kilo aldıkları bilinmektedir, ancak bu artıştan sorumlu olan faktörün ne olduğu (yağ doku artışı veya su-tuz tutulumu) konusu tartışmalıdır. Çalışmamızda hipotiroidizmde artan vücut ağırlığından sorumlu olan vücut kompozisyonu değişiminin belirlenmesi yanında, epikardiyal yağ dokusu ve omentin-1 ve H-FABP, ateroskleroz için bazı risk faktörü ve göstergelerin (hsCRP, homosistein, KİMK, FMD vb) düzeyindeki değişimin incelenmesi amaçlanmıştır.

Bu amaçla, bilinen başka bir hastalığı olmayan, yeni tanı konmuş 28 aşikar hipotiroidili hasta ile yaş, cinsiyet ve beden kitle indeksi açısından benzer 28 sağlıklı gönüllü kişi kontrol grubu olarak incelenmiştir. Hasta grubu hem tedavi öncesi, hem de tedavi sonrası 6. ayda, en az son iki kontrolde ötiroidi sağlandığı görüldükten sonra değerlendirilmiştir.

Vücut kompozisyonu ölçümü dual enerji x-ray absorbsiyometri ile, epikardiyal yağ doku kalınlığı transtorasik ekokardiyografi ile ölçülmüştür. Serum Omentin-1 ve H-FABP düzeyleri sandwich elisa prensibine göre çalışılmış, diğer rutin parametreler standart labaratuvar yöntemleri ile ölçülmüştür.

Aşikar hipotiroidisi olan hastalarda tedavi sonrasında 6. ayda vücut ağırlığı ve beden kitle indeksinde azalma olmuş ve bu azalmadan yağ dokudaki azalmanın değil, yağsız vücut kitlesindeki azalmanın sorumlu olduğu görülmüştür. Hipotiroidide azalan ve ötiroidinin sağlanmasıyla düzelen glomerüler filtrasyon hızı ve artan serbest su klirensi bunu açıklayacak bir neden olarak düşünülebilir.

Aşikar hipotiroidisi olan grupta epikardiyal yağ doku kalınlığı, sağlıklı kontrol grubundan yüksek saptanmış ve tedavi ile anlamlı düzeyde azalmıştır. Omentin-1 düzeyi de sağlıklı kontrol grubuna göre düşükken, tedavi sonrasında artarak sağlıklı kontrol grubu ile benzer düzeye yükselmiştir. H-FABP düzeylerinde ise hem tedavi sonrasında hem de sağlıklı kontrol grubu ile

karşılaştırıldığında bir fark izlenmemiştir. Hipotiroidide serbest T4 düzeyinin, epikardiyal yağ doku kalınlığını öngören bağımsız bir faktör olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Hipotiroidide gelişen ateroskleroz patogenezini açıklayan bilinen mekanizmalar dışında artan epikardiyal yağ doku miktarı ve azalan omentin-1 düzeyinin de sorumlu bir faktör olabileceği düşünülebilir.

Anahtar kelimeler: Hipotiroidizm, vücut kompozisyonu, epikardiyal yağ doku, omentin-1, H-FABP

9. SUMMARY

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN EPICARDIAL ADIPOSE TISSUE, OMENTIN-1 LEVELS, ATHEROSCLEROSIS MARKERS AND BODY COMPOSITION IN HYPOTHYROIDISM

It is known that patients with hypothyroidism gain weight but the factors (increase in adipose tissue or water-salt uptake) responsible for this increase is controversial.

In order to determine which factor is responsible for weight gain, we aimed to investigate body composition changes in our patients. Furthermore epicardial adipose tissue thickness, serum omentin-1 and H-FABP, some risk factors and indicators for coronary atherosclerosis (hsCRP, homocysteine, CIMT, FMD, etc) were examined both pre and post treatment in hypothyroid patients and compared with euthyroid healty control group.

For this purpose, 28 newly diagnosed overt hypothyroid patients and the age, sex and body mass index matched control group of 28 healthy euthyroid volunteers were examined. The hypothyroid group were evaluated before the treatment and 6 months after replacement therapy when they were euthyroid for at least two visit.

Body composition was measured by dual energy x-ray absorptiometry and epicardial adipose tissue thickness was measured by transthoracic echocardiography. Serum Omentin-1 and H-FABP levels were studied on the principle of sandwich ELISA. Other hematological parameters were measured by standard laboratory methods.

Six months after replacement therapy, body weight and body mass index were decreased in patients with overt hypothyroidism. The decrease in lean body mass (not adipose tissue mass) were found to be responsible for this reduction. Increased glomerular filtration rate and free water clearance, with the correction of hypothyroidism, can be considered as a reason to explain it.

In hypothyroid patients, epicardial adipose tissue thickness was higher than the healty control group and significantly decreased 6 months after

replacement therapy. Serum omentin-1 levels were lower than the healthy control group. However serum omentin-1 levels were found to be increased and reached the similar level with the control group 6 months after the replacement therapy. H-FABP levels showed no difference after treatment as well as with healty control group.

In our study, free T4 level was found to be an independent factor to predict epicardial adipose tissue thickness in overt hypothyroid patients.

In addition to well-known pathways, increased the amount of epicardial adipose tissue and decreased serum omentin-1 levels can be considered as a factor responsible for the pathogenesis of atherosclerosis in hypothyroidism.

Key words: Hypothyroidism, body composition, epicardial adipose tissue, omentin-1, H-FABP

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı : Ethem Turgay

Soyadı : Cerit

Doğum Yeri ve Tarihi : Bursa, 1980

Eğitimi :

- Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D. (2004-2009)
- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (1998-2004)
- Ankara Atatürk Anadolu Lisesi, Beşevler (1995-1998)

Yabancı Dili : İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği

Türk İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği