

163163

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

**KLİNİK VE SUBKLİNİK HİPOTİROİDİLİ
HASTALARDA PLAZMA TROMBİN İLE AKTİVE
EDİLEBİLİR FİBRİNOLİZİS İNHİBİTÖRÜ (TAFI)
ANTİJENİ DÜZEYLERİ VE LEVOTİROKSİN
REPLASMANI İLE DEĞİŞİMİ**

Dr. BARIŞ AKINCI

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr.ABDURRAHMAN ÇÖMLEKÇİ

İZMİR 2004

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık tezimi hazırlamamda emeğini ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Doç.Dr. Abdurrahman Çömlekçi'ye teşekkür ederim. Tezimin tasarlanması ve gerçekleştirilmesi aşamasındaki katkılarından dolayı başta Endokrinoloji bölümü başkanı Prof.Dr. Sena Yeşil olmak üzere tüm Endokrinoloji Bilim Dalı öğretim üyelerine teşekkür ederim.

İç hastalıkları eğitimimin boyunca tecrübe ve bilgilerinden yararlandığım başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı Prof.Dr. Hale Akpınar olmak üzere tüm hocalarıma, uyum içerisinde çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve hastane personeline teşekkür ederim.

Tezimin gerçekleştirilmesi aşamasındaki yardımlarından dolayı Hematoloji Bilim Dalı öğretim üyelerinden Yrd.Doç.Dr. Mehmet Ali Özcan ve diğer Hematoloji Bilim Dalı öğretim üyelerine, başta tıbbi biyolog Faize Yüksel ve Halil Ateş olmak üzere tüm hematoloji laboratuvarı çalışanlarına, Dr. A.Serkan Yener, Dr. Tevfik Demir, Dr. Ali Saklamaz ve Dr. Fatih Saygılı'ya teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca bana destek olan anneme, babama ve kardeşime teşekkür ederim.

Bana her zaman olduğu gibi tez çalışmam süresince de destek olan sevgili eşim Gülçin Akıncı ve oğlum Efe Yağız Akıncı'ya sonsuz teşekkürler.

Dr. Barış Akıncı
İzmir, Aralık 2004

İÇİNDEKİLER

1. ÖZET	8
1.1 TÜRKÇE	8
1.2 İNGİLİZCE	9
2. GİRİŞ VE AMAÇ	10
3. GENEL BİLGİLER	12
3.1 HİPOTİROİDİZM	12
3.1.1 Epidemiyoloji ve Tarihçe	
3.1.2 Klinik Bulgular	
3.1.3 Laboratuvar Bulgular	
3.1.4 Tanımlar	
3.2 SUBKLİNİK HİPOTİROİDİNİN KLİNİK ÖNEMİ	14
3.2.1 Progresyon	
3.2.2 Semptomlar ve Yaşam Kalitesi	
3.3 HİPOTİROİDİZM VE ATEROSKLEROZ	15
3.3.1 Vaka Kontrollü ve Kohort Çalışmalar	
3.3.2 Hipotiroidi ve Bilinen Risk Faktörleri	
3.3.2.1 Lipid Profili ve Apolipoproteinler	
3.3.2.2 Diyastolik Hipertansiyon	
3.3.2.3 Sigara Kullanımı	
3.3.3 Hipotiroidi ve Yeni Kardiyovasküler Risk Faktörleri	
3.3.3.1 Homosistein	
3.3.3.2 C-Reaktif Protein	
3.3.3.3 İnsülin Direnci	
3.3.3.4 Endotel Disfonksiyonu	
3.4 ATEROSKLEROZ VE HEMOSTATİK FAKTÖRLER	21
3.4.1 Epidemiyolojik ve Prospektif Çalışmalardan Elde Edilen Veriler	
3.4.2 Subklinik Ateroskleroz	

3.5 FİBRİNOLİTİK SİSTEM	24
3.5.1 Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1)	
3.5.2 Fibrinojen ve Fibrin Oluşum-Yıkım Dengesi	
3.5.3 Karboksipeptidazlar	
3.5.3.1 Karboksipeptidaz N (CPN)	
3.5.3.2 Trombin ile Aktive Edilebilir Fibrinolizis İnhibitörü (TAFI)	
3.5.4 Azalmış Fibrinolitik Sistem ve Klinik Sonuçları	
3.5.5 TAFI ve Klinik Çalışmalar	
3.5.5.1 Venöz Tromboembolizm ve Diğer Koagülasyon Hastalıkları	
3.5.5.2 Gebelik ve Hormon Replasman Tedavisi	
3.5.5.3 Kardiyovasküler Sistem	
3.5.5.4 İnme	
3.5.5.5 İnsülin Rezistansı ve Diyabet	
3.5.5.6 Diğer Klinik Çalışmalar	
3.6 HİPOTİROİDİ VE HEMOSTATİK FAKTÖRLER	35
3.6.1 Hipotiroidi ve Kanamaya Eğilim	
3.6.1.1 Trombosit Anormallikleri	
3.6.1.2 Kazanılmış von Willebrand Hastalığı	
3.6.1.3 Koagülasyon Faktörleri ve Fibrinolitik aktivite	
3.6.2 Hipotiroidi ve Prokoagulan Aktivite	
4. AMAÇ	39
5. MATERYAL- METOD	40
5.1 HASTALAR VE KONTROL GRUBU	40
5.2 ÖLÇÜMLER	40
5.2.1 Klinik ve Fizik Bakı	
5.2.2 Laboratuvar	
5.2.3 Plazma TAFI Düzeyi Ölçümü	
5.2.4 Çalışma Periyodu ve İzlem	
6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	42
7. SONUÇLAR	43
8. TARTIŞMA	53
9. SONUÇ	60
10. KAYNAKLAR	61

KISALTMALAR:

TAFI: Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay

TSH: Tiroid stimulan hormon

PAI-1: Plazminojen aktivator inhibitörü- 1

C- terminal: Karboksi terminal

A.B.D: Amerika Birleşik Devletleri

NHANES III: The Third National Health Nutrition and Examination Survey

FT₄: Free thyroxin

EKG: Elektrokardiyografi

HDL: High-density lipoprotein

OR: Odds ratio

LDL: Low-density lipoprotein

Apo A₁: Apolipoprotein A₁

Apo B: Apolipoprotein B

CRP: C- reaktif protein

L- NMMA: N(G)-monomethyl-L-arginine

NO: Nitrik oksit

ARIC: The Atherosclerosis Risk in Communities Study

PROCAM: The Prospective Cardiovascular Munster Study

F: Faktör

MONICA: Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease Study

PRIME: Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction

VKI: Vücut kitle indeksi

t- PA: tissue plasminogen activator

FPA: Fibrinopeptid A

FPB: Fibrinopeptid B

CPB: Carboxypeptidase- B

Des- Arg- FPB: Des- Arginin Fibrinopeptid B

GPg: Gluplasminogen

GPn: Gluplazmin

LPn: Lizin plazminojen

TAFIa: Activated thrombin activatable fibrinolysis inhibitor

FDP: Fibrin degradation products

CPN: Carboxypeptidase N

CPU: Carboxypeptidase unstabil

CPR: Carboxypeptidase arginine

Pro- CPB: Procarboxypeptidase B

APC: Aktive protein C

MI: Myokard infarktüsü

DVT: Derin venöz tromboz

BT: Bilgisayarlı tomografi

DIC: Disseminated intravascular coagulation

HRT: Hormon replasman tedavisi

HIFMECH: Hypercoagulability and impaired fibrinolytic function mechanisms predisposing to myocardial infarction study

DM: Diyabetes mellitus

vWF: von Willebrand faktör

f TFPI: Free tissue factor pathway inhibitor

AT-III: Antitrombin III

DPC: Diagnostic products corporation

Anti-TPO: Anti tiroid peroksidaz

Anti- TG: Anti tiroglobulin

RAI: Radyoaktif İyot

TABLO, ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ:

Tablo 1: Subklinik hipotiroidili olgularda lipid profili

Tablo 2: Subklinik hipotiroidili olgularda apolipoproteinler

Tablo 3: Klinik hipotiroidi, subklinik hipotiroidi ve kontrol grubunun dağılımı

Tablo 4: Klinik hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi hastalarında etyoloji

Tablo 5: Klinik hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi hastalarının tedavi öncesi ve sonrasında antropometrik ölçümleri ve laboratuvar değerleri

Şekil 1: Fibrin oluşumu

Şekil 2: Fibrinolitik kaskat ve TAFI

Grafik 1: Klinik hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi hastalarında etyoloji

Grafik 2: Tedavi öncesi lipid profillerinin gruplar arasında karşılaştırılması

Grafik 3: Tedavi öncesi TAFI düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması

Grafik 4: Levotiroksin tedavisi ile antropometrik ölçümlerinin değişimi

Grafik 5: Levotiroksin tedavisi ile lipid profilinin değişimi

Grafik 6: Levotiroksin tedavisi ile plazma TAFI düzeylerinin değişimi

Grafik 7: Serum FT₃ ve plazma TAFI düzeylerinin negatif korelasyonu

Grafik 8: TSH >50 mU/L ve TSH <50 mU/L saptanan hastaların ötiroid TAFI değerleri ve kontrol grubu ile karşılaştırılması

ÖZET

Hipotiroidinin hemostaz üzerindeki etkileri günümüzde henüz tam olarak anlaşılammıştır. Literatürde hem kanamaya eğilim hem de hiperkoagulabilite durumları bildirilmiştir. Farklı çalışmalarda hipotiroidili hastalarda azalmış ve artmış fibrinolitik aktivite gösterilmiştir. Trombin ile aktive edilebilir fibrinolizis inhibitörü (TAFI) son dönemde insan plazmasından izole edilmiş potent bir fibrinolizis inhibitörüdür. Literatürde hipotiroidinin plazma TAFI düzeyleri üzerine etkisini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızın amacı klinik ve subklinik hipotiroidide plazma TAFI antijeni düzeylerinin belirlenmesi ve levotiroksin tedavisinin bu düzeyler üzerine olan etkisinin incelenmesidir.

Çalışma yaş ve cinsiyet yönünden benzer 30 klinik, 30 subklinik hipotiroidili hasta ve 30 sağlıklı kontrol olgusu ile gerçekleştirildi. Hipotiroidili hastaların kan örnekleri levotiroksin tedavisi öncesinde ve levotiroksin replasmanı ile ötiroidi sağlanmasından bir ay sonra alındı. TAFI antijen düzeyleri uygun ELISA kitleri kullanılarak ölçüldü (Affinity Biologicals; Ontario, Kanada). Lipid parametreleri ve hastaların antropometrik ölçümleri de kaydedildi.

Tanı anında hem klinik hem de subklinik hipotiroidi grubunda kontrol grubundan daha yüksek TAFI antijeni düzeyleri vardı ($p<0,05$). Yüksek TAFI antijeni düzeyleri tiroid hormonu eksikliğinin derecesi ile koreleydi. Levotiroksin tedavisi ile ötiroidi sağlanması sonrasında klinik hipotiroidi ve subklinik hipotiroidili hastalarda TAFI düzeyleri anlamlı oranlarda azaldı ($p<0,05$). Ağır hipotiroidili hastalar ($TSH>50$ mU/L) dışında levotiroksin replasmanı sonrası TAFI düzeyleri hipotiroidi ve kontrol grupları arasında benzer bulundu ($p>0,05$). Ağır hipotiroidi grubunda ise ötiroidi sağlandıktan sonra da kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek TAFI değerleri saptandı.

Sonuçlarımız hipotiroidide tromboz ve kardiyovasküler hastalık riskinde artışa neden olabilecek bir hipofibrinolitik durumu desteklemektedir. Levotiroksin replasmanı ile tiroid fonksiyonlarının normalizasyonu hipotiroidide var olan fibrinolitik defektin düzeltilmesinde etkili görünmektedir. Ağır hipotiroidili hastalardaki kontrol grubundan daha yüksek tedavi sonrası TAFI düzeyleri, tiroid hormonu eksikliğinin derecesi ile ilişkili olabilir. Bununla birlikte bu hastalardaki yüksek TAFI düzeyleri ötiroid periyodun kısa olmasına bağlı olabilir.

SUMMARY

The influence of hypothyroidism on haemostasis is still not very well understood. Bleeding tendency but also hypercoagulable states have been reported. Decreased and increased fibrinolytic activity in hypothyroid patients has been shown in several studies. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) is an inhibitor of fibrinolysis, which has been recently isolated from human plasma. To our knowledge, no studies into the effect of hypothyroidism on plasma TAFI levels have been reported.

The aim of our study was to determine plasma TAFI antigen levels in overt and subclinical hypothyroidism and to investigate the effect of levothyroxine treatment on TAFI levels.

The study was performed in age- and sex- matched 30 overt hypothyroid, 30 subclinical hypothyroid patients and 30 healthy controls. Blood samples were obtained from patients with hypothyroidism before levothyroxine replacement and one month after achieving a euthyroid state with levothyroxine. TAFI antigen levels were measured using available ELISA kits (Affinity Biologicals; Ontario, Canada). Lipid parameters and antropometric findings were also recorded.

Both of overt and subclinical hypothyroid groups had higher TAFI antigen levels than control group at the time of diagnosis ($p < 0,05$). High levels of TAFI antigen were correlated with the degree of thyroid failure. After achieving euthyroid state with levothyroxine replacement, TAFI levels were significantly decreased in patients with overt and subclinical hypothyroidism ($p < 0,05$). TAFI levels of hypothyroid patients after levothyroxine replacement were similar to the healthy controls ($p > 0,05$) except the patients with severe hypothyroidism ($TSH > 50$ mU/L). This group of patients had significantly increased TAFI levels than controls after achieving euthyroidism ($p < 0,05$).

Our results suggest a hypofibrinolytic status in hypothyroidism, which can induce an elevated risk of thrombosis and cardiovascular disease. Normalization of thyroid state by levothyroxine replacement seems to be effective to correct the fibrinolytic defect in hypothyroidism. Increased posttreatment TAFI levels in patients with severe hypothyroidism compared to the controls may be associated with the degree of thyroid failure. However increased TAFI levels in these patients may be related to the short duration of euthyroid state.

GİRİŞ VE AMAÇ

Hipotiroidi popülasyonda sık görülen bir hormon eksikliğidir ¹. Klinik hipotiroidili hastalar çoğunlukla ilişkili semptomlar nedeniyle yapılan hormon ölçümleri sonucu tanı almaktadır ². Subklinik olarak isimlendirilen ve kanda serbest tiroid hormonu düzeylerinin normal olduğu hastalarda ise klinik bulgular daha silik olmakta veya herhangi bir yakınma saptanmayabilmektedir ³.

Büyük ölçekli epidemiyolojik veriler klinik hipotiroidinin yanı sıra subklinik hipotiroidinin de aterosklerotik hastalıklar için bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir ^{4, 5}. Literatürde geniş katılımlı vaka kontrollü ve kohort çalışmaların yanı sıra hipotiroidinin bilinen ve yeni kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkilerini inceleyen çalışmalar da bulunmaktadır ⁶⁻¹¹.

Hemostatik faktörlerin yüksek plazma düzeyleri ateroskleroz varlığı ile ilişkili görünmektedir ¹². Bu yüksek düzeyler aterosklerotik kalp hastalığının klinik sonuçları ve subklinik ateroskleroz ile korele bulunmuştur ¹³⁻¹⁷.

Koagülasyon kaskadı fibrin oluşumu ile sonuçlanmaktadır ¹⁸. Fibrinolitik sistem kompleks mekanizmalar yolu ile fibrinin yıkılmasına neden olur ¹⁹. Bu sistem organizma için esansiyeldir. Pıhtı oluşumunu takiben dokulara kan akımının regülasyonunu sağlamaktadır ²⁰. Sistemdeki denge iki yönlü olarak bozulabilir ve klinikte kanamaya eğilim veya artmış prokoagulan aktivite olarak karşımıza çıkabilir ^{18, 19}. Bu sistemde plazminojen aktivatör protein-1 (PAI-1), fibrinojen ve karboksipeptidazlar önemli roller üstlenir ²⁰.

Azalmış fibrinolitik aktivite ateroskleroz patogenezinde olası bir mekanizmadır ¹². Yüksek plazma fibrinojen, PAI-1 düzeyleri ve artmış PAI-1 aktivitesinin ateroskleroz ile ilişkisi gösterilmiştir ^{14, 17, 21}.

Karboksipeptidazlar karboksiterminal (C-terminal) aminoasitlerin metabolizmasında rol alan ve primer olarak karaciğerde sentez edilen enzimlerdir ²². Substrat spesifik olarak ilişkili aminoasitin ömrünü belirlemekte ve protein-protein interaksiyonunu modifiye etmektedirler ²³.

TAFI son dönemde plazmadan izole edilmiş, trombin ile aktive edilebilen bir karboksipeptidazdır ²⁴. TAFI trombomodulinin kofaktör rol oynadığı bazı kompleks mekanizmalar yoluyla fibrinolizisi inhibe etmektedir ²⁵.

Literatürde plazma TAFI antijen düzeyleri veya aktivitesi çeşitli hastalıklar ve klinik durumlarda ölçülmüştür ²⁶⁻²⁸. Fibrinolitik aktivitenin önemli bir göstergesi olan TAFI'nin plazma düzeyleri ateroskleroz ile ilişkili görünmektedir ²⁹⁻³².

Tiroid hormonlarının kardiyovasküler sistemde farklı etkileri vardır. Bunlar myokard ve arterler üzerine olan direkt etkiler, lipoproteinler üzerindeki kantitatif ve kalitatif modifikasyonlar, homosistein konsantrasyonlarındaki değişiklikler ve koagülasyon proteinleri ve

fibrinolitik sistem üzerine olan etkiler olarak özetlenebilir ³³. Tiroid hastalıklarında farklı koagülasyon bozuklukları görülebilmektedir ³⁴.

Hipotiroidili hastalarda kanamaya eğilim bildirilmekle birlikte sebep olan hemostatik defekt net değildir. Ayrıca levotiroksin değerlerinin normal olduğu subklinik hipotiroidili hastalarda benzer bir bulgu bildirilmemiştir ³⁵. Epidemiyolojik veriler ise klinik ve subklinik hipotiroidili hastalarda ateroskleroz ve koroner arter hastalığı riskinin arttığını göstermektedirler ^{4, 5}. Literatürde klinik hipotiroidili hastalarda hiperfibrinolitik aktiviteyi destekleyen bulgular mevcuttur ^{36, 37}. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise klinik veya subklinik hipotiroidili hastalarda yüksek plazma faktör VII ve faktör VIII aktivitesi, yüksek plazma fibrinojen ve d-dimer düzeyleri, yüksek PAI-1 antijen düzeyleri ve artmış PAI-1 aktivitesi gösterilmiştir ³⁸⁻⁴². Bu bulgular hipotiroidili hastalardaki hipofibrinolitik durumu ortaya koymaktadır. Ayrıca hipotiroidinin ağırlığı ile ilişkili olarak fibrinolitik aktivite değişkenlik gösterebilmektedir ³³.

Literatürde klinik ya da subklinik hipotiroidili hastalarda TAFI düzeylerini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma ile klinik ve subklinik hipotiroidili hastalarda plazma TAFI antijeni düzeylerinin ölçümü ve levotiroksin replasmanı ile ötiroidi sağlanmasının plazma TAFI düzeylerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

HİPOTİROİDİZM

Epidemiyoloji ve Tarihçe:

Hipotiroidizm toplumda en sık rastlanan patolojik hormon eksikliğidir ¹. İngiltere’de yapılmış olan Whickham çalışmasında kadınlarda %7,5 erkeklerde ise %2,8 oranında yüksek tirotropin (TSH) düzeyleri saptanmıştır ⁴³. Amerika Birleşik Devletleri’nde (A.B.D.) yapılan NHANES III araştırmasında ise %4,6 bireyde yüksek TSH değerleri saptanmıştır. Bu oranın %0,3’ü klinik hipotiroid, %4,3’ü ise subklinik hipotiroidi olgularından oluşmaktadır. Aynı çalışmada 65 yaş ve daha yaşlı bireyler dikkate alındığında klinik hipotiroidi oranı %1,7’ye subklinik hipotiroidi oranı da %13,7’ye çıkmaktadır ⁴⁴.

Hipotiroidizm ilk kez 1874 yılında Gull tarafından daha önce sağlıklı olan kadınlarda kazanılmış kretinizm benzeri tablo olarak tanımlanmıştır. Dört yıl sonrasında ise Ord miksoedem tanımını yapmıştır. 1912 yılında Hashimoto 4 kadın hastada otoimmün tiroiditi tanımlamıştır. 1956 yılında Roitt ve arkadaşları hastalığın patogenezinde rol oynayan otoantikörleri bildirmişlerdir. Hipotiroidizm’de ilk tedavi 1891 yılında Murray tarafından koyun tiroid dokusu kullanılarak uygulanmıştır. 1914 yılında Kendall tiroid hormonunun kristalize formunu elde etmiştir. 1971 yılında ise günümüzde çok sık kullanılmakta olan TSH ölçümü Mayberry ve Hershman tarafından geliştirilmiştir ².

Hipotiroidizm başlangıç zamanına göre konjenital veya kazanılmış; endokrin organ disfonksiyonuna göre primer ya da sekonder; klinik tablonun ağırlığına göre ise klinik veya subklinik olarak sınıflanabilir ¹. Konjenital hipotiroidinin en sık sebebi iyot eksikliğidir. Kazanılmış hipotiroidide ise ek sık saptanan etyoloji otoimmün tiroiditlerdir ². Otoimmün tiroiditler kadınlarda 7 kat fazla görülür ve orta yaşlarda pik yapar ⁴⁵. Hipertiroidi, nodüler guatr veya malignite nedeniyle uygulanan cerrahi ve radyoaktif iyot tedavileri sonrasında gelişen hipotiroidiler etiyojide ikinci sırayı alır ². Amiodaron ve lityum hipotiroidizme neden olan ilaçların en sık kullanılanlarıdır ¹. Subakut tiroidit ve lenfositik tiroidit geçici hipotiroidiye sebep olabilir. Santral hipotiroidi ise hipotalamus veya hipofiz patolojisi sonucu görülmekle birlikte pratikte daha nadirdir ².

Klinik bulgular:

Klinik hipotiroidide sık görülen bulgular soğuk intoleransı, kilo alımı, konstipasyon, ciltte kuruma, bradikardi ve mental işlevlerde yavaşlama şeklinde sıralanabilir. Bu tipik bulguların yanı sıra hastalar hipotermi, konjestif kalp yetmezliği, pleural efüzyon, ileus, intestinal pseudoobstruksiyon, koagulopati, depresyon, psikoz, ataksi, nöbet, koma gibi bulgular ile

karşımıza çıkabilmektedir ². Subklinik hipotiroidizm sıklıkla asemptomatiktir. Hastaların %30'unda tiroid hormon eksikliğine bağlanabilecek semptomların bulunduğu bildirilmektedir ³.

Laboratuvar Bulguları:

Santral hipotiroidi düşünülen vakalar dışındaki birçok klinik durumda ve tarama amacıyla ilk yapılması önerilen test serum tirotropin (TSH) ölçümüdür ⁴⁶. Yüksek TSH değerleri primer hipotiroidiyi gösterir ve ayrıca hipotiroidinin şiddeti hakkında bilgi verir ². Hastalısız bireylerde normal serum TSH değeri 0,5- 4,5 mU/L olarak kabul edilebilir ⁴⁷. Ancak bazı kaynaklarda 0,4- 4 mU/L aralığı normal değer olarak belirtilmiştir ². Bu logaritmik dağılımın geometrik ortası 1,5 mU/L'dir ⁴⁴. Öte yandan tüm biyokimyasal ölçümlerde olduğu gibi gerçekte ötiroid bazı bireylerde TSH değeri 4 mU/L'nin üzerinde olabilir. Bu bireyler gerçekte ötiroid olmalarına karşın logaritmik eğrinin dışında kalmaktadırlar ⁴⁸. TSH için üst sınırı 5 mU/L olarak kabul edildiğinde testin özgünlüğü artmakta ve yanlış pozitif sonuç oranı azalmaktadır ^{2, 48, 49}.

Diğer laboratuvar testlerinde en sık gözlenen serum lipid profilinde meydana gelen bozulmadır. Hiperkolesterolemi nedeniyle değerlendirilen hastaların %4-14'ünde klinik veya subklinik düzeyde hipotiroidi saptanmaktadır ⁵⁰. Hiponatremi, hiperprolaktinemi, hipoglisemi, hiperhomosisteinemi ve özellikle MM bandında belirgin olmak üzere artmış kreatin fosfokinaz değerleri diğer laboratuvar anormalliklerdir ².

Tanımlar:

TSH düzeyi yüksek saptanan hastalarda test serbest hormon düzeyleri ile birlikte tekrarlanmalıdır ⁴⁹. Primer klinik hipotiroidi tanısı için serum TSH düzeyinin normalden yüksek olduğu durumda serbest T₄ (FT₄) düzeylerinin düşük olması yeterlidir. TSH düzeyi yüksek olmasına rağmen FT₄ düzeyi normal olan olgular ise subklinik hipotiroidi tanısı alırlar ⁴⁷.

Serum TSH üst sınırı için farklı ötürler farklı değerler önermektedir ⁴⁹. TSH üst sınırı 5 mU/L olarak alındığında testin özgünlüğü artmakta buna karşın duyarlılığı azalmaktadır ^{2, 48}. Klinik hipotiroidi hastalarında TSH üst sınırı için 5 mU/L değeri yeterince duyarlı olmakla birlikte subklinik olgularda daha düşük sınır değerler de kullanılmaktadır ⁴⁹. Klinik hipotiroidi nedeni ile tedavi almaktayken yapılan tiroid fonksiyon testlerinde yüksek TSH ve normal FT₄ düzeyi saptanması durumunda ise subklinik hipotiroidi tanısı konulamamaktadır. Bu olgular yetersiz replasman tedavisi alan grup olarak değerlendirilebilir ⁴⁷.

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİNİN KLİNİK ÖNEMİ

Progresyon:

Subklinik hipotiroidinin klinik hipotiroidiye progresyonu yönünde güçlü kanıtlar vardır. TSH düzeyi, yaş, otoantikör pozitifliği ve kadın cinsiyet ek risk faktörleridir ⁴⁹. Whickham incelemesinde 50 yaşında, otoantikörleri pozitif, TSH düzeyi 6 mU/L olan bir kadında 20 yıl içerisinde klinik hipotiroidi gelişimi riski % 57 iken TSH değeri 9 mU/L olduğunda risk %71'e çıkmaktadır. Aynı yaşta oto antikörleri negatif ve TSH düzeyi normal bir kadında 20 yılda klinik hipotiroidi gelişme riski yalnızca %4'tür. Yine aynı çalışmada 5 yıl içerisinde hipotiroidi gelişen kadınların tamamına yakınında başlangıç TSH düzeyi 10 mU/L'nin üzerinde ölçülmüştür ⁴³.

Semptomlar ve Yaşam Kalitesi:

1998 American College of Physicians kılavuzunda subklinik hipotiroidili hastalarda semptomların sıklığı ve yaşam kalitesi konusunda bir görüş birliği bulunmadığı vurgulanmıştır ⁵¹.

Takip eden dönemde bu konuda geniş katılımlı çalışmalar yapılmıştır. 825 bireyden oluşan ilk çalışmada TSH düzeyi 4,7-10 mU/L olan grup ötiroid grup ile karşılaştırıldığında herhangi bir fark saptanamamıştır ⁵².

Colarado Tiroid Hastalıkları Prevalans çalışmasında 25.000'in üzerinde birey TSH ölçümü ile taranmıştır. Saptanan 2336 subklinik hipotiroidili olgu normal populasyon ile karşılaştırıldığında kuru cilt, hafıza bozuklukları, düşümsel işlevlerde yavaşlama, kas güçsüzlüğü, halsizlik, kas krampları, soğuk intoleransı, konstipasyon ve boğuk ses semptomları daha sık görülmüştür. Tüm semptomların sıklığı ise klinik hipotiroidi'de %16,6, subklinik hipotiroidi'de %13,7, ötiroid bireylerde %12,1 olarak saptanmıştır ⁵³.

Diğer bir çalışmada TSH düzeyi 10 mU/L'den yüksek saptanan hastalarda sağlıklı kontrollere göre semptom prevalansı daha yüksek bulunmuştur ⁵⁴. T₄ replasmanı ile semptomatik düzelmenin gösterildiği Meier ve arkadaşlarının çalışmasında ise TSH düzeylerinin 12 mU/L'den yüksek olması dikkat çekicidir ⁵⁵.

Klinik hipotiroidide replasman tedavisi mutlaka verilmelidir. Subklinik hipotiroidide ise mutlak bir tedavi yaklaşımı olmamakla birlikte birçok klinik TSH 10 mU/L'nin üzerindeki olguları tedavi etmektedir. TSH'nin 5-10 mU/L arasında olduğu olgularda otoantikör pozitifliği tedavi stratejisini etkileyebilmekte, semptom varlığında ise TSH'nin ne denli yüksek olduğu düşünülmezsizin tedavi gündeme gelmektedir. Asemptomatik ve hafif düzeyde yetmezliği bulunan olguların tedavisi ise tartışmalı görünmektedir ⁵⁶. Bu arada gebelik gibi mutlaka tedavi verilmesi önerilen özel klinik durumlar da dikkate alınmalıdır ¹.

HİPOTİROİDİZM VE ATEROSKLEROZ

William Ord 1878'de otopsi sonucu ilk kez miksödem tanımını yaptığında ciltteki ödem, perikardiyal sıvı ve büyük bir kalbe ek olarak arterlerdeki kalınlaşmadan ve ateromatoz görünümünden de bahsetmişti. Hemen ardından 1883 yılında E.Theodor Kocher hipotiroidi ile aterosklerozun ilişkili olduğu hipotezini öne sürmüştür⁵⁷.

Vaka kontrollü ve kohort çalışmaları:

İlk yapılan vaka kontrollü çalışmalar olan otopsi çalışmalarında hipotiroidinin ateroskleroz ile ilişkisi yönünde güçlü kanıtlar elde edilmiştir. Ancak bu çalışmalarda sonradan önemi anlaşılan ek kardiyovasküler risk faktörlerinin gruplara eşit dağılımı konusunda dengesizlikler olabilir. Son 30 yılda ise yaşayan hastalarda yapılan vaka kontrollü ve kohort çalışmaları ile bu hipotez araştırılmaktadır ve özellikle subklinik vakalar popülasyonda çok yaygın olması nedeniyle özel bir ilgi alanı oluşturmuştur⁵⁷.

Whickham incelemesi İngiliz popülasyonunu hedef alan bu konuda yapılmış ilk büyük ölçekli çalışmadır. Bu çalışmada 132 subklinik hipotiroidi olgusu analiz edilmiş ve 20 yıllık izlemede iskemik kalp hastalığı gelişimi ya da mortalite yönünden bir fark bulunamamıştır. İncelemedeki tek bulgu alt grup analizlerinde bayanlarda saptanan minör elektrokardiyografi (EKG) değişiklikleri olmuştur⁴.

Ancak izleyen dönemde daha büyük bir popülasyonda yapılan Rotterdam çalışması subklinik hipotiroidinin kardiyovasküler riski arttırdığını göstermiştir. Bu çalışmada 55 yaş üzeri 1149 kadın incelenmiştir. Ötiroid kadınlar ile karşılaştırıldığında subklinik hipotiroidili kadınlarda göğüs filmi ile saptanan aortik ateroskleroz oranı ve myokard infarktüsü prevalansı yaş, vücut kitle indeksi, serum HDL düzeyi, kan basıncı ve sigara içiminden bağımsız olarak yüksek saptanmıştır (sırasıyla %95 güven aralığında odds ratio (OR) 1,9 ve 2,3). Bu risk artımı tiroid otoantikörleri pozitif olan kadınlarda daha belirgin bulunmuştur (aortik ateroskleroz için OR:2,2 myokard infarktüsü prevalansı için OR:3,5). Bununla birlikte tiroid fonksiyonları normal olan ancak otoantikor pozitifliği bulunan kadınlar ile ötiroid ve otoantikörleri negatif olan kadınlar karşılaştırıldığında istatistiksel fark saptanamamıştır. Bu bulgu artmış ateroskleroz riskinin immun disfonksiyon yerine rölatif T₄ eksikliği ile ilişkili olduğunu desteklemektedir. Serolojik otoimmun tiroidit kanıtları altta yatan hipotiroidinin uzun süreli olduğunun bir kanıtı olarak değerlendirilebilir. Bu nedenle otoimmun antikor pozitifliği saptanan hipotiroid hastalarda artmış hipotiroidi süresiyle ilişkili olarak kardiyovasküler risk oranları daha yüksek saptanmış olabilir. Uzun süreli takip edilen (>4,6 yıl) subklinik hipotoidili kadınların 16'sında myokard infarktüsü gözlenmiş olması ve bu şekilde risk artımının daha da belirginleşmesi bu düşünceyi desteklemektedir⁵.

Bu hesaplanan risk artımları hiperkolesterolemi, hipertansiyon, sigara içimi, diabetes mellitus varlığı gibi iyi bilinen kardiyovasküler risk belirteçleri ile karşılaştırılabilecek kadar yüksek olmasına karşın diğer bir büyük ölçekli çalışma olan Kardiyovasküler Sağlık Çalışmasında benzer bulgular elde edilmemiştir. Bu çalışmada subklinik hipotiroidili ve ötiroid gruplar arasında anjina, myokard infarktüsü, geçici iskemik atak, inme veya periferik arter hastalığı prevalansı yönünden istatistiksel fark saptanmamıştır^{57,58}.

40-79 yaşları arasında 826 hastanın katıldığı erken ve ilerlemiş aterosklerozun risk profili inceleyen Bruneck çalışmasında ise diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak hipotiroidili grupta erken aterosklerotik lezyonlarda 3 kat artış saptanırken 5 yıllık izlemde geç aterosklerotik lezyon oluşumunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmamıştır. Bu çalışmada hipotiroidi var yada yok şeklinde kaydedilmiş olup TSH düzeyleri hakkında ayrıntılı veri mevcut değildir⁵⁹.

Hipotiroidi ve bilinen risk faktörleri:

- Lipid profili ve apolipoproteinler:

Klinik hipotiroidili hastalarda artmış düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol ve apolipoprotein B düzeyleri iyi dökümanite edilmiştir⁶⁰. Bu hastalarda saptanan lipid profilindeki değişiklik öncelikle azalmış LDL katabolizmasına bağlanmaktadır. Klinik hipotiroidide standart olan T₄ tedavisi ile LDL kolesterol düzeyleri hem hücresel düzeyde hem de in vivo olarak anlamlı oranlarda azalmaktadır. Subklinik vakalarda ise etkilenme çok daha minimal olduğu için bu ilişkiyi ve tedavi yararını gösterebilmek için çok geniş katılımlı çalışmalar gerekmektedir. Yapılmış olan bir çok küçük, randomize çalışma subklinik hipotiroidili hastalarda tedavinin lipid parametreleri üzerine etkilerini araştırmış ancak yararlı olduğu yönündeki bulgular birçok çalışmada istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır⁵⁷.

Danese ve arkadaşları toplamda 247 hastaya ulaşan 13 araştırmanın meta analizini yapmışlardır⁷. Bu meta analize genel olarak bakıldığında total kolesterol düzeylerinin T₄ tedavisi ile düştüğü görülmektedir. Bu azalmanın (17 mg/dl) en belirgin olduğu grup çalışmaya kabul anında tiroid fonksiyon testleri subklinik hipotiroidi aralığında olmasına rağmen aslında klinik hipotiroidi nedeniyle yetersiz tedavi edilmiş olarak adlandırılabilir hastalardan oluşmaktadır. Daha önce herhangi bir tedavi almamış subklinik hipotiroidili hastalarda ise yalnızca 5,6 mg/dl'lik bir düşüş elde edilebilmiştir. TSH düzeyi başlangıçta ne kadar yüksek ise tedavi sonrası kolesterol değerindeki azalmada o kadar belirgin olmuştur. LDL düzeylerine bakıldığında ise tüm gruplarda ortalama 10 mg/dl'lik düşüş elde edilmiştir⁷.

Bindels ve arkadaşlarının çalışmasında hastalar total kolesterol düzeylerine göre düşük, orta ve yüksek kolesterol gruplarına ayrılmışlardır. Kadınlarda TSH düzeyindeki 1 mU/L artışın total plazma kolesterol değerlerinde 0,09 mmol/L artış ile ilişkili olduğu saptanmıştır ⁶¹.

Literatürde hipotiroidinin dolaşımdaki lipoproteinlerde kantitatif değişimlerin yanı sıra kalitatif değişikliklere de neden olduğunu ve böylece aterojenitelerini arttırdığını gösteren çalışmalar vardır ⁶². Hipotiroidili hastalarda LDL'nin oksidasyona daha yatkın olduğu ve ötiroidi sağlandıktan sonra bu durumun ortadan kalktığı gösterilmiştir ^{63,64}.

Apolipoprotein (a) ile apolipoprotein B'nin kovalent bağlanması sonucu oluşan ve daha aterojenik bir LDL varyantı olan lipoprotein (a) düzeyleri hipotiroidi hastalarında ötiroid kontrollere göre daha yüksek saptanmıştır ^{62, 65, 66}. Bazı çalışmalarda bu yüksek düzeyler T₄ tedavisi ile gerilerken ⁶⁵, bazı çalışmalarda bu ilişki gösterilememiştir ⁶². Subklinik hipotiroidili hastalarda ise tedavi ile lipoprotein (a) düzeylerinde gerileme yalnız bir çalışmada gözlenmiş olup ⁶⁶, diğer çalışmalar ile bu veri desteklenmemektedir ^{67, 68}.

HDL kolesterol ve ilişkili apolipoprotein A₁ düzeyleri ile ateroskleroz gelişimi arasındaki ters ilişki iyi bilinmektedir ⁵⁷. Caron ve arkadaşları subklinik hipotiroidili kadın hastalarda daha düşük HDL değerleri saptamışlar ve T₄ tedavisi ile ötiroidi sağlandığında HDL kolesterol değerlerinde düzelme gözlemlemişlerdir ⁶⁹.

Buna karşın Basel tiroid çalışmasında subklinik hipotiroidi grubunda T₄ tedavisi ile HDL veya apolipoprotein A₁ düzeylerindeki değişim plasebo ile benzer olmuştur ⁶⁷.

Tablo 1 ve 2'de subklinik olgularda lipid profili ve apolipoprotein düzeyleri ile ilgili bazı çalışmaların özeti bulunmaktadır.

<u>Çalışma</u>	<u>Ötiroid</u> (n)	<u>Subklinik</u> (n)	<u>T.Kolesterol</u>	<u>LDL</u>	<u>HDL</u>	<u>Trigliserit</u>
Vierhapper ⁷⁰	4886	1055	Benzer	Benzer	Benzer	Benzer
Hak ⁵	931	124	Düşük*	Bildirilmemiş	Düşük	Bildirilmemiş
Bogner ⁷¹	46	40	Yüksek	Benzer	Benzer	Benzer
Caraccio ⁶⁸	33	49	Yüksek**	Yüksek*	Benzer	Benzer
Muller ³⁵	66	42	Düşük	Düşük	Benzer	Düşük
Efstathiadou ⁷²	75	66	Yüksek*	Yüksek*	Benzer	Yüksek
Tagliaferri ⁷³	131	108	Benzer	Benzer	Benzer	Benzer
Tzotzas ⁶⁵	38	23	Yüksek	Düşük	Benzer	Yüksek
Yıldırım kaya ⁶⁶	20	20	Yüksek*	Yüksek*	Düşük	Düşük
Miura ⁷⁴	67	14	Yüksek	Yüksek	Benzer	Yüksek
Kung ⁷⁵	96	32	Yüksek	Yüksek	Düşük*	Yüksek
Acbay ⁷⁶	32	42	Yüksek	Yüksek**	Düşük**	Yüksek
Miura ⁷⁷	24	34	Yüksek	Yüksek*	Benzer	Düşük
Caron ⁶⁹	41	29	Benzer	Bildirilmemiş	Düşük**	Benzer

Tablo 1. Subklinik hipotiroidili olgularda lipid profili ⁷⁴

* p < 0,05 ** p < 0,01

<u>Çalışma</u>	<u>Ötiroid</u> (n)	<u>Subklinik</u> (n)	<u>Apo A₁</u>	<u>Apo B</u>	<u>Lipoprotein (a)</u>
Caraccio ⁶⁸	33	49	Benzer	Yüksek**	Benzer
Tzotzas ⁶⁵	38	23	Benzer	Benzer	Benzer
Kung ⁷⁵	96	32	Yüksek**	Yüksek**	Yüksek*
Efstathiadou ⁷²	75	66	Benzer	Yüksek*	Yüksek*
Miura ⁷⁷	24	34	Benzer	Benzer	Benzer
Yıldırım kaya ⁶⁶	20	20	Benzer	Yüksek*	Benzer
Caron ⁶⁹	41	29	Benzer	Benzer	Benzer

Tablo 2. Subklinik hipotiroidili olgularda apolipoproteinler ⁷⁴

* p < 0,05 ** p < 0,01

- Diyastolik Hipertansiyon:

Bir diğer kardiyovaskuler risk faktörü diyastolik hipertansiyon hipotiroidili bireylerde daha siktir. Saito ve arkadaşları 169 overt hipotiroidili kadında hipertansiyon prevalansı ötiroid kontrol grubuna göre yaklaşık 3 kat daha fazla oranda (14.8% vs. 5.5%) bulmuşlardır⁸. Bir diğer çalışmada ötiroid normotansif hastalarda tiroidektomi sonrasında hipotiroidi ile ilişkili olarak diastolik kan basıncında artış gözlenmiş ve T₄ tedavisi ile ötiroidi sağlanmasını takiben diyastolik kan basıncında düşme saptanmıştır⁷⁸. Luboshitzky ve arkadaşlarının çalışmasında 57 subklinik hipotiroidili kadın 34 ötiroid kontrol ile karşılaştırılmış ve diastolik kan basıncını anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur⁷⁹.

- Sigara kullanımı:

Literatürde sigaranın hipotiroidi ile sinerjistik etkileri bildirilmiştir⁵⁷. Müller ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sigara içen ve içmeyen hipotiroidili hastalar karşılaştırıldığında sigara kullanan grupta serum total ve LDL kolesterol konsantrasyonlarının ve semptom skorunun daha yüksek olduğu, ayak bileği refleks zamanının daha uzun ve serum kreatin kinaz düzeylerinin de daha yüksek olduğu görülmüştür⁹.

Hipotiroidi ve yeni kardiyovaskuler risk faktörleri:

Son yıllarda aterosklerotik kardiyovaskuler hastalıklar için yeni risk faktörleri tanımlanmaktadır. Bunlar homosisteinemi, yüksek C-reaktif protein düzeyleri, koagulasyon anormallikleri, endotel disfonksiyonu ve insülin rezistansı olarak sıralanabilir⁸⁰.

- Homosistein:

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda hipotiroidili hastalarda yüksek kan homosistein düzeyleri gösterilmiştir.⁸⁰ Sebep olarak çoğu zaman bozulmuş renal homosistein klirensi gösterilse de bazı yazarlar tiroid hormonunun folat mekanizmasındaki enzimler üzerindeki etkilerini neden göstermektedir^{10, 80, 81}. Yine bazı yayınlar bu yüksek düzeylerin T₄ tedavisi ile gerilediğini göstermektedir⁸²⁻⁸⁵. Buna karşın literatürde subklinik hipotiroidinin hiperhomosisteinemi ile ilişkili olmadığını gösteren çalışmalar da vardır^{79, 86}.

Crain ve arkadaşlarının çalışmasında klinik hipotiroidili hastalarda homosistein düzeyleri anlamlı oranda yüksek bulunmasına karşın subklinik hipotiroidili hastalarda hem bazal homosistein düzeyleri kontrollere benzer bulunmuş hem de tedavi ile gerileme gözlenmemiştir⁸⁰.

New Mexico Yaşlılık Sağlık İncelemesi (New Mexico Elder Health Survey) çalışmasında ise ötiroid kontroller ile karşılaştırıldığında homosistein düzeyleri farklılık göstermemektedir. Bu çalışmadaki önemli bir diğer bulgu da TSH > 10 mU/ml olan grupta kardiyovaskuler hastalık prevalansının anlamlı oranda yüksek saptanmış olmasıdır⁶.

- C-reaktif protein:

Crain ve arkadaşları çalışmalarında subklinik hipotiroidili grupta homosistein düzeyleri yönünden anlamlı farklılıklar saptayamamış olsalar da başka bir kardiyovasküler risk faktörü olan C-reaktif protein (CRP)'in serum düzeylerinde anlamlı farklılıklar elde etmişlerdir⁸⁰. CRP bilindiği gibi akut ve kronik hastalıklarda yüksek düzeylerde saptanan bir akut faz proteindir.ve son dönemdeki çalışmalarda ateroskleroz ile ilişkisi ortaya konulmuştur^{57, 80}. Bu çalışmada subklinik hipotiroidili hastalarda CRP düzeyleri yüksek olmakla birlikte replasman tedavisi sonrasında belirgin bir düzelme edilememiştir⁸⁰.

- İnsülin direnci:

Literatürde diyabetik olmayan bireylerde de insülin direnci ve metabolik sendromun kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olduğunu gösteren veriler mevcuttur⁸⁷. Hipotiroidinin klasik olarak insülin direncinin nedeni olmadığı düşünülse de Bakker ve arkadaşlarının son dönemde yaptığı bir çalışmada rölatif olarak düşük tiroid hormonu düzeylerinin insülin direnci yoluyla kardiyovasküler risk artışı ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir⁸⁸.

- Endotel Disfonksiyonu:

Papaioannou ve arkadaşları hipotiroidili hastalarda endotel disfonksiyonunu inceledikleri çalışmalarında hipotiroidili hastaları T₄ tedavisi öncesi ve sonrasında değerlendirmişler ve dopler ultrasonografi ile brakial arter reaktivitesini araştırmışlardır. T₄ tedavisi sonrasında endotel bağımlı vazodilatasyonda anlamlı oranlarda düzelme elde edilirken endotel bağımsız vazodilatasyonda ve lipid parametrelerinde anlamlı değişiklik elde edilmemiştir. Yazarlar bu bulgulara dayanarak T₄ tedavisinin lipid profilinden bağımsız olarak endotel bağımlı vasküler reaktiviteyi düzelttiğini ileri sürmektedirler¹¹.

Taddei ve arkadaşları ise subklinik hipotiroidili hastalarda endotel disfonksiyonunu değerlendirdikleri çalışmalarında pletismografi yöntemi ile ön kol kan akımı ölçmüşler, bazal olarak ve nitrik oksit sentez inhibitörü NG-monometil-L-arginin (L-NMMA) infüzyonu sırasında endotel bağımlı vazodilatör asetikolin uygulamasına yanıtı incelemişlerdir. Ayrıca sodyum nitroprussid uygulamasına yanıt ve minimal ön kol vasküler resistansları değerlendirilmiştir. Sonuçta elde edilen bulgular subklinik hipotiroidili hastalarda NO ile ilişkili olarak endotelial disfonksiyonun oluştuğunu, bu bozukluğun serum lipid düzeylerinden bağımsız olduğunu ve T₄ tedavisi ile endotelial disfonksiyon parametrelerinin düzeldiğini ortaya koymuştur⁸⁹.

ATEROSKLEROZ VE HEMOSTATİK FAKTÖRLER

Epidemiyolojik ve Prospektif Çalışmalardan elde edilen veriler:

1980 yılından itibaren kardiyovasküler hastalıklarda trombüsün önemi anlaşılmaya başlamıştır ¹². Aterosklerotik plağın yırtılmasına organizmanın ilk yanıtı arteriyotrombüs oluşumudur. Bu klasik bilgi araştırmacıları kardiyovasküler hastalık riski yüksek bireylerde tromboz oluşumuna yatkınlığı araştırmaya yöneltmiştir.

Bu hipotezi araştırmak amacıyla Meade ve arkadaşları prospektif kurgulu Northwick Park Kalp çalışmasını düzenlemişlerdir ¹³. Hastaların izleminde meydana gelen toplam 179 iskemik kalp hastalığı epizodu takip edilmiş ve yüksek plazma fibrinojen düzeylerinin iskemik olay riskini arttırdığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada yüksek faktör VII aktivitesi fatal olay sıklığı ile, genç erkeklerde ise düşük fibrinolitik aktivite iskemik kalp hastalığı gelişimi ile korele bulunmuştur. Sonuç olarak bu epidemiyolojik çalışmada hemostatik faktörlerin kalp hastalığı gelişme riski ile ilişkisi saptanmıştır. Araştırılmış olan hemostatik faktörler tümüyle değerlendirildiğinde yüksek plazma fibrinojen düzeyleri ve artmış faktör VII ve faktör VIII aktiviteleri kardiyovasküler olay görülme riskini predikte etmektedir ^{13, 14}.

Bu konuda yapılmış olan daha büyük ölçekli bir epidemiyolojik çalışma ise 45-64 yaş arası 14.477 hastayı kapsayan The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) çalışmasıdır. Bu çalışmada plazma fibrinojen, faktör VIII ve von Willebrand faktör düzeyleri ile kardiyovasküler hastalık varlığı arasında ve fibrinojen düzeyleri ile karotis intima kalınlığı arasında ilişki bulunmuştur. ¹⁵.

2116 sağlıklı erkek bireyden oluşan Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) çalışması bu ilişkiyi inceleyen bir diğer büyük ölçekli epidemiyolojik çalışmadır ¹⁶. Bu çalışmaya katılan bireylerin 6 yıllık izleminde 82 akut koroner olay görülmüştür (9 ani kardiyak ölüm, 14 fatal ve 59 nonfatal myokard infarktı). Kardiyak olay yaşayan ve yaşamayan bireyler arasında çalışmaya kabul anındaki plazma fibrinojen ölçümü farkı 0,25 g/L olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bir başka deyişle plazma fibrinojen düzeyi yüksek aralıkta olan hastalar akut kardiyovasküler olay açısından 2,4 kat daha fazla risk taşımaktadırlar. Bu çalışmada multipl lojistik fonksiyon analizi sonucunda plazma fibrinojen düzeyleri bağımsız risk faktörü olarak ortaya konulmuştur. Yüksek fibrinojen düzeylerinin yanı sıra yüksek serum LDL konsantrasyonuna sahip bireylerde ise risk artımı 6,1 kata çıkmaktadır. Bir diğer önemli bulgu da yüksek LDL düzeylerine sahip olmasına karşın düşük plazma fibrinojen düzeyi olan hastalarda akut koroner olay gelişiminin az oranda gerçekleşmiş olmasıdır. Bu çalışmada ayrıca plazma FVII aktivitesi de araştırılmış ancak akut koroner olay varlığı ile ilişkisi

gösterilememiştir. Yalnızca fatal koroner olay meydana gelen hastalar değerlendirildiğinde ise faktör VII aktivitesinde artan bir trend saptanmıştır ¹⁶.

25-74 yaşları arasında 4940 bireyde yapılan Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease (MONICA) incelemesinde popülasyondaki fibrinojen düzeyleri her iki cinsiyet için sırasıyla yaş, VKI ve sigara kullanımı ile, yalnız kadınlarda alkol tüketimi ile ve yalnız erkeklerde sigara, bel-kalça oranı ve alkol tüketimi ile ilişkili bulunmuştur ⁹⁰.

Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) Fransa ve Kuzey İrlanda'da 50-59 yaşları arasındaki erkeklerde yapılmış olan prospektif kohort bir çalışmadır ¹⁷. Bu çok merkezli çalışmaya 10500'ün üzerinde birey katılmıştır. Katılımcıların kabul anında plazma fibrinojen, faktör VII ve PAI-1 aktiviteleri ölçülmüş ve bu düzeyler kardiyovasküler risk faktörleri, izlemde oluşan aterosklerotik hastalıklar ve coğrafik farklılıklar yönünden değerlendirilmiştir. Fibrinojen düzeyleri yaş, sigara, bel-kalça oranı, LDL kolesterol düzeyleri ile artarken eğitim düzeyi, fiziksel aktivite, alkol alımı ve HDL kolesterol düzeyleri ile ters orantılı olarak düşük, faktör VII aktivitesi vücut kitle indeksi, bel-kalça oranı, trigliserit, HDL ve LDL kolesterol düzeyleri ile ilişkili olarak yüksek bulunmuştur. PAI-1 aktivitesi ise VKI, bel-kalça oranı, alkol alımı, sigara ve serum trigliserit düzeyleri ile ilişkili olarak yüksek ve fizik aktivite ile ilişkili olarak düşük bulunmuştur. PAI-1 düzeyleri diyabetik bireylerde diyabetik olmayanlara göre daha yüksek ölçülmüştür. Bireylerin izleminde 280 myokard infarktüsü, 230 anjina pektoris, 19 periferik damar hastalığı ve 67 stroke vakası gözlenmiştir. Bazal PAI-1 ve fibrinojen düzeyleri myokard infarktüsü, anjina pektoris ve periferik damar hastalığı olgularında yüksek saptanırken, stroke olgularında bir fark saptanamamıştır. Faktör VII aktivitesi ile belirtilen aterosklerotik olaylar arasında bir ilişki gösterilememiştir. Her üç hemostatik parametre de myokard infarktüsü sıklığı 2-3 kat daha fazla olan Kuzey İrlanda'da daha yüksek saptanmıştır ¹⁷.

Bogaty ve arkadaşları yaptıkları çalışmada geçirilmiş akut koroner olay varlığı ile ilişkiyi araştırmışlardır ⁹¹. Bu çalışmada 3 aydan daha önceki bir dönemde myokard infarktüsü geçirmiş olan hastalar kronik komplike olmayan stabil anjina pektorisli hasta grubu ile karşılaştırılmış ve çalışılan hemostatik faktör düzeyleri arasında bir fark bulunamamıştır. Bu sonuç hemostatik faktör düzeylerinin klinik olay oluşumu öyküsü yerine altta yatan ateroskleroz zemini ile ilişkili olduğunu desteklemektedir ⁹¹.

Koroner stenoz derecesi her zaman tüm vücuttaki ateroskleroz miktarını temsil etmeyebilir. Hoffmeister ve arkadaşlarının çalışması bu düşüncüyü desteklemektedir ⁹². Bu çalışmada koroner hastalığı olan bireyler koroner darlıkların ağırlığı yönünden anjiyografi bulgularına göre farklı skorlama sistemleri ile gruplara ayrılmıştır. Tüm gruplarda yüksek

sensitif CRP, PAI-1 aktivitesi, von Willebrand faktör, fibrinojen düzeyleri bakılmıştır. Bakılan tüm değerler koroner arter hastalığı olan bireylerde sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmakla birlikte koroner arter hastalığının şiddeti ile herhangi bir ilişki saptanamamıştır ⁹².

Diğer bir çalışmada Koenig ve arkadaşları stabil anjina pectorisli koroner arter hastalarında d-dimer düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır ⁹³. Tataru ve arkadaşları ise 1411 koroner arter hastasında yaptıkları iki çalışmada fibrinojen ve d-dimer düzeylerini koroner arter hastalığı şiddeti ile korele bulmuşlardır ^{94, 95}. Ayrıca aynı grup plazma fibrinojen düzeylerinin eşlik eden periferik arter hastalığı prevalansı ile ilişkili olduğunu saptamıştır ⁹⁵. Bu son bulgu tüm vücutta yaygın ateroskleroz göstergesi olabileceği için diğer otörlerin görüşleri ile örtüşmektedir. Bu bilgilerin ışığında vücuttaki aterosklerozun varlığı ve miktarı hemostatik faktörlerin plazma düzeyleri ile ilişkili görünmektedir.

Subklinik Ateroskleroz:

Subklinik ateroskleroz, sağlıklı populasyon olarak adlandırılan herhangi bir aterosklerotik hastalığa bağlı semptomu olmayan grupta herhangi bir inceleme sonucu aterosklerozun varlığının gösterilmesi ile belirlenir. Subklinik ateroskleroz ve bu bireylerde hemostatik faktörlerin ilişkisini inceleyen iki büyük çalışma kardiyovasküler sağlık (Cardiovascular Health Study) ve ARIC çalışmasıdır. Kardiyovasküler sağlık çalışmasında plazma fibrinojen düzeyleri karotid arter stenozu, internal karotid arter duvar kalınlığı ve ayak bileği- ön kol indeksi ile ²¹, ARIC çalışmasında da benzer şekilde fibrinojen düzeyleri karotis arter duvar kalınlığı ile ilişkili bulunmuştur ¹⁵.

FİBRİNOLİTİK SİSTEM

Hasarlı vasküler alandan kan kaybı ve devam eden reaksiyonlar zinciri sonucunda kan akımının restorasyonu fibrin oluşumu ve uzaklaştırılması üzerine kurulu mekanizmalar ile sağlanır ¹⁹. Fibrin depozitleri koagulasyon sisteminin aktivasyonu sonucu oluşur. Protrombin trombine dönüşür ve solubl fibrinojenden pıhtının ana komponenti olan fibrinin oluşumu sağlanır. Oluşan fibrin ise fibrinolitik kaskatın aktivasyonu ile yıkılır. Plazmine dönüşen plazminojen fibrinin fibrin yıkım ürünlerine parçalanmasını sağlar ¹⁸.

Koagulasyon sistemi akut olarak stimüle olduğunda fibrinojenden fibrin oluşturulur ve bir dakikadan az bir zamanda lokal dolaşımdaki trombosit sayısı sıfırlanır. Eğer bu reaksiyon yalnızca stimülasyon yönünde olsaydı organizma için ölümcül bir fenomen olurdu. Ancak organizma bir iki dakika içerisinde fibrinolitik yanıt geliştirir. Endojen tPA plazma düzeyleri birkaç yüz katına artar, fibrin depozitleri çözülür ve trombosit sayısı normale döner. Bu dengedeki bozukluklar kanama veya tromboza yatkınlığa neden olur ²⁰.

Bu kaskatta endotel, trombositler, koagulasyon ve fibrinolitik plazma proteinleri rol oynar ¹⁸. Endotel hücrelerinde bulunan integral membran proteini trombomodulin bu reaksiyondaki anahtar noktadır. Trombomodulin trombine bağlanır ve trombinin substrat spesifitesini değiştirir. Böylelikle fibrinojen trombin için uygun bir substrat haline gelir. Trombomodulin bu şekilde fibrin oluşumunu sağlarken diğer taraftan zimojen protein C'nin antikoagulan enzim yapısındaki aktive protein C'ye dönüşmesini sağlar. Bu enzim koagulasyon kaskatında FVa ve VIIIa inaktivasyonunu sağlar ve sonuçta trombin formasyonunu azaltır. Trombin trombomodulin ile bağlandığında zimojen trombin ile aktive olan fibrinolizis inhibitörü (TAFI) 'nin antifibrinolitik karboksipeptidaz B benzeri enzim aktive TAFI'ye (TAFIa) dönüşmesini sağlar ki bu enzim plazminojen aktivasyonu azaltmak yoluyla fibrinolizisi inhibe eder ^{20, 96, 97}.

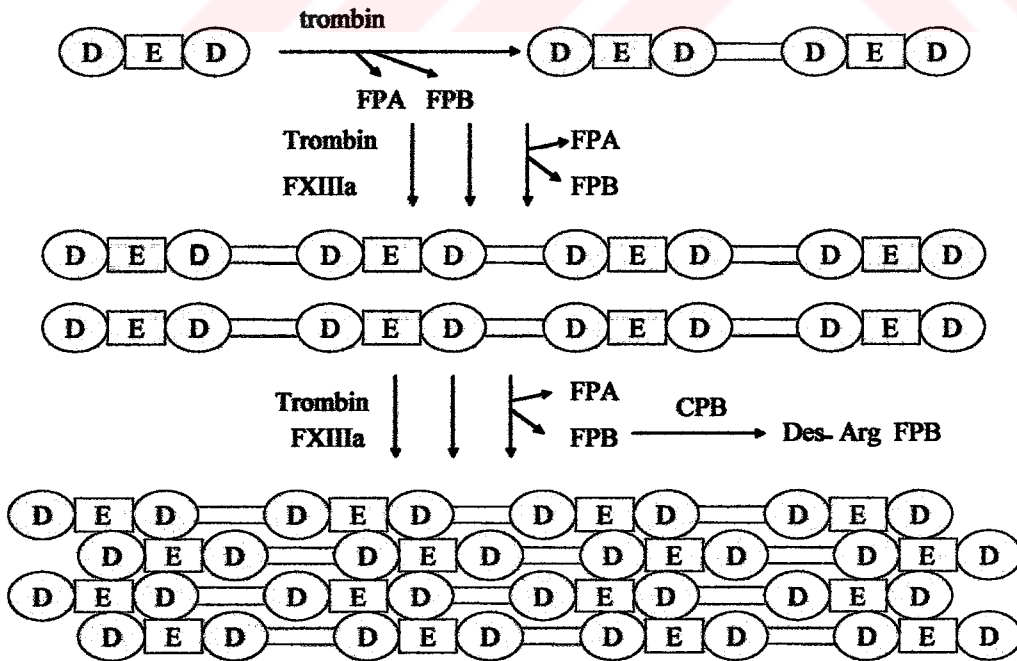
Fibrinolitik sistem intravasküler trombüs oluşumuna karşı önemli bir savunma mekanizmasıdır. Fibrin formasyonu plazminojen ve aktivatör proteinleri bağlayarak sistemin aktifleşmesinde büyük rol oynar. Fibrinin plazmin yolaklı proteolizisi doku plazminojen aktivatörü (t-PA) için ek bağlantı bölgelerini açığa çıkarır, böylece reaksiyon pozitif feed-back ile artarak devam eder. Plazmin fibrine bağlandığında ve proteolizis işlemini başlattığında t-PA maskelenir ve yıkım sürecinden korunarak reaksiyonun devamına neden olur. Bu şekilde sürekli aktif olan reaksiyonun dengesi plazminojen aktivatör inhibitörleri ile sağlanır ⁹⁸.

Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1)

Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) bu aktivatör moleküller arasında en iyi bilinenidir. PAI-1 serpin ailesinden bir proteindir ve etkisini t-PA inhibisyonu yolu ile gösterir. PAI-1 tPA ile birlikte fibrine bağlanır ve inhibitör etkisini gerçekleştirir. PAI-1 ve t-PA'nın kaynağı endotel ve vasküler düz kas hücreleri olması nedeniyle fibrinolizis lokal olarak kontrol edilmektedir⁹⁹. Aslında bu lokal dengenin vaskularize olmuş her vücut alanında mevcut olduğu ve bu lokal olayların toplamının fibrinolitik sistem aktivasyonunun düzeyini belirlediği yönünde güçlü kanıtlar bulunmaktadır¹⁰⁰.

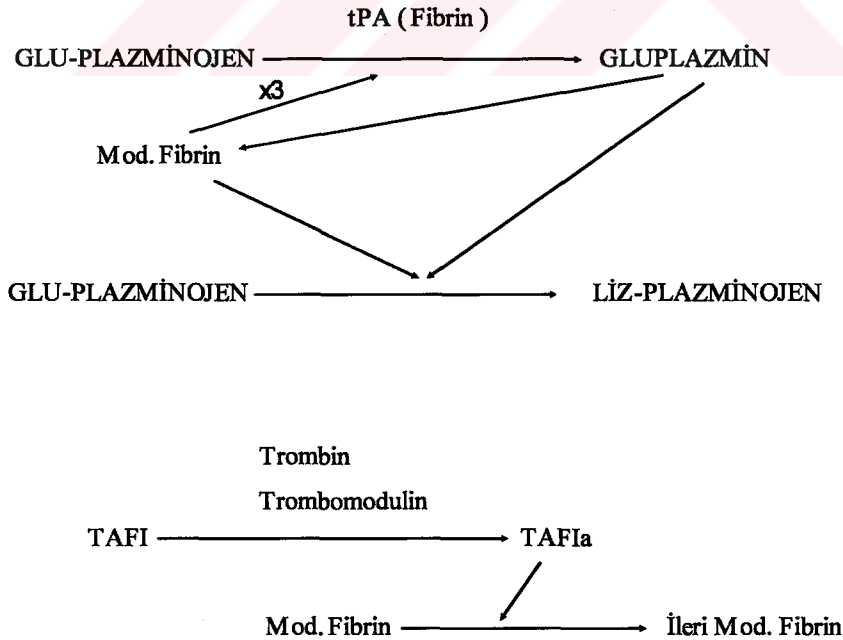
Fibrinojen ve Fibrin Oluşum-Yıkım Dengesi:

Fibrinojen molekülü iki globuler D bölgesi ortasında, daha küçük globuler yapıda E bölgesinden oluşmaktadır¹⁸. Trombin solubl fibrinojen monomeri ile reaksiyona girdiğinde fibrinojenin amino terminalindeki alfa ve beta zincirlerinden fibrinopeptid A (FPA) ve fibrinopeptid B (FPB)'nin salınımını katalizler. Bu olay santral E bölgesinin komşu fibrinojen moleküllerinin D ve E bölgeleri ile etkileşime girebilecek polimerizasyon alanları oluşmasını sağlar ve böylece çift sıralı protofibril yapısı oluşur. Bu şekilde oluşan yığın büyümeye devam eder ve dallanır. Böylece jel kıvamında pıhtının ilk hali oluşur¹⁹. Bu ağ yapısı FXIIIa tarafından D bölgeleri arasında çapraz kovalent bağlar oluşturulmak suretiyle stabilize edilir¹⁸. FPA ve FPB'nin süregelen ayrılmasıyla fibrin kümesi farklı yönlere doğru genişler ve dallanarak üç boyutlu örümcek ağı yapısını kazanır. Bu reaksiyon dizisi içinde karboksipeptidaz B yapısındaki enzim (CPB) ise fibrinopeptid B'den karboksi terminal arginini ayırır¹⁹.



Sekil 1. Fibrin oluşumu

Fibrinolitik kaskat tetiklendiğinde fibrin pıhtının erime süreci başlar. Fibrin değişim kofaktörü olarak glu-plasminojen (GPg) ve glu-plazmin (GPn)'ni kullanır¹⁸. TPA endotelden salınır ve fibrini kofaktör olarak kullanarak gluplazminojenin gluplazmine dönüşümünü katalizler. Gluplazmin ise fibrinin modifiye şekle değişmesine yardımcı olur. Oluşan bu yapı fibrine göre üç kat daha fazla kofaktör aktivitesine sahiptir. Plazmin ayrıca modifiye fibrinin kofaktör olarak rol oynadığı bir reaksiyon ile gluplazminojenin lizin plazminojene dönüşmesini sağlar. Lizin plazminojen (LPn) tPA için GPg'den yaklaşık 20 kat daha iyi bir substrattır. Bu reaksiyon zinciri ve modifiye fibrin oluşumu fibrinolitik sistem üzerinde pozitif feedback etki yapar. Trombin ve trombine bağlanmış trombomodulin etkisi ile TAFI aktive olur (TAFIa). TAFIa modifiye fibrin yapıdan karboksiterminal lizin ve arginin yapıları ayırır. Böylece oluşan form ileri modifiye fibrindir. İleri modifiye fibrinin hem gluplasminojen aktivasyonu hem de lizin plasminojen oluşumu reaksiyonlarındaki kofaktör etkisi daha zayıftır. Yani TAFIa direkt olarak plazminojen aktivitesini azaltmasa da pozitif feedback mekanizmasını elimine ederek plazminojen aktivasyonunu ve fibrinolizisi etkileyebilmektedir¹⁹. TAFI dışında fibrinolitik kaskat iki hızlı etkili serin proteaz inhibitörü tarafından da inhibe edilmektedir. Bu moleküllerden plazminojen aktivatör inhibitör tip 1 (PAI-1) tPA'yı diğer molekül antiplazmin ise GPn ve LPn'i hedef almaktadır. Fibrinolitik süreç modifiye ve ileri modifiye fibrinin solubl fibrin yıkım ürünlerine (FDP) parçalanmasıyla son bulur¹⁸.



Şekil 2. Fibrinolitik kaskat ve TAFI

Karboksiptidazlar:

Karboksiptidazlar iki basit aminoasit olan lizin ve argininin protein-protein interaksyonunda çok önemli roller oynarlar. Karboksiterminal (C-terminal) basit aminoasitlerin plasminojen aktivasyonu ve fibrinolizis up regulasyonunda ^{25, 101}, plazmin-antiplazmin komplekslerin oluşumunu sağlayarak fibrinolizis down regulasyonunda ²², inflamasyon, vasküler tonus ve sellüler migrasyonun kontrolünde ¹⁰² kritik önemleri vardır. C-terminal aminoasitler doğal olarak ya da proteolitik reaksiyonlar sonucu diğer aminoasitlerden oluşur. C-terminal aminoasitlerin ömrü her belirli protein için o aminoasitin substrat spesifik karboksiptidazının kararlı konsantrasyona bağlıdır. C-terminal basit aminoasit içeren proteinlerin sentez veya formasyonunun dinamiğini ve enzim ilişkili olarak bu aminoasitlerin uzaklaştırılmasını anlayabilmek için in vivo kompleks sistemlerin gözden geçirilmesi gereklidir. TAFI ve karboxiptidaz N (CPN) burada çok önemli rollere sahiptirler. TAFI proteolitik aktivasyona gerek duymakla birlikte CPN her zaman aktiftir. Her ikisi de kanda bulunur ve çeşitli reaksiyonların farklı ve tamamlayıcı yollarla regulasyonuna yardımcı olurlar ²².

- CPN:

CPN TAFI'den yaklaşık 30 yıl önce tanımlanmıştır ve günümüzde fonksiyonları daha iyi anlaşılmiş durumdadır. CPN dolaşımında nonkovalan bağlanmış subünitelerden oluşan tetramerik kompleks bir yapıda aktive karboksiptidaz şeklinde bulunur. CPN lizine karşı arginine göre çok daha fazla afinite gösterir ve bu nedenle lizin karboksiptidaz olarak da bilinmektedir. Bununla birlikte CPN'nin önemli substratlarından olan bradikinin, anafilotoksinler C3a, C4a ve C5a molekülün arginin C-terminal ucundan reaksiyona girerler. CPN için fizyolojik inhibitör bildirilmemiştir ancak protamin'in CPN'yi inhibe etmekte birlikte TAFI'yi in vitro etkilemediği saptanmıştır ¹⁰³. CPN'nin primer fonksiyonu anaflatoksinlerin inaktivasyonu şeklinde görünmektedir ²².

- TAFI:

CPN'nin tersine TAFI son dönemde bulunmuş bir moleküldür. TAFI plazmada zimojen formunda bulunan 58 kDa ağırlığındaki karboksiptidazdır ²⁴. TAFI'nin plazma konsantrasyonunu ölçmek zordur. Farklı laboratuvarlar farklı yöntemler kullanmaktadırlar. Enzyme-linked immunsorbent assay (ELISA) yöntemi spesifik olarak ele alındığında yayınlarda ticari yada başka bir amaçla kullanılabilir bir referans aralığı bulunmamaktadır. Sağlıklı bireylerde plazma TAFI konsantrasyonu yaklaşık 100 nM olarak ölçülmekle birlikte 20-400 nM arasında değerler mevcuttur ^{29, 30}. Bunun dışında bireyler arasında genotipik özelliklerce regule edildiği düşünülen farklılıklar da vardır ^{104, 105}.

TAFI plazmada immobilize plazminojenden elde edilmiştir. Bu adımın rasyoneli bazı plasminojen preparatlarında TAFI'nin saptanmış olmasıdır. 14300 kez pürifikasyonu takiben TAFI homojen olarak izole edilmiştir. TAFI için gen 13q14.11'de haritalanmıştır ve 48 kb DNA ve 11 exon içerir²³.

C-terminal basit aminoasitleri ayırabilen yeni karboksipeptidazı kanda iki ayrı grup benzer zamanlarda saptanmış görünmektedir^{23, 106}. Her iki grup da kolorimetrik ölçüm yöntemi kullanmışlardır. Her zaman aktif ve plazmada stabil enzim yapısında CPN'in tersine bu yeni karboksipeptidazın aktif formu plazmada saptanmamıştır. Molekül stabil değildir, 37 °C'de 15 dk'lık yarı ömrü vardır ve arginine lizinden daha spesifiktir²⁰. Yeni karboksipeptidazı tanımlayan iki grup farklı özelliklerini ön planda tutarak molekülü farklı isimlendirmişlerdir. Hendriks ve arkadaşları enzimi karboksipeptidaz unstabil (CPU) olarak adlandırmışlardır²³. Campbell ve Okada karboksipeptidaz arginin (CPR) ismini kullanmışlardır¹⁰⁶.

Bir yıl sonra Eaton ve arkadaşları plazmadan bir prokarboksipeptidaz izole etmişler ve bu molekülü prokarboksipeptidaz B (pro-CPB) olarak¹⁰⁷. Broze ve Higuchi ise immobilize edilmiş heparin ile affinite kromatografisi yöntemini kullanarak zimojen yapıyı plazmadan izole etmişlerdir.¹⁰⁸

Takip eden birkaç yılda yapılan fonksiyonel testler aktif enzimin trombin tarafından katalizlendiğini ve bu şekilde fibrinolizisi inhibe ettiğini göstermiştir²⁴. Böylece molekül trombin ile aktive edilebilir fibrinolizis inhibitörü olarak isimlendirilmiştir. TAFI ve pro-CPB aynı moleküldür ve bağımsız ardışık analizde, klonlama tekniğinde ve protein ekspresyonu ile bu kanıtlanmıştır^{107, 109}. Peptidaz aktivitesi ve ısı bağımlı bozulma CPR ve CPU'nun TAFI ile aynı protein olabileceğini düşündürmekle birlikte esteraz aktivesi, moleküler ağırlıkları ve subünite sayıları nedeniyle farklı moleküller olduğu söylenebilir²².

Trombin oluşumunun engellenmesi TAFIa formasyonunu engellemektedir²². TAFIa'nin fibrinolizis inhibisyonu mekanizması çalışmalar ile araştırılmıştır^{24, 25, 102, 110}. TAFIa kısmen yıkılmış fibrinin C-terminal bölgesinden lizin ve arginin rezidülerinin ayrılmasını sağlayarak yüksek afiniteli plazminojen bağlantısını önler^{25, 111, 112}. Yüksek afiniteli plazminojen bağlantısı önlendiğinde t-PA yolaklı plazmin oluşumu azalır^{97, 111}. Düşük oranda plazmin oluşumu kararlı plazmin konsantrasyonunun düşmesine neden olur ve bu da daha düşük oranda fibrinin yıkılması ile sonuçlanır⁹⁷. Böylece TAFIa esansiyel olan t-PA yolaklı plasminojen aktivasyonu üzerinden etki ile fibrin yıkım kofaktörünü inhibe etmiş olur^{25, 97, 111}. Başka bir deyişle TAFIa plasmin jenerasyonundaki pozitif feed-back'ı engelleyerek fibrinolizisi inhibe eder. TAFIa bu yolakta etkin bir enzimdir ve 20 pM'ye kadar düşük konsantrasyonlarda bile fibrinolizis inhibisyonu yapmaktadır. İn vivo TAFI aktivasyonu için primer mediatör trombomodulin kompleksidir^{96, 113}.

Trombomodulin nonenzimatik bir kofaktördür ve endotel yüzeyinde yer alır ¹¹⁴. Yalnızca trombin varlığında da TAFI aktivasyonu oluşmakla birlikte trombomodulin varlığında bu etki 1250 kat artmaktadır ²². Fibrinolitik kaskat esnasında rol oynayan plazmin de TAFI aktivasyonuna neden olmaktadır. Plazmin aracılı TAFI aktivasyonu heparin gibi polisakkaritlerin ortama eklenmesiyle artmaktadır ¹¹⁵. Trombomodulin benzer şekilde protein C'nin aktive protein C'ye (APC) dönüşümünde rol oynamaktadır. APC koagülasyon inhibisyonunda kritik role sahiptir. Benzer etkiler fibrinoliziste TAFI için söz konusudur. İki sistem arasındaki yakın ilişki düşünüldüğünde TAFI'nin aktivasyonu APC'nin profibrinolitik etkilerini açıklayabilir. 37 C'de TAFI aktivitesinin yarı ömrü 10 dakikadır ^{24, 116, 117}. Birçok knock-out kobay modelinde olduğu gibi TAFI knock-out kobayda da belirgin bir fenomen saptanamamıştır ¹¹⁸. Fakat bu bulgu TAFI'nin fizyolojik bir rolü olmadığı anlamına gelmez. TAFIa inhibitörlerinin dramatik olarak trombolitik etkiyi arttırdıkları dökümanente edilmiştir ^{119, 120}. Ayrıca son dönemdeki bulgular TAFIa'nın C3a, C3b ve bradikinin ile ilişkili olarak inflamatuvar süreçte de etkin rol oynayabileceğini göstermektedir ¹⁰².

Azalmış Fibrinolitik Sistem ve Klinik Sonuçları:

Koagülasyon, fibrinolizis, kompleman aktivasyonu ve inflamasyon proteolitik aktivasyon basamakları ve sinyal yollarının kaskatlarıdır. Her biri birbiriyle çeşitli derecelerde ilişkili görünmektedir ¹⁸.

Koagülasyon sisteminin terminal serin proteazı trombin bu sistemlerin koordinasyonunda baş rolü oynamaktadır ¹²¹. Koagülasyon sistemi ve fibrinolizis mekanizmasındaki disregülasyon altta yatan hemofili ¹⁰⁸, Quebec trombosit hastalığı ¹²² gibi sorunları olan bireylerde kanamalara ya da tam tersi şekilde artmış koagülasyon neticesinde tromboz oluşumu yoluyla myokard infarktı ya da stroke gibi klinik sonuçlara neden olmaktadır ²². Sepsisli hastalarda olduğu gibi inflamatuvar yanıtlar koagülasyon ve fibrinolizis disregülasyonu ile dissemine intravasküler trombozlara veya mikrovasküler trombozlara neden olabilir ¹²³.

Koagülasyon ve fibrinolitik sistem arasındaki bu disregülasyona yönelik son tedaviler olarak koagülasyon faktörlerinin inhibisyonunu sağlayan antikoagulanlar (heparin), inaktive eden faktörlerin korunması ve olası antiinflamatuvar etkileri olan antikoagulanlar (aktive protein C) ve fibrinolitik sistemi aktive ederek trombüsün çözülmesini sağlayan ajanlar (tPA) sayılabilir. Bu tedavilerin altında yatan rasyonel trombüs oluşumunun önlenmesi ve varolan trombüslerin ortadan kaldırılması ile özellikle mikrovasküler dolaşımın sağlanması sonucunda organ disfonksiyonun ve ölümün engellenmesidir. Bununla birlikte farklı yaklaşımlar için rasyoneller de söz konusu olabilir. Buna örnek olarak aktive protein C'nin klinik çalışmaları verilebilir. APC (drotrecogin alfa) antikoagulan aktivitesinin yanında anti inflamatuvar ve anti apoptotik aktivitesi

ile ilgi çekicidir. Karboksipeptidaz aktivitesi modülasyonu tromboza yatkınlık için potansiyel tedavi şekli olabilir. APC sistemi gibi TAFI de koagülasyon, fibrinolitik ve olasılıkla da inflamasyon sistemleri arasında rol oynamaktadır ²².

Hamsten ve arkadaşları myokard infaktı geçirmiş genç hastaları 3 yıl boyunca takip etmişler ve postinfakt dönemde sağlıklı kontrollere göre daha yüksek plazma PAI-1 ve daha düşük t-PA aktivitesi saptamışlardır ¹²⁴. Aynı grup bir başka çalışma ile yüksek plazma PAI-1 düzeylerinin reinfarkt için bağımsız risk faktörü olduğunu göstermiştir ¹²⁵. Hipofibrinolitik ikincil gelişen olaylar için risk faktörü olmanın yanında hem erkek hem de kadın cinsiyette ilk iskemik epizot için risk faktörüdür. Thögersen ve arkadaşları yüksek plazma PAI-1 ve tPA düzeylerinin MI riskinde 3,35 kat rölatif artış ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir ¹²⁶. Ayrıca yapılmış olan bir diğer çalışmada yüksek PAI-1 aktivitesi MI öyküsü olan genç erkeklerde koroner hastalığının progresyonu ile ilişkili bulunmuştur ¹²⁷.

Son dönemde yapılan çalışmalarda fibrinolitik aktivitenin renin-anjiotansin sistemi ile ilişkili olduğu ve aktivitesini azalttığına dair kanıtlar vardır. Bu sebeplerle fibrinolitik sistem iskemik olayların önlenmesinde önemli bir mekanizma olabilir ²⁰.

TAFI ve Klinik Çalışmalar:

TAFI sisteminin hastalıkların patofizyolojisi, tanısı yada tedavi ile ilgili rolü üzerine henüz yeterli çalışma yapılmamış olmakla birlikte var olan az sayıda çalışma böyle bir ilişki olabileceğini göstermektedir ²².

- Venöz Tromboembolizm ve Diğer Koagülasyon Hastalıkları:

Van Tilburg ve arkadaşları ilk derin venöz trombüs (DVT) atağı yaşayan hastalarda elektroimmünassay yöntemi ile TAFI antijen (TAFI Ag) düzeylerini çalışmışlardır . TAFI düzeyleri kontrol grubuna göre %90 persantilin üzerinde (> 122 U/dl) olan bireylerde tromboz riski yaklaşık iki kat yüksek bulunmuştur. Grup içerisindeki oranlar ise sağlıklı kontrollerde %9, trombüslü hastalarda %14 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada yüksek TAFI değerlerinin faktör V Leiden ile ilişkisi bulunmazken yüksek FVIII düzeyleri ile ilişki saptanmıştır . Sağlıklı kontrol içerisinde dikkat çeken bir ek bulgu oral kontraseptif kullanan kadınlarda TAFI düzeylerinin daha yüksek saptanmış olmasıdır. ¹²⁸.

Eichinger ve arkadaşları 600 ilk venöz trombüs ataklı hastayı ortalama 45 ay süre ile takip etmişler ve trombüs grubunda %75 persantilin üzerinde plazma TAFI antijen değerlerine sahip bireylerde rekürren atak riskini iki kat daha yüksek bulmuşlardır. Yüksek TAFI değerine sahip hastalarda antikoagülasyondan sonraki iki yıl içerisinde yeni atak riski %14,5 iken bu oran TAFI düzeyi düşük hastalarda %6,8 olmuştur. Ayrıca yüksek TAFI düzeylerine ek olarak

herhangi bir koagülasyon proteini de yüksek bulunan hastalarda rekürrens riski daha da artmıştır
26.

Schroder ve arkadaşları pulmoner emboli şüphesi olan hastalarda TAFI antijen ölçümü yapmışlardır. Bu çalışmada pulmoner tanısı alanlar ve ekarte edilenler arasında TAFI düzeyleri benzer bulunmuş ve ayrıca DVT saptanan hastalarda TAFI düzeyleri istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Masif pulmoner emboli olarak adlandırılan ve BT anjiyografi ile büyük oranlarda pıhtı yığılı saptanan hastalarda ise TAFI antijen düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek ve bu düzeyler d-dimer ile ters orantılı olarak saptanmıştır¹²⁹.

Franco ve arkadaşları DVT'li ve sağlıklı bireylerde yaptıkları çalışmada TAFI gen polimorfizminin TAFI antijen plazma düzeylerini etkilediğini göstermişlerdir¹³⁰.

Antovic ve arkadaşları hemofili A hastalarında TAFI antijen düzeylerini daha düşük olarak saptamışlardır. Ancak bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı düzeylere ulaşmamıştır¹³¹.

Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) hastalarında ise hem TAFI antijen hem de aktivite düzeyleri daha düşük ölçülmüştür¹³².

Promyelositer lösemili hastalarda ise antijen seviyeleri normal olmasına karşın aktivitede % 60 azalma saptanmıştır¹³³.

- Gebelik ve Hormon Replasman Tedavisi:

Literatürde yer alan iki çalışmada gebelikte gestasyon haftası ile TAFI düzeylerinin arttığı bildirilmesine karşın^{134, 135} Watanabe ve arkadaşları TAFI aktivitesinin gebelerde daha yüksek olduğunu ve 20. gestasyonel haftaya kadar progresif artıp daha sonra orta derecede yüksek düzeylerde doğuma kadar devam ettiğini ve ayrıca bu düzeylerin doğumla birlikte hızla düştüğünü göstermişlerdir¹³⁶.

Post ve arkadaşları kombine östrodiol ve trimegestone kullanan hastalarda TAFI antijen düzeylerinin tedavinin 4. haftasından itibaren düştüğünü, yalnız östrodiol kullananlarda ya da kombine östradiol ve dydrogesteron kullananlarda bu düzeylerin değişmediğini göstermişlerdir¹³⁷.

Van Tilburg ve arkadaşlarının çalışmasında ise oral kontraseptif kullananlarda TAFI antijen düzeyleri daha yüksek saptanmıştır¹²⁸.

Bladbjerk ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada histerektomili kadınlara yalnız östrodiol, histerektomi yapılmamış olanlara ise östrodiol ile kombine norethisterone verilmiş ve hastalar 5-6 yıl süre ile izlemiştir. Tüm çalışma genelinde TAFI antijen düzeylerinde değişiklik saptanmamakla birlikte polimorfizm analizleri sonucunda TAFI 438A alleli için homozigot olan bireylerde HRT ile TAFI antijen düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı oranda azaldığı görülmüştür¹³⁸.

Bir diğerk çalışmada ise HRT raloksifen 60 mg, 150 mg ve plasebo ile karşılaştırılmış ve her iki raloksifen dozunda da TAFI Ag düzeylerinin azaldığı saptanmıştır ¹³⁹.

Antovic ve arkadaşları preeklampsili gebelerde ve intrauterin büyüme-gelişme geriliği olan bebeklerin annelerinde düşük TAFI Ag düzeyleri bildirmişlerdir ¹⁴⁰. Buna karşın Alacacioğlu ve arkadaşlarının çalışmasında preeklemtik ve normal gebeler karşılaştırıldığında plazma TAFI Ag düzeyleri benzer bulunmuştur ¹⁴¹.

- Kardiyovaskuler Sistem:

Juhan-Vague ve arkadaşları TAFI Ag düzeylerinin cinsiyet ile farklılık göstermediğini saptamışlardır. Bu çalışmada kadınlarda yaş ile TAFI Ag düzeyleri ilişkili bulunurken, erkeklerde bel- kalça oranı ve kan basıncı TAFI Ag düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. ¹⁴².

Kochinsky ve arkadaşları Kanada yerlilerinde TAFI'yi kodlayan gen olan CPB2 genindeki bir tek nükleotid mutasyonunun (1057T) diastolik hipertansiyon ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir ¹⁴³.

Bir diğerk çalışmada koroner arter hastalığı bulunan bireylerin venöz ve intrakoroner örneklerinde TAFI Ag düzeyleri çalışılmıştır. Venöz ve intrakoroner TAFI Ag düzeyleri kontrollere göre daha yüksek olmasına karşın bu fark yalnızca intrakoroner örneklerde istatistiksel anlamlılığa ulaşmıştır. Daha önce MI yada kardiyak müdahale geçirmemiş olan hastalardan oluşan subgrupta ise her iki değer de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde saptanmıştır. TAFI Ag düzeyleri akut faz reaktanları ile korele bulunmasına karşın koroner aterosklerozun şiddeti ve klasik kardiyovaskuler risk faktörleri ile bir korelasyon saptanamamıştır ³¹.

MI sonrası 3-6. aylarda 598 erkek hasta HIFMECH çalışması (Hypercoagulability and Impaired Fibrinolytic function Mechanisms predisposing to myocardial infarction study) popülasyonunu oluşurmaktadır. Juhan-Vague ve arkadaşları 653 yaş uyumlu kontrol ile bu grubu karşılaştırmışlar ve TAFI Ag düzeyleri %90 persantilin üzerinde olanlar bireylerde MI riskini belirgin olarak daha az (Odds ratio 0,55) bulmuşlardır. Ayrıca MI grubunda düşük TAFI Ag düzeyleri ile ilişkisi bilinen alleller daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç yüksek TAFI Ag düzeylerinin MI için koruyucu olduğunu düşündürmektedir ³⁰.

Prospektif kohort PRIME çalışması Kuzey İrlanda ve Fransa'da yaşayan yaklaşık 10.000 kişilik bir popülasyonunda yapılmıştır. Bu hastaların 5 yıllık izleminde 81'i Fransa 62'si İrlanda'da olmak üzere toplam 143 anjina pectoris olgusu gözlenmiştir. Bu olgular 286 sağlıklı kontrol ile karşılaştırıldığında Fransa'dan çalışmaya katılan bireylerde anjina pectoris grubunun TAFI Ag düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha yüksek iken İrlanda'dan katılan bireylerde böyle bir fark saptanamamıştır. Yine Fransa'dan alınan örneklerde Ala147Thr

polimorfizminin daha fazla (rölatif risk 2,7 kat) olduğu görülmüştür. Araştırmacılar bu sonuçlara dayanarak Fransa'daki bireyler için yüksek TAFI antijen değerlerinin anjina pectoris riskini predikte ettiğini ve bunun da Ala147Thr gen polimorfizmi ile ilişkili olabileceği düşünmüşlerdir²⁹.

Bu iki büyük ölçekli çalışmadaki farklı sonuçlar ilgi çekicidir. HIFMECH çalışmasında yüksek TAFI düzeyleri MI için koruyucu görünmekte iken PRIME çalışmasında yüksek TAFI düzeyleri anjina pectoris riskini predikte etmektedir. Bu bulgular üzerine PRIME grubunda yapılan yeni bir analiz Fransa'daki bireylerde çok yüksek TAFI antijen düzeylerinin (> %181) MI için koruyucu olduğu göstermiştir. Ancak bu sonuç istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır ve ayrıca İrlanda populasyonunda böyle bir fark saptanmamıştır¹⁴⁴.

Zorio ve arkadaşları MI geçirmiş hasta grubunda plazma PAI-1 düzeylerini ve TAFI aktivitesini daha yüksek, TAFI antijen düzeylerini ise daha düşük saptamışlardır¹⁴⁵.

Lau ve arkadaşları TAFI düzeylerinin restenoz ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Yüksek TAFI grubunda düşük TAFI grubuna göre koroner restenoz yönünden 2 kat risk artımı saptanmış olup yüksek TAFI ve düşük PAI-1 grubu düşük TAFI ve yüksek PAI-1 grubu ile karşılaştırıldığında restenoz oranının %53'e karşın %14 olduğu görülmüştür³².

Diğer bir çalışmada stabil olmayan anjina pektorisli hastalarda yüksek TAFI düzeyleri medikal tedaviye yanıt ile ilişkili bulunmuştur¹⁴⁶.

- İnme:

İnme ile TAFI ilişkisini araştıran çalışmalarda Montaner ve arkadaşları inmenin akut fazında (ilk 24 saat) TAFI Ag düzeylerinin yükseldiğini²⁸, Santamaria ve arkadaşları inme hastalarında TAFI aktivitesinin kontrol grubuna göre arttığını bildirmişlerdir¹⁴⁷.

Ribo ve arkadaşları ise tPA uygulaması sonrası rekanalizasyon ile TAFI ile bir ilişki saptayamamalarına karşın aynı çalışmada yüksek PAI-1 düzeylerini düşük rekanalizasyon oranı ve kötü klinik seyir ile ilişkili bulmuşlardır¹⁴⁸.

- İnsülin Rezistansı ve Diyabet:

Aubert ve arkadaşları obes bireylerde yaptıkları bir çalışmada plazma TAFI Ag, PAI-1 ve fibrinojen düzeylerini yüksek bulunmuşlardır. TAFI düzeyleri diğer iki hemostatik faktör ile ve insülin rezistansı markerları ile korele bulunmuştur. Aynı çalışmada TAFI mRNA'sı varlığı yağ dokusu, karaciğer, normal ve aterosklerotik kan damarlarında araştırılmasına karşın yalnız karaciğerde saptanabilmiştir¹⁴⁹.

Hori ve arkadaşları ise TAFI Ag düzeylerini obes diyabetiklerde diyabetik olmayanlara göre daha yüksek saptamışlar, her iki grupta endotelde ve yağ dokusunda TAFI varlığını

göstermişlerdir. Ayrıca bu çalışmada TAFI Ag düzeyleri A1c, vücut kitle indeksi (VKI) ve insülin rezistansı markerları ile ilişkili bulunmuştur ¹⁵⁰.

Yano ve arkadaşları normotansif tip 2 diyabetli (DM) hastalarda TAFI Ag düzeylerinin yüksek olduğunu ve bu düzeylerin aktive protein C sistemi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir ¹⁵¹. Yine aynı grup normotansif obes tip-2 DM'li hastalarda yaptıkları bir çalışmada diyabetiklerde kontrol grubuna göre daha yüksek TAFI düzeyleri saptamışlardır. Diyabetik bireyler kendi içinde değerlendirildiğinde ise TAFI düzeyleri mikroalbuminürik grupta daha yüksek bulunmuştur ¹⁵².

Antovic ve arkadaşları ise mikrovasküler komplikasyonları olan ve olmayan tip-1 DM'li hastalarda pro-TAFI düzeyleri kontrol grubundan farksız bulunmuştur. TAFI Ag düzeyleri ise mikrovasküler komplikasyonları olan grupta daha belirgin olmak üzere düşük saptanmıştır ¹⁵³.

Malyzsko ve arkadaşları ise hemodiyaliz veya periton diyalizi tedavisi alan hastalarda TAFI aktivitesini diyabetik grupta diyabetik olmayanlara göre daha yüksek saptamışlardır ¹⁵⁴.

- Diğer Klinik Çalışmalar:

Nefroloji ile ilgili çalışmalarda nefrotik sendromda yüksek TAFI Ag düzeyleri ve aktivitesi ¹⁵⁵, periton diyalizi hastalarında yüksek Ag düzeyleri ve aktivite ¹⁵⁶, renal transplantasyon hastalarında yüksek TAFI Ag düzeyleri ¹⁵⁷, hiperkolesterolemik transplantasyon hastalarında hiperlipidemik olmayanlara göre daha yüksek Ag düzeyleri ve artmış aktivite ²⁷ ve statin tedavisi ile 3 ayda bu değerlerde gerileme ¹⁵⁸ bildirilmiştir. Ayrıca periton diyalizi hastalarında eritropoetin tedavisi ile TAFI Ag düzeyleri ve aktivitesinde gerileme bildirilirken ¹⁵⁵, leptin düzeyleri ile bir ilişki saptanamamıştır ¹⁵⁹. Renal transplantasyon hastalarında ise TAFI Ag düzeyleri ile karotis intima kalınlığı arasında bir ilişki saptanamamış ¹⁶⁰ ve farklı immunsupresyon rejimleri alan hastalarda TAFI düzeyleri benzer bulunmuştur ¹⁶¹.

Literatürde yer alan diğer klinik çalışmalarda ise TAFI'nin zimojen formda karaciğerde sentez edilmesiyle ilişkili olarak karaciğer sirozunda düşük plazma TAFI Ag düzeyleri ¹⁶², inflamatuvar artritlerde sinovyal sıvıda yüksek TAFI düzeyleri ¹⁶³ saptanmış ve TAFI aktivitesinde artışa neden olan gen polimorfizminin meningokok sepsislerinde mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir ¹⁶⁴.

HİPOTİROİDİ VE HEMOSTATİK FAKTÖRLER

Tiroid hormonlarının kardiyovasküler sistemde farklı etkileri vardır. Bunlar myokard ve arterler üzerine olan direkt etkiler, lipoproteinler üzerindeki kantitatif ve kalitatif modifikasyonlar, homosistein konsantrasyonlarındaki değişiklikler ve koagulasyon proteinleri ve fibrinolitik sistem üzerine olan etkiler olarak özetlenebilir³³.

Tiroid hastalıklarında farklı koagulasyon bozuklukları görülebilmektedir. Bunlar subklinik laboratuvar anormallikleri olabileceği gibi nadiren de hemoraji ya da tromboembolik olaylar olarak kliniğe yansıyabilir³⁴.

Tiroid hastalıkları ile ilişkili koagulopatinin patogeneğinde tiroid hormonlarının direkt ya da indirekt etkilerine bağlı farklı mekanizmalar yer alabilir¹⁶⁵. Olası mekanizmalar trombosit maturasyonu ve fonksiyonları ile ilgili sorunlar, koagulasyon faktörlerinin sentez ve aktivasyonundaki anormallikler ve kan viskozitesindeki değişiklikler olarak sıralanabilir¹⁶⁶. Ek olarak otoimmün tiroid hastalığı olan bireylerde saptanan koagulasyon bozuklukları bireylerin altta yatan otoimmün hastalık eğilimi ile ilişkili olabilir¹⁶⁵

Hipotiroidili hastalarda kanamaya eğilim bildirilmekle birlikte sebep olan hemostatik defekt net değildir. Kanamaya eğilim bildirilen çalışmalarda hastaların tiroksin değerleri normalden düşüktür ve benzeri bir defekt subklinik hipotiroidili hastalarda gösterilememiştir. Epidemiyolojik veriler ise bize klinik ve subklinik hipotiroidili hastalarda ateroskleroz ve koroner arter hastalığı riskinin arttığını göstermektedirler³⁵.

Hipotiroidi ve Kanamaya eğilim:

Hipotiroidili hastalarda belirgin koagulopati nadir bir klinik manifestasyon olmakla birlikte menoraji ve kolayca oluşan çürükler hastaların başvuru yakınması olabilir¹⁶⁷. Menoraji hipotiroidide gözlenen anovulasyona sekonder kesilme kanaması şeklinde görülmektedir¹⁶⁸. Çürük oluşumu ise perivasküler ekstrasellüler matriksin miksödematöz transformasyonu ile ilişkili olabilir^{165, 168}. Literatürde hipotiroidili hastalarda kanamaya eğilim görece daha eski ve klinik hipotiroidili bireyleri hedef alan yayınlarda bildirilmiştir^{168, 169}. Trombosit anormallikleri, kazanılmış von Willebrand hastalığı, koagulasyon faktörleri ve fibrinolitik aktivitedeki defektler olası mekanizmalar olarak belirtilmiştir¹⁶⁵.

- Trombosit Anormallikleri:

Trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacmi (MPV) sıklıkla normaldir ¹⁶⁵. Bununla birlikte literatürde trombosit sayısında ılımlı azalma ¹⁷⁰, MPV'de artma ¹⁷¹ ve tam tersi şekilde MPV'de azalma ¹⁷⁰ bildirilmiştir.

Trombosit sayısının normal olmasına karşın hipotiroidili hastalarda megakaryopoez baskılanabilir ¹⁶⁸. Literatürde çok nadir olmakla birlikte, ağır hipotiroidili hastalarda kemik iliğinin ekstrasellüler matriks ile aşırı dolması (kemik iliği miksödemi) sonucu oluşan ağır megakaryopoez inhibisyonu da bildirilmiştir ¹⁶⁵.

Hashimoto tiroiditine bağlı hipotiroidili bireylerde hastalığın otoimmün doğası ile ilişkili olarak otoimmün trombositopenik purpura ve artmış kemik iliği megakaryopoezi görülebilir ¹⁷².

Ayrıca hipotiroidili hastalarda trombosit membran fosfolipid derive trombosit faktörü III aktivitesinde azalma ¹⁷³, aspirin uygulaması sonrasında trombositlerden serotonin salınımında azalma ¹⁷⁴, aspirin ve alfa metil dopa uygulamasını takiben trombosit disfonksiyonunun agreve olduğu ^{174, 175} gösterilmiştir.

- Kazanılmış von Willebrand Hastalığı:

Günümüzde ise hipotiroidili hastalardaki kanamaya eğilim ile ilgili en çok üzerinde durulan konu kazanılmış von Willebrand faktör eksikliğidir ¹⁷⁶.

Hematolojik hastalıklar, vaskulitler ve diğer otoimmün hastalıklar gibi birçok klinik durum ile ilişkisi tanımlanmış olan kazanılmış vWF eksikliği ile hipotiroidinin birlikteliği bildirilmiştir. Hipotiroidide hastalığın tip 1 formu görülür ve klinik bulgular hafiftir. Desmopressine klinik yanıt görülür ve levotiroksin tedavisi ile tamamen düzelir. Klinik bulguların genelde hafif olması ve replasman tedavisi sonrasında defektin düzelmesi nedeniyle bu hastalarda vWF inhibitörü aranması rutin olarak önerilmez ¹⁷⁶⁻¹⁷⁸.

Hipotiroidi ile ilişkili von Willebrand hastalığında olası mekanizmalar faktör VIII/ von Willebrand faktör kompleksinin azalmış aktivitesi, bozulmuş ristosetin kofaktör aktivitesi ve azalmış trombosit adezyon yatkınlığı olarak sıralanabilir ¹⁶⁵. Bu mekanizmalar sonucu parsiyal tromboplastin zamanında uzama, azalmış trombosit agregasyonu ve uzamış kanama zamanı gözlenebilir ^{168, 179}.

- Koagulasyon Faktörleri ve Fibrinolitik aktivite:

Hipotiroidide koagulasyon faktörleri ve fibrinolitik göstergeler ile ilgili farklı anormallikler bildirilmiştir ^{165, 168}.

Kanamaya eğilimi destekleyebilecek bulgular yönünden bakıldığında literatürde faktör VII, VIII koagulan aktivitesinin, faktör IX, XI düzeylerinin azaldığı bildirilmiş ve bu bulgular

azalmış hepatic sentez yeteneğine bağlanmıştır^{34, 168, 180}. Ayrıca parsiyel tromboplastin ve protrombin zamanında ılımlı uzamalar bildirilmiştir^{168, 179}.

Rennie ve arkadaşları hipotiroidili hastalarda artmış fibrinolitik aktivite, uzamış parsiyel tromboplastin zamanı, yüksek α_2 -makroglobulin düzeyleri ve azalmış FXII ve antitrombin III düzeyleri bildirmişlerdir. Ancak bu çalışmada hipotiroidi grubu yalnızca 9 hastadan oluşmaktadır³⁶.

Özcan ve arkadaşları ise klinik hipotiroidili hastalarda fTFPI (free tissue factor pathway inhibitor) düzeylerini subklinik hipotiroidi grubuna göre daha yüksek bulmuşlardır³⁷. TFPI koagulasyon yolağının doku faktörü ile ilişkili başlangıç reaksiyonunu inhibe etmekte ve böylece FXa'ya bağlanarak ve doku faktörü/ faktör VIIa katalitik kompleksini feedback inhibisyon yoluyla etkileyerek koagulasyon engellenmektedir. Bu çalışmada klinik hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi grupları arasında fark saptanmasına karşın kontrol grubuyla ya da replasman tedavisi ile ötiroidi sağlanması sonrası değerler karşılaştırıldığında benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada yazarların asıl vurguladıkları bulgu hipertiroidili hastalarda fTFPI'nin kontrol ve hipotiroidi gruplara göre belirgin yüksek olması ve tedavi ile anlamlı oranda gerilemesidir³⁷.

Hipotiroidi ve Prokoagulan Aktivite:

Literatürde yer alan görece eski yayınlar kanamaya eğilimi işaret etse de takip eden dönemde bir diğer çalışmada faktör II, VII, IX, ve X'un klirensinin azaldığı gösterilmiş ve bu bulgu hemostatik faktörlerin kanda yüksek düzeylerde bulunabileceğini düşündürmüştür³⁵. Ayrıca hipotiroidili hastalarda uygun antikoagulasyon sağlayabilmek için gereken Warfarin ihtiyacının yüksek olması da azalmış klirensi indirekt olarak göstermektedir¹⁶⁸.

Padro ve arkadaşları thiourasil içeren diyet ile hipotiroidi oluşturulmuş ratlarda PAI aktivitesinin arttığını göstermişlerdir³⁸.

Chadarevian ve arkadaşları ek hastalığı olmayan ve hiperlipidemi nedeniyle değerlendirilen 472 hastada serbest T4 düzeyleri ile plazma FVII ve FVIII aktivitesi, d-dimer ve PAI-1 düzeylerinin ilişkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada FT4 ve d-dimer düzeyleri arasında saptanan negatif ilişkinin multivariate regresyon analizinde yaş, VKI, cinsiyet ve total kolesterol düzeylerinden etkilenmediği görülmüştür. Araştırılan diğer hemostatik faktörler olan faktör VII ve faktör VIII aktivitesi ve PAI-1 düzeyleri ile FT4 düzeyleri arasında daha zayıf bir ilişki saptanmıştır.⁴⁰

Aynı grup 959 sağlıklı bireyde yaptıkları bir diğer araştırmada FT4 ve plazma fibrinojen düzeyleri arasında diğer faktörlerden bağımsız doğru orantılı bir ilişki saptamışlardır³⁹.

Müller ve arkadaşları ise 34 subklinik hipotiroidi hastasını 56 sağlıklı kontrol ile karşılaştırdıkları bir çalışmada hipotiroidi grubunda FVII aktivitesini (FVIIa) anlamlı düzeyde

artmış olarak bulmuşlardır. Ayrıca FVIIa/ FVII Ag oranını hipotiroid grupta belirgin olarak daha yüksek saptanmıştır. Faktör FVII düzeylerinin ve aktivitesinin ateroskleroz ile ilişkisi ve koroner arter hastalarında yüksek seyrettiği bilinmektedir. FVII aktivitesini yansıtan bu bulgular subklinik hipotiroidi ateroskleroz ilişkisini destekleyen epidemiyolojik çalışmalar ile korele görünmektedir³⁵.

Erem ve arkadaşları plazma fibrinojen, AT-III ve PAI-1 düzeylerini hipotiroidili hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı oranlarda yüksek, FVIII ve FX aktivitesini de düşük olarak saptamışlardır. Ayrıca serbest T3 düzeylerini F IX aktivitesi ile korele bulunmuştur. Araştırmacılar da benzer şekilde gözlemedikleri hipofibrinolizisi destekleyen bulguların epidemiyolojik çalışmalarca desteklenen hipotiroidi ve kardiyovasküler hastalıkların ilişkisi ile uyumlu olduğunu belirtmişlerdir⁴¹.

Cantürk ve arkadaşları subklinik hipotiroidili hastalarda kontrol grubuna göre yüksek fibrinojen düzeyleri, artmış PAI-1, FVII aktivitesi ve azalmış AT-III aktivitesi saptamışlardır. Ayrıca bu çalışmada tiroid replasman tedavisi ile ötiroidi sağlanmasını takiben PAI-1 ve FVII düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde gerileme gözlenmiştir⁴².

Chadarevian ve arkadaşları hipotiroidi hastalarındaki bu farklı sonuçların çalışmaların küçük hasta gruplarında yapılmasının yanı sıra ve hastalığın farklı şiddetinde bireyleri kapsamıyla ilişkili olabileceği hipoteziyle bir çalışma gerçekleştirmişlerdir³³. Bu çalışmada tümü kadın olmak üzere 25 kontrol hastası 24 orta dereceli hipotiroid (TSH 10-50) ve 27 ağır hipotiroidili (TSH>50 mU/L) hasta ile karşılaştırılmıştır. Orta dereceli hipotiroid grupta kontrol grup ile kıyaslandığında d-dimer düzeyleri düşük, α_2 - antiplazmin aktivitesi yüksek, t-PA ve PAI Ag düzeyleri yüksek saptanmıştır. Ağır hipotiroidi grubunda ise d-dimer değerleri yüksek, α_2 - antiplazmin aktivitesi düşük, tPA ve PAI-1 Ag düzeyleri düşük saptanmış. Bu bifazik etki literatürdeki çelişkili sonuçları açıklayabilir. Bu çalışmada ayrıca gruplar arasında tokluk insülin düzeyleri yönünden fark bulunmamasına karşın fibrinolitik sistemin etkilenmesi tiroid hormonları ile insülin rezistansı arasında bir ilişki olmadığı görüşünü desteklemektedir. Sigara içimi hem hipotiroidi sıklığını arttırmakta hem de fibrinolitik sistemde defektlere neden olmaktadır. Bu çalışmada fibrinolizis defekti sigara içmeyen bireylerde gösterilmiştir.

Ağır hipotiroidili hastalarda saptanmış olan yüksek d-dimer ve düşük fibrinojen düzeyleri fibrinin artmış yıkımı ile açıklanabilir. Azalmış PAI-1 ve α_2 -antiplazmin düzeyleri de bu süreci destekleyebilir. Bu şekilde bir koagulasyon profili hipotiroidi hastalarındaki kanama eğilimi ile ilişkili olabilir. Diğer yandan kardiyovasküler hastalıklar için d-dimer yüksekliğinin risk faktörü olduğu bilinmektedir ancak literatürde yalnızca ağır hipotiroidili hastalarda trombotik ya da kardiyovasküler risk artımına dair bir veri mevcut değildir. Bunun tam tersi olarak orta derece

hipotiroidili hastalarda saptanmış olan d-dimer düşüklüğüne rağmen fibrinojen düzeylerinde bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu bulgu fibrin yıkımında azalma şeklinde yorumlanabilir. Bu hastalardaki hipofibrinolitik durum artmış PAI-1 ve α_2 -antiplazmin düzeyleri ile ilgili olabilir. Bu çalışmada bir diğer hemostatik parametre olan FXII düzeyleri tüm gruplarda benzer bulunmuştur. Orta dereceli tiroid hormon yetersizliği olan hastalarda saptanmış olan hipofibrinolizis epidemiyolojik verilere uygun olarak kardiovaskuler riskte bir artışa neden olabilir. Ağır hipotiroidili hastalarda saptanan hiperfibrinolizis ise literatürde mevcut kanamaya eğilim olguları ile ilişkili olabilir. Literatürde artmış fibrinolizisin bu hastalarda myokard infarktüsüne karşı olası koruyucu etkisini ise destekleyebilecek bir veri bulunmamaktadır³³.

AMAÇ

Bu çalışma ile klinik ve subklinik hipotiroidili hastalarda plazma TAFI antijeni düzeylerinin ölçümü ve levotiroksin replasmanı ile ötiroidi sağlanmasının plazma TAFI düzeylerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL- METOD

HASTALAR VE KONTROL GRUBU:

Bu çalışmaya Eylül 2003- Ağustos 2004 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji polikliniğine başvuran 30 klinik hipotiroidi, 30 subklinik hipotiroidi hastası ve benzer yaş ve demografik özellikte 30 kontrol dahil edildi. Çalışma grubu primer hipotiroidi hastalarından oluşturuldu. Santral hipotiroidisi olan hastalar çalışmaya alınmadı. TSH > 5.0 mU/L ve serbest T4 düzeyleri normal (0,8 – 1,9 ng/dl) olan hastalar subklinik, düşük serbest T4 düzeyi olan hastalar ise klinik hipotiroidi grubuna dahil edildi. Kontrol grubu serbest T4 ve TSH düzeyleri normal bireylerden oluşturuldu. Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi yerel etik kurulundan izin alındı. Tüm hastalara ve kontrol grubuna çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verildi ve yazılı aydınlatılmış onam formu alındı. Koroner arter hastalığı veya bilinen aterosklerotik hastalığı bulunan, diyabetik, morbid obes, familial hiperlipidemi tanısı olan, pıhtılaşma bozukluğu bulunan, ciddi sistemik hastalığı bulunan, lipid düşürücü ilaç, hormon replasman tedavisi ya da pıhtılaşma sistemini etkileyebilecek bir ilaç kullanımı olan hastalar ve gebelik tespit edilen kadınlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma süresince herhangi bir zamanda yukarıda belirtilen hastalık tanılarında birini alan ya da belirtilen ilaç gruplarından birini kullanan hastalar ve izlem uyumu olmayan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Klinik hipotiroidi grubunda 21 hastada, subklinik hipotiroidi grubunda ise 31 hastada izlemde ötiroidi sağlandı. Bu hastalar klinik ve laboratuvar olarak ötiroidinin belirlenmesini takiben yeniden değerlendirildi.

ÖLÇÜMLER:

Klinik ve Fizik Bakı:

Çalışmaya katılma kriterlerini taşıyan hastaların ayrıntılı tıbbi öyküleri alındı ve sistemik fizik bakıları yapıldı, kan basınçları, boy, ağırlık, bel ve kalça çevreleri kaydedildi, vücut kitle indeksleri hesaplandı.

Laboratuvar:

Kan örnekleri 8 saatlik açlık sonrasında sabah 08.00- 09.00 saatleri arasında vacutainer kullanılarak %3,2 sodyum sitrat içeren tüplere alındı. Sigara kullanan hastaların tetkik öncesi son 24 saatte sigara kullanımına izin verilmedi. Alınan örnekler 4 °C'de 2000 bpm devirde 10 dakika santrifüj edilerek plazmalar ayrıldı. TAFI Ag ölçümü için ayrılan plazmalar – 80 °C'de saklandı. Serum serbest T3 ve T4 ölçümleri kompetitif analog immunoassay metodu ile Immulite 2000 Diagnostic Products Corporation (DPC) kitleri kullanılarak yapıldı. Üçüncü jenerasyon TSH ölçümleri katı çift fazlı chemiluminescent immunometrik assay metodu ile Immulite 2000 Diagnostic Products Corporation (DPC) kitleri kullanılarak yapıldı. Tiroid otoantikörleri Anti-

TPO Ab ve Anti-TG Ab katı faz chemiluminescent immunometrik assay yöntemi ile Immulite 2000 Diagnostic Products Corporation (DPC) kitleri kullanılarak kantitatif olarak ölçüldü. Serum total kolesterol, trigliserit, LDL ve HDL düzeyleri Roche Diagnostics, Mannheim kitleri kullanılarak enzimatik kolorimetrik test yöntemi ile çalışıldı.

Plazma TAFI düzeyi ölçümü:

Plazma TAFI düzeyleri tüm olgularda eş zamanlı olarak kantitatif sandviç enzim immunoassay yöntemi ile çalışıldı. Bu amaçla Visualize® TAFI antijen kitleri (Affinity Biologicals Ontorio, Kanada) kullanıldı.

Bu yöntemde, ilk basamak olarak kuyucuklarda kaplı bulunan TAFI'ye karşı poliklonal antikolar çalışma plazmasında bulunan TAFI antijeni ile bağlanır. İkinci basamakta bu kompleks üzerine enzim bağlı anti-TAFI poliklonal antikor (peroksidaz işaretli saptama antikor) ilave edilir. Son basamakta enzim substratı (tetrametil benzidin) ilave edilerek ilk basamakta bağlanmış olan TAFI oranına göre oluşacak renk yoğunluğu 450 nm dalga boyundaki mikroplate ELISA reader ile ölçülür.

Tüm reaktifler ve plazma örnekleri işlem öncesinde oda ısısına getirildi. Standart eğriyi oluşturmak için en yüksek TAFI değeri 6,1 µg/ml olan tüpten en düşük TAFI değeri 0,1906 µg/ml olacak şekilde seri dilüsyonlar hazırlandı. Standart referans plazmalar önce TAFI'den yoksun plazma ile dilüe edilip sonra örnek dilüenti ile daha ileri dilüsyonlar hazırlandı. Çalışma örnekleri ve kontrol plazmalar ilk olarak TAFI'den yoksun plazma ile ½ oranında dilue edildi. Takip eden dilüsyonlar ile son dilüsyon oranı olarak 1/200 değerine ulaşıldı.

Mikroplate'in tüm kuyucukları 300 µl yıkama tamponu ile üçer kez yıkandı. Mikroplate'in her kuyucuğuna 100 µl standart ya da kontrol yada örnek plazması koyuldu. Üzeri strip ile kapatılarak oda ısısında bir saat enkübe edildi. Her kuyucuk yeniden 300 µl yıkama tamponu ile üçer kez yıkandı. Her kuyucuğa 100 µl tetrametil benzidin solüsyonu ilave edilip oda ısısında, ışıktan korunarak 10 dakika yeniden enkübe edildi.

Her kuyucuğa 100 µl stop solüsyonu ilave edilip 30 dakika içerisinde 450 nm dalga boyunda microplate ELISA reader ile okuma yapıldı.

Bilgisayarda log-log grafik kullanılarak X eksenine kalibratör değerleri, Y eksenine de karşılık gelen absorbans değerleri işaretlenerek kalibrasyon eğrisi çizildi. Hastalar için bulunan absorbans değerleri kalibrasyon eğrisi üzerinde işaretlenerek karşılıklarına denk gelen TAFI seviyeleri belirlendi. Sonuçlar µg/ml olarak verildi.

Çalışma Periyodu ve İzlem:

Klinik ve subklinik hipotiroidi grubundaki hastalara 25 µg/gün dozunda oral yol ile levotiroksin tedavisi başlandı ve doz kademeli olarak arttırıldı. Hastaların aylık olarak tiroid fonksiyonları izlendi. Çalışma periyodunda klinik ve laboratuvar olarak ötiroidi elde edilmesini takip eden 1. ayda klinik ve laboratuvar ölçümleri tekrarlandı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen verilen SPSS 11,0 for Windows programı yardımıyla değerlendirildi. Grupların birbiriyle karşılaştırılmasında one way ANOVA ve Bonferroni testleri kullanıldı. Grup istatistiklerinde t-test ve independent samples test, tedavi sonrası değişimlerin değerlendirilmesinde paired samples test yöntemleri kullanıldı. P değerinin 0,05'den düşük saptanması istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi.



SONUÇLAR

Çalışmaya 30 klinik hipotiroidi, 30 subklinik hipotiroidi ve 30 sağlıklı kontrol dahil edildi. Klinik hipotiroidi grubunda yaş ortalaması 48,1, subklinik hipotiroidi grubunda 50,67, kontrol grubunda 47,9 idi. Vücut kitle indeksleri (VKI) ise klinik hipotiroidi, subklinik hipotiroidi ve kontrol grubunda sırasıyla 28,1, 27, ve 26,5 olarak hesaplandı. Klinik hipotiroidi grubunda 24 kadın, altı erkek, subklinik hipotiroidi grubunda 29 kadın, bir erkek, kontrol grubunda ise 27 kadın, üç erkek birey vardı. Klinik hipotiroidi grubunda yedi, subklinik hipotiroidi grubunda üç, kontrol grubunda ise altı kişi sigara kullanmaktaydı. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, VKI dağılımı, sigara kullanımı ve tablo 3’de belirtilen bazal kan basıncı ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

	Klinik Hipotiroidi (n:30)	Subklinik Hipotiroidi (n:30)	Kontrol (n:30)
Kadın / Erkek (%)	24 (%80) / 6 (%20)	29 (%96,7) / 1 (%3,3)	27 (%90) / 3 (%10)
Yaş	48,1	50,67	47,9
VKI	28,1	27	26,5
Sigara (%)	7 (%23,3)	3 (%10)	6 (%20)
Sistolik TA	120,3	118,7	119,7
Diastolik TA	73,7	75,7	77,7

Tablo 3. Klinik hipotiroidi, subklinik hipotiroidi ve kontrol grubunun dağılımı

	Klinik Hipotiroidi (n:30)	Subklinik Hipotiroidi (n:30)
Otoimmün (%)	17 (%56,7)	22 (%73,3)
RAI (%)	3 (%10)	0
Cerrahi (%)	9 (%30)	6 (%20)
Lityum (%)	1 (%3,3)	0
İdyopatik (%)	0	2 (%6,7)

Tablo 4. Klinik hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi hastalarında etyoloji

Etyolojide, klinik hipotiroidi grubunda 17 hastada otoimmün tiroid hastalığı, üç hastada radyoaktif iyot (RAI) tedavisi sonrası gelişen hipotiroidi, dokuz hastada geçirilmiş tiroid cerrahisine sekonder hipotiroidi, bir hastada lityum kullanımı yer almaktaydı. Subklinik hipotiroidi grubunda ise etyolojide 22 hastada otoimmün tiroid hastalığı, altı hastada postoperatif hipotiroidi saptandı. Bu grupta iki hastada etyoloji belirlenemedi ve bu hastalar idyopatik olarak değerlendirildi. Grafik 1’de klinik ve subklinik hipotiroidi etyolojilerinin dağılımı görülmektedir.

KLİNİK HİPOTİROİDİ

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ



Grafik 1. Klinik hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi hastalarında etyoloji

	<u>Klinik Hipotiroidi</u>		<u>Subklinik Hipotiroidi</u>		<u>Kontrol</u>
	Ted. Öncesi	Ted. Sonrası	Ted. Öncesi	Ted. Sonrası	
Ağırlık	75,1 * [#]	72,7 [#]	69,6 [#]	68,5 [#]	26,5
Bel	88,9 * [#]	86,3 * [#]	84 [#]	82,1 [#]	77,9
Kalça	107,3 * [#]	104,4 [#]	103 [#]	102 [#]	98,2
Bel/Kalça	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
FT ₃	1,7 * ^{&#}	3 ^{&#}	2,6	2,7	2,8
FT ₄	0,56 * ^{&#}	1,7 * ^{&#}	1,2 * [#]	1,5 [#]	1,4
TSH	80,1 * ^{&#}	1,9 [#]	17,9 [#]	2,1 [#]	1,5
T.Kolesterol	280,1 * ^{&#}	195,9 [#]	193,7	209,1	186,3
Trigliserid	152 [#]	117,4 [#]	118,1	125,7	117,1
LDL	179,2 * ^{&#}	115,6 [#]	112,9	109,3	108,3
HDL	67,2 * [#]	57 [#]	61,3	57,2	54,3
T.Kol/HDL	4,3 * ^{&#}	3,6 [#]	3,4	3,9	3,6
LDL/HDL	2,8 * ^{&#}	2,1 [#]	2	2	2,1
TAFI	13,4 * ^{&#}	11,7 [#]	12,4 * [#]	11,7 [#]	11

Tablo 5. Klinik hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi hastalarının tedavisi öncesi ve sonrasındaki antropometrik ölçümleri ve laboratuvar değerleri

* vs kontrol p<0,05 & vs subklinik p<0,05 # tedavi öncesi vs tedavi sonrası p<0,05

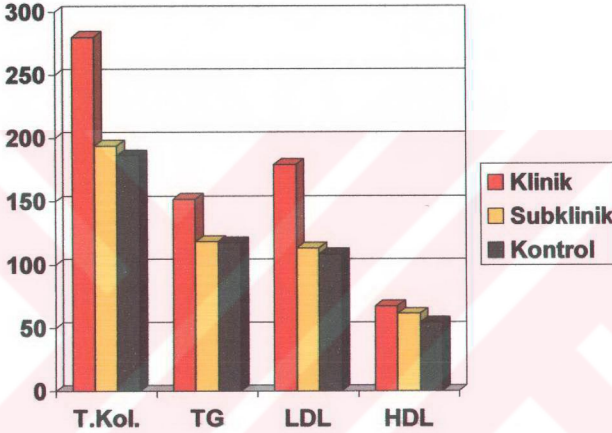
Levotiroksin replasmanı öncesi (bazal) yapılan değerlendirmede her üç grup antropometrik ölçümler yönünden incelendi. Vücut kitle indeksi (VKI), ağırlık ve boy ölçümleri gruplar arasında farklılık göstermezken (p>0,05), bel ve kalça ölçümleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklıydı (sırasıyla p=0,005 ve p=0,007). Buna karşın bel/kalça oranında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (p=0,121).

Bazal serbest tiroid hormonları (FT₃ ve FT₄), tirotropin (TSH), total kolesterol, LDL-kolesterol ve HDL kolesterol düzeyleri gruplar arasında farklılık gösterirken, trigliserid değerleri benzerdi.

İstatistiksel olarak farklı bazal değerler gruplar arasında değerlendirildi. Klinik hipotiroidi grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bel ve kalça çevreleri daha kalındı (sırasıyla p=0,003 ve p=0,005). Buna karşın subklinik hipotiroidi grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu (p>0,05). Ayrıca subklinik hipotiroidi grubunun bel ve kalça çevresi

ölçümleri kontrol grubu ile benzerdi. Klinik hipotiroidi grubunda bel ve kalça çevresi ölçümleri daha yüksek olmakla birlikte bel/kalça oranına bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

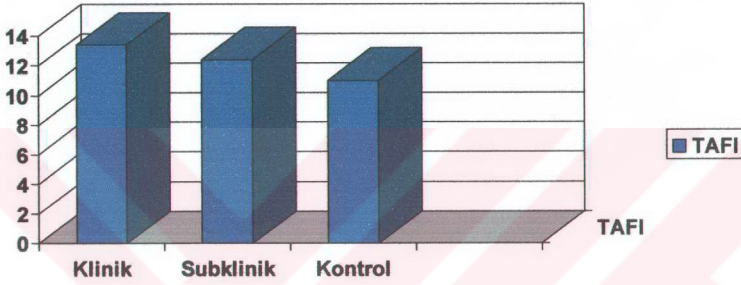
Grafik 2’de görüldüğü gibi klinik hipotiroidi grubunda total kolesterol ve LDL kolesterol değerleri diğer iki gruptan daha yüksekti ($p=0,000$). Subklinik hipotiroidi ve kontrol grupları arasında ise fark yoktu. HDL kolesterol değerleri klinik hipotiroidi grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı ($p=0,01$). Diğer gruplar arası karşılaştırmalarda ise HDL kolesterol değerleri benzer bulundu.



Grafik 2. Tedavi öncesi lipid profillerinin gruplar arasında karşılaştırılması

Total kolesterol/HDL ve LDL/HDL oranlarına bakıldığında tedavi öncesi dönemde klinik hipotiroidi grubunda her iki oran kontrol grubundan daha yüksekti (sırasıyla $p=0,021$ ve $p=0,006$). Klinik hipotiroidi grubu subklinik hipotiroidi grubu ile karşılaştırıldığında yine her iki oran daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,004$ ve $p=0,002$). Buna karşın subklinik hipotiroidi grubunda kontrol grubu ile benzer değerler mevcuttu.

Klinik hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi grubunda TAFI düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksekti (sırasıyla $p=0,000$ ve $p=0,001$). Bu fark klinik hipotiroidi grubunda daha belirgindi (sırasıyla 13,4 vs 11 ve 12,4 vs 11). Klinik hipotiroidi grubu subklinik hipotiroidi grubu ile karşılaştırıldığında TAFI düzeyleri ilk grupta istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek saptandı ($p=0,032$). Grafik 3'te grupların tedavi öncesi TAFI düzeyleri görülmektedir.



Grafik 3. Tedavi öncesi TAFI düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması

Klinik hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi grubundaki hastalara levotiroksin replasmanı verildi. Hastalar aylık periyotlar ile takip edildi. Klinik ve laboratuvar olarak ötiroidi elde edilmesini takip eden ilk ayda hastaların antropometrik ve laboratuvar ölçümleri tekrarlandı.

Klinik hipotiroidi grubunda vücut ağırlığı ötiroidi elde edilmesine rağmen diğer iki gruptan fazlaydı. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,202$). Levotiroksin replasmanı sonrasında bel çevresi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında klinik hipotiroidi grubunda daha kalındı ($p=0,027$). Buna karşın kalça çevresi ve bel/kalça oranı ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Subklinik hipotiroidi grubu ile diğer gruplar arasında replasman sonrası antropometrik ölçümler benzerdi.

Ötiroidi sağlanması sonrası ölçülen FT₃ değerleri klinik hipotiroidi grubunda subklinik hipotiroidi grubuna göre daha yüksek bulundu (p=0,027). FT₃ değerleri diğer gruplar arası karşılaştırmalarda benzerdi. Klinik hipotiroidi grubunda replasman sonrası elde edilen FT₄ düzeyleri kontrol ve subklinik hipotiroidi grubundan daha yüksekti (sırasıyla p=0,000 ve p=0,002). Subklinik hipotiroidi grubunda ise FT₄ düzeyleri kontrol grubu ile benzerdi.

Ötiroid dönemde gruplar arasında serum TSH, total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol ve HDL kolesterol düzeyleri, total kolesterol/HDL ve LDL/HDL oranları yönünden anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Ötiroid TAFI değerleri klinik ve subklinik hipotiroidi grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05).

Hipotiroidi grupları kendi arasında değerlendirilerek antropometrik ve laboratuvar parametrelerin levotiroksin tedavisi ile değişimleri incelendi (grafik 4).

Klinik hipotiroidi grubundaki hastaların vücut ağırlıkları replasman tedavisi sonrasında ortalama 2,4 kg azaldı (p=0,002). Bel çevrelerinde ortalama 2,6 cm, kalça çevrelerinde 2,9 cm azalma saptanmasına karşın (p=0,000) bel/kalça oranı değişmedi (p=0,663). Subklinik hipotiroidi grubunda hastalar levotiroksin replasmanı sonrasında ortalama 1,1 kg kaybettiler ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,004). Bel çevrelerindeki 1,9 cm ve kalça çevrelerindeki 1 cm'lik ortalama azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunurken (p<0,05) bel/kalça oranlarında anlamlı bir değişiklik olmadı (p=0,187).



Grafik 4. Levotiroksin tedavisi ile antropometrik ölçümlerin değişimi

K: Klinik hipotiroidi

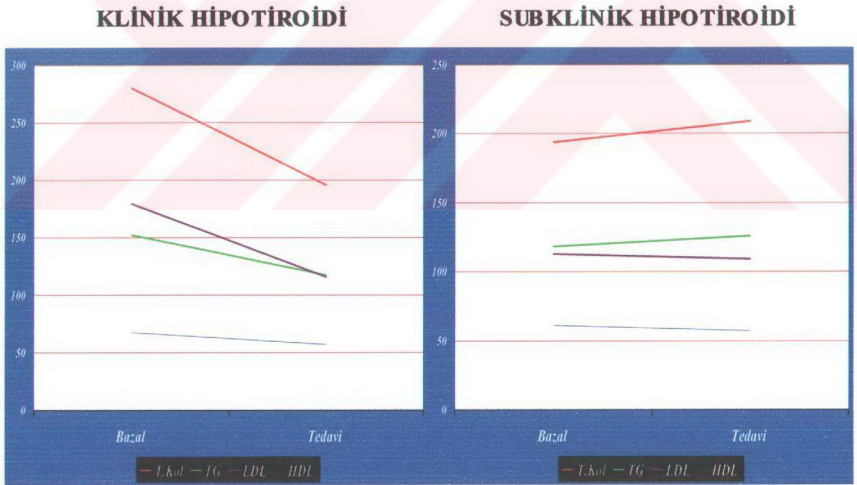
KT: Klinik hipotiroidi tedavi sonrası

S: Subklinik hipotiroidi

ST: Subklinik hipotiroidi tedavi sonrası

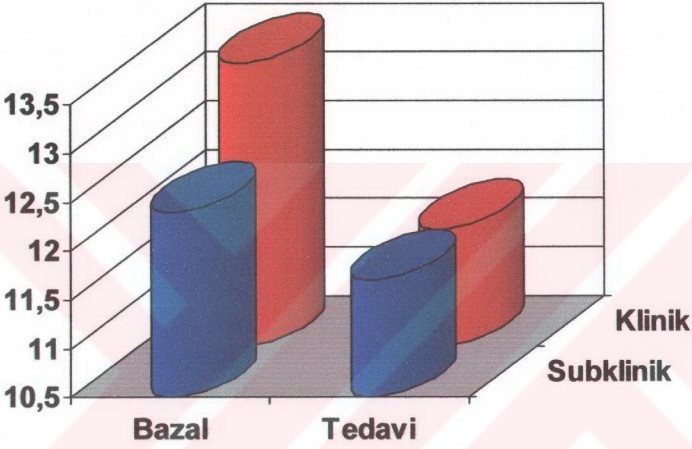
Klinik hipotiroidi grubunda hastaların serbest tiroid hormonları ve TSH düzeyleri levotiroksin replasmanı ile istatistiksel olarak anlamlı oranda değişti ve normal değerlere ulaştı ($p=0,000$). Subklinik hipotiroidi grubunda ise levotiroksin replasmanı ile serbest tiroid hormonu ve TSH düzeyleri normal değerlere ulaşan hastaların FT₄ ve TSH düzeylerindeki değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p=0,000$) FT₃ düzeylerindeki artış anlamlı değildi ($p=0,308$).

Grafik 5'te levotiroksin tedavisi ile lipid değerlerindeki değişiklikler görülmektedir. Levotiroksin replasmanı sonrası klinik hipotiroidi grubunda total kolesterol değerlerinde 84,2 mg/dl (%30,1), trigliserid değerlerinde 34,6 mg/dl (%22,8), LDL kolesterol düzeylerinde 63,6 mg/dl (%35,4) ve HDL kolesterol düzeylerinde 10,2 mg/dl (%15,2) ortalama azalma gözlemlendi ($p<0,05$). Subklinik hipotiroidi grubunda ise levotiroksin replasmanı ile lipid parametreleri üzerinde anlamlı değişiklik gözlenmedi ($p>0,05$). Oranların tedavi ile değişimi incelendiğinde, klinik hipotiroidi grubunda total kolesterol/HDL ve LDL/HDL oranlarında azalma saptandı (sırasıyla $p=0,000$ ve $p=0,001$). Subklinik hipotiroidi grubunda ise anlamlı bir değişiklik gözlenmedi ($p>0,05$).



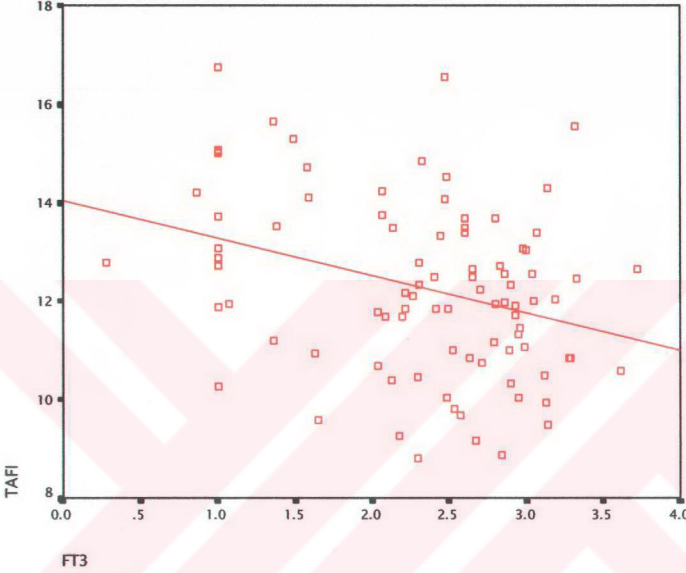
Grafik 5. Levotiroksin tedavisi ile lipid profilinin değişimi

Grafik 6'da levotiroksin tedavisi ile TAFI düzeylerinin değişimi görülmektedir. Klinik hipotiroidi grubunda plazma TAFI düzeyleri replasman tedavisi sonrasında ortalama 1,7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ azaldı ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,000$). Subklinik hipotiroidi grubunda ise plazma TAFI düzeyleri replasman tedavisi sonrasında 0,7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ azaldı ve bu değişim de istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,028$).



Grafik 6. Levotiroksin tedavisi ile plazma TAFI düzeylerinin değişimi

Grafik 7’de görüldüğü gibi tüm çalışma grubu birlikte değerlendirildiğinde plazma TAFI düzeyleri ile FT₃ ve FT₄ düzeyleri arasında negatif; TSH, total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla p=0,002, p=0,000 ve p=0,000, p=0,000, p=0,000).



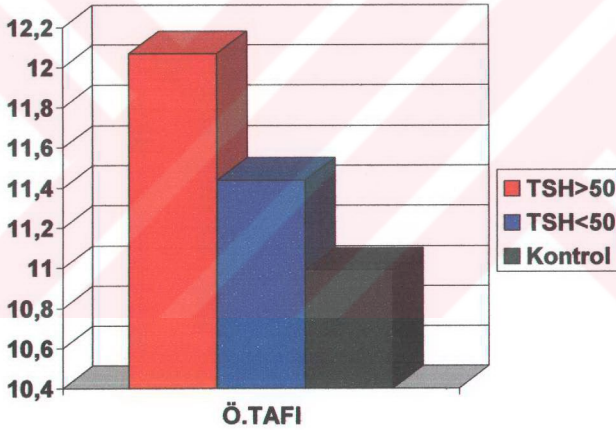
Grafik 7. Serum FT₃ ve plazma TAFI düzeylerinin negatif korelasyonu

Hipotiroidi hastaları birlikte değerlendirildiğinde serum total kolesterol, LDL ve HDL düzeyleri serbest tiroid hormonu düzeyleri ile negatif, TSH düzeyleri ise pozitif yönde korele bulundu ($p < 0,05$). Ayrıca FT₃ düzeyleri ile trigliserid düzeyleri arasında negatif korelasyon vardı ($p = 0,036$).

Gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde subklinik hipotiroidi grubunda TAFI düzeylerinin diğer faktörler ile korelasyonu istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Bu grupta FT₃ düzeyleri ile HDL düzeyleri arasında negatif korelasyon vardı ($p = 0,049$). Klinik hipotiroidi grubunda ise plazma TAFI düzeyleri total kolesterol, LDL ve HDL düzeyleri ile pozitif yönde koreleydi (sırasıyla $p = 0,007$, $p = 0,008$ ve $p = 0,006$). Bu grupta ayrıca FT₃ ve FT₄ düzeyleri ile total kolesterol ve LDL düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı (sırasıyla FT₃ için $p = 0,000$, $p = 0,000$ ve FT₄ için $p = 0,001$, $p = 0,000$).

Hastalar etyolojilerine göre otoimmün nedenler ve diğer nedenler olarak ikiye ayrıldı. Gruplar t-test ile değerlendirildiğinde antropometrik ölçümler, plazma TAFI düzeyleri ve diğer laboratuvar testler yönünden gruplar arasında farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Hastalar TSH düzeylerine göre tekrar gruplandırılarak değerlendirildi. TSH için 50 mU/L düzeyi eşik alınarak farklı gruplar oluşturuldu. TSH değeri 50 mU/L'den yüksek ve düşük olan iki grup karşılaştırıldığında gruplar arasında bazal TAFI değerleri benzerdi. Her iki grupta da kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bazal TAFI düzeyleri mevcuttu ($p=0,000$). Her iki grupta da TAFI düzeyleri levotiroksin replasmanı ile anlamlı oranlarda azalmasına karşın ötiroid TAFI düzeyleri TSH değeri 50 mU/L'nin üzerinde olan grupta kontrol grubundan daha yüksek bulundu ($p=0,025$). Buna karşın TSH değeri 50 mU/L'nin altında olan grupta ötiroid TAFI düzeyleri kontrol grubu ile benzerdi. Ayrıca her iki hipotiroidi grubunun ötiroid TAFI düzeyleri de anlamlı oranda farklı değildi.



Grafik 8. TSH >50 mU/L ve TSH <50 mU/L saptanan hastaların ötiroid TAFI değerleri ve kontrol grubu ile karşılaştırılması (Ö.TAFI: Hipotiroidi hastalarının levotiroksin tedavisi sonrası TAFI düzeyleri)

TARTIŞMA

Çalışmamızda primer klinik hipotiroidili ve subklinik hipotiroidili hastalarda plazma TAFI Ag düzeyleri benzer demografik özelliklere sahip sağlıklı kontrollerden daha yüksek bulundu. Plazma TAFI Ag düzeylerindeki artış klinik hipotiroidili hastalarda daha belirgindi. Klinik hipotiroidi ile subklinik hipotiroidi grupları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Saptanan yüksek TAFI Ag düzeyleri levotiroksin replasmanı ile istatistiksel olarak anlamlı oranlarda geriledi. Bu durum hem klinik hem de subklinik hipotiroidi hastaları için geçerliydi.

Hipotiroidi ve ateroskleroz ilişkisini araştıran ilk çalışmalar miiks ödemli hastalarda yapılmış olan otopsi çalışmalarıdır ve bu çalışmalarda aterosklerozun varlığı gösterilmiştir⁵⁷. İzleyen yıllarda yapılan karşılaştırmalı çalışmalar da benzer ilişkiyi desteklemiştir⁵⁹. Retrospektif bir çalışmada düşük tiroid hormonu düzeyleri kardiyovasküler hastalık progresyonu ile ilişkili bulunmuştur¹⁸¹. Büyük hasta sayılarına dair veriler ise populasyonda daha sık olması nedeniyle subklinik hipotiroidi grubuna aittir. Rotterdam çalışmasında yaşlı kadınlarda subklinik hipotiroidi ile ateroskleroz ve myokard infarktüsü prevalansı doğru orantılı bulunurken⁵ literatürde bu görüşü desteklemeyen veriler de mevcuttur^{43,58}. Literatürde ayrıca hipotiroidinin kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisini gösteren çalışmalar da vardır^{6-8,80}.

Hipotiroidili hastalarda ateroskleroza neden olabilecek faktörlerden birisi de koagülasyon proteinlerindeki değişikliklerdir³³. Hipotiroidili hastalarda koagülasyon sistemi ile ilgili değişiklikler kompleksdir¹⁶⁸. Bu konuda görece az sayıda çalışma yapılmış olmakla birlikte literatürde hem kanamaya eğilimi ve hem de tam tersi olarak prokoagulan aktiviteyi destekleyen çalışmalar vardır¹⁶⁵. Bazı çalışmalarda hipotiroidili hastalarda hiperfibrinolitik durum saptanmış olsa³⁶ son dönemde yapılan çalışmalar hipotiroidili hastalardaki hipofibrinolitik aktiviteyi desteklemektedir³⁸⁻⁴². Bir çalışmada ise hipotiroidili hastalarda TSH değerine göre hiper veya hipofibrinolitik görülebileceği belirtilmiştir. Bu çalışmada TSH değeri 50 mU/L'den yüksek olan hipotiroidili hastalarda hiperfibrinolitik, TSH değeri 50 mU/L'den düşük olan hipotiroidili hastalarda ise hipofibrinolitik ile uyumlu bulgular elde edilmiştir³³.

TAFI yakın dönemde plazmadan izole edilmiş, trombin ile aktive edilebilen bir karboksipeptidazdır²⁴. Zimojen formda plazmada bulunan TAFI trombin ve trombine bağlanmış trombomodulin etkisi ile aktive olur ve modifiye fibrin yapıdan karboksiterminal lizin ve arginin yapıları ayırır. Bu reaksiyon sonucu oluşan ileri modifiye fibrinin fibrinolitik kaskatındaki kofaktör etkisi daha zayıftır. Böylece yüksek afiniteli plazminojen bağlantısı önlenmiş olur^{25,111}. Yüksek afiniteli plazminojen bağlantısı önlendiğinde t-PA yolaklı plazmin oluşumu azalır⁹⁷.¹¹². Düşük oranda plazmin oluşumu kararlı plazmin konsantrasyonunun düşmesine neden olur ve¹¹¹

bu da daha düşük oranda fibrinin yıkılması ile sonuçlanır⁹⁷. Böylece TAFI esansiyel olan t-PA yolaklı plasminojen aktivasyonu üzerinden etki ile fibrin yıkım kofaktörünü inhibe etmiş olur^{25, 97, 111}. Başka bir deyişle TAFIa plasmin jenerasyonundaki pozitif feed-back'ı engelleyerek fibrinolizisi inhibe eder. TAFIa bu yolla etkin bir enzimdir. Yüksek plazma TAFI Ag düzeyleri ve artmış TAFI aktivitesi hipofibrinolizin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir^{26, 29, 136}.

Büyük hasta gruplarından elde edilen veriler hemostatik faktörlerin yüksek plazma düzeylerinin ateroskleroz varlığı, progresyonu ve klinik sonuçları ile ilişkili olduğunu göstermiştir¹²⁻¹⁷. Azalmış fibrinolitik aktivitenin ateroskleroz ile ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir^{14, 17, 21}. Hamsten ve arkadaşları myokard infakti geçirmiş genç hastalarda yüksek plazma PAI-1 ve düşük t-PA aktivitesi saptamışlardır¹²⁴. Aynı grup bir başka çalışma ile yüksek plazma PAI-1 düzeylerinin reinfarkt için bağımsız risk faktörü olduğunu göstermiştir¹²⁵. Benzer şekilde Thøgersen ve arkadaşları yüksek plazma PAI-1 düzeylerinin MI riskinde artış ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir¹²⁶. Ayrıca yapılmış olan bir diğer çalışmada yüksek PAI-1 aktivitesi koroner hastalığının progresyonu ile ilişkili bulunmuştur¹²⁷.

Yapılmış olan çalışmalar plazma TAFI düzeylerinin de ateroskleroz ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir^{29, 31, 32, 150, 152}. Hayvan çalışmalarında trombolizis sırasındaki reperfüzyon gecikmesinin TAFI düzeyleri ile ilişkisinin saptanması TAFI'nin trombogenezis ve aterogenezis üzerinde etkili olabileceğini düşündürmüştür¹⁴². İnsan çalışmalarında ise stabil anjina pectorisli, anjiyografi ile tanı almış erkeklerde plazma TAFI Ag düzeyleri benzer yaş grubundaki sağlıklı kontrollerden daha yüksek bulunmuştur¹⁸². Schroeder ve arkadaşlarının çalışmasında koroner arter hastalarında intrakoroner ve periferik plazma örneklerinde çalışılan TAFI Ag düzeyleri yüksek bulunmuştur³¹. Fransa ve Kuzey İrlanda'da yapılmış olan PRIME çalışmasında ise anjina pectorisli olgularda ölçümler yapılmış ve Fransa'dan katılan olgularda hem TAFI Ag düzeyleri hem de TAFI genetik polimorfizmi kontrol grubundan yüksek oranda bulunmuştur²⁹. Ayrıca yüksek TAFI Ag düzeylerinin koroner restenoz ve inme ile ilişkisi de gösterilmiştir^{28, 32, 147, 148}. Buna karşın HIFMECH çalışmasında yüksek TAFI Ag düzeylerinin MI için koruyucu olduğu ileri sürülmüştür³⁰. Çok merkezli HIFMECH çalışmasının hasta popülasyonunu kuzey ve güney Avrupalı MI geçirmiş hastalar oluşturmaktadır. Bu nedenle çalışmadan elde edilen veriler ileri evre aterosklerozlu hastalar için geçerlidir. Bu çalışmada kontrol grubuna koroner anjiyografi uygulanmamıştır. Yani kontrol grubunda subklinik bir aterosklerotik süreç ekarte edilememektedir. Çalışma genelinde kontrol ve hasta grupları arasında VKI, sigara kullanımı, kolesterol, trigliserit düzeyleri ve diyabetik hasta oranları farklıdır. Çalışma grubuna alınmış hastalar plazma TAFI Ag düzeylerini etkileyebilecek diyet, sigaranın bırakılması, düzenli

egzersiz gibi yaşam şekli değişikliklerine özen göstermektedir. Ayrıca bu hastalar kontrol grubundan farklı olarak bir çok ilaç kullanmaktadır. Bunların içerisinde koagülasyon sistemin etkileyen ilaçlar, statinler, nitratlar, beta blokerler ve ACE inhibitörleri yer almaktadır. Bu ilaçların bir çoğunun kan basıncını düşürücü etkileri vardır. Nitekim çalışma grubunda diastolik kan basıncı düzeyleri kontrol grubundan düşük bulunmuştur. Plazma TAFI düzeylerinin hipertansiyon ile ilişkisi gösterilmiştir¹⁴². Ayrıca Malyszko ve arkadaşları statinlerin TAFI Ag düzeylerini azalttığını göstermişlerdir¹⁵⁸. Literatürde asetil salisilik asit kullanımı ile ilgili veri bulunmamasına karşın koagülasyon sisteminin etkileyen ilaçların TAFI düzeyleri üzerine potansiyel etkileri olabilir. DIC tanısı almış hastalarda TAFI Ag ve aktivite ölçümlerinin düşük saptanmış olması bu görüşü desteklemektedir¹³². Biz bu nedenlerle statin, aspirin yada koagülasyon sistemini ilgilendiren herhangi bir ilaç kullanan hastaları çalışmamıza almadık. Ayrıca çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarının bazal demografik özellikleri ve ortalama kan basınçları arasında istatistiksel bir fark yoktu.

Schroeder ve arkadaşlarının çalışmasında tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde yüksek TAFI düzeyleri yalnızca intrakoroner örneklerde istatistiksel anlamlılığa ulaşmaktadır. Daha önce MI yada kardiyak müdahale geçirmemiş olan hastalardan oluşan subgrupta ise periferik plazma TAFI Ag düzeyleri de anlamı oranda yüksektir³¹. PRIME çalışmasını yapan araştırmacılar takip eden dönemde çok yüksek TAFI Ag düzeylerinin MI için koruyucu olduğu ileri sürmüşlerdir¹⁴⁴. Bu çalışmada da analiz edilen subgrup ağır koroner olay (MI yada kardiyak nedeni ölüm) yaşamış hastalardan oluşmaktadır. Bu yazıda TAFI Ag düzeyleri %181'in üzerindeki bireylerde MI riski daha az bulunmuştur¹⁴⁴. Bizim çalışmamızda ise hiçbir bireyde bilinen koroner arter hastalığı olmamasına ek olarak hiçbir olguda %181'in üzerinde TAFI Ag düzeyi saptanmadı. Bu nedenle bu veri bizim çalışma grubumuz için geçerli görünmemektedir.

HIFMECH çalışmasında yüksek TAFI Ag değerlerinin MI için koruyucu olduğu öne sürülse de literatürde yer alan diğer çalışmalar ile bu veri desteklenmemektedir^{30-32, 182}. Yalnızca PRIME çalışmasının reanalizi doğrultusunda çok yüksek TAFI düzeylerinin MI için koruyucu olduğu düşünülebilir¹⁴⁴. Bu bulgular doğrultusunda ilerlemiş koroner arter hastası olan bireylerde plazma TAFI Ag düzeylerinin kardiyak morbidite ve mortalite ile ilişkisi açık görünmemektedir. Bu konuda yapılmış az sayıda çalışma olmakla birlikte mevcut bulgular yüksek TAFI düzeylerinin özellikle aterosklerotik hastalığın çok ilerlemediği olgular için belirleyici olabileceğini düşündürmektedir^{31, 182}. Ayrıca yüksek TAFI düzeylerinin erkeklerde bel/kalça oranı ve yüksek kan basıncı gibi iyi bilinen iki kardiyovasküler hastalık risk faktörü ile ilişkisi bu yüksek düzeylerin subklinik ateroskleroz veya ateroskleroza eğilim ile ilişkisini akla getirmektedir^{142, 182}. Genetik polimorfizm de plazma TAFI düzeyleri için bir belirleyici olarak

görülmektedir²⁹. Çalışmamıza alınan bireylerin hiçbirinde bilinen koroner arter hastalığı yada bir başka aterosklerotik hastalık yoktu. Bu nedenle hipotiroidi gruplarında saptanan yüksek TAFI düzeyleri hipofibrinolitik aktivite ve bunun sonucunda ateroskleroza eğilim yönünde değerlendirilebilir. Hipofibrinolizis göstergesi olan yüksek TAFI düzeylerinin subklinik grupta bile levotiroksin replasmanı ile gerilemesi bu hastalarda ötiroidi sağlanmasının yararını ortaya koymaktadır. Bu çalışma literatürde hipotiroidili hastalarda TAFI düzeylerini değerlendiren ilk çalışmadır. Literatürde hipotiroidili hastalarda TAFI gen polimorfizmi değerlendirilmemiştir. Hipotiroidili hastaların bu yönden de değerlendirilmesi çalışmamız ile ortaya konulan ilişkinin açıklanması yönünde değerli bilgiler sağlayabilir.

Çalışmamızda klinik hipotiroidi grubunda total kolesterol ve LDL-kolesterol değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu. LDL ve total. kolesterol düzeyleri ateroskleroz için önemli risk faktörleridir¹⁸³. Literatür verileri de benzer olarak klinik hipotiroidili hastalarda yüksek LDL ve total kolesterol değerlerini işaret etmektedir. Mayo klinikte yapılan bir araştırmada 268 overt hipotiroidili hastanın lipid ölçümler değerlendirildiğinde %91,4 hastada anormallik bulunmuştur¹⁸⁴. Bu çalışmada primer hipotiroidi hastalarında en sık tip IIa hiperlipidemi tespit edilmiştir¹⁸⁴. Karaciğer hücre yüzeyindeki LDL reseptör sayısının azalması LDL'nin azalmış katabolizmasına neden olmakta ve bu durum da kolesterol eksresyonunun azalması ve apo B100 lipoproteinlerindeki artış ile sonuçlanmaktadır¹⁸⁵.

Subklinik hipotiroidili hastalarımızda ise LDL ve total.kolesterol düzeyleri kontrol grubundan yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamı değildi. Bu durum tiroid hormon eksikliğinin daha hafif olması ile ilişkili olabilir. Bu durumda aradaki farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşabilmesi için daha büyük hasta grupları gerekmektedir. Literatürde de bu grubu içeren bir çok çalışmada da benzer şekilde bulgular istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır^{57,74}.

Hastalarımızın bazal ölçümlerinde trigliserit düzeyleri gruplar arasında benzer bulunurken, HDL-kolesterol düzeyleri klinik hipotiroidi grubunda kontrol grubundan anlamlı oranda daha yüksekti. Subklinik hipotiroidi grubunda ise HDL düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Ayrıca klinik ve subklinik grupları arasındaki fark anlamlı değildi. Literatürde hipotiroidi hastalarında HDL kolesterol düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmesine karşın bunun nedeni açık değildir¹⁸⁶⁻¹⁸⁹. Azalmış adrenerjik regulasyonun lipoliz üzerine etkisi ve periferde azalmış lipoprotein lipaz etkisi suçlanan mekanizmalardır¹⁹⁰. Çalışmamızda hipotiroidi grubunda HDL-kolesterol düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek saptanmasına karşın mevcut lipid profilinin kardiovasküler hastalıklar yönünden koruyucu olduğu söylenemez. Total kolesterol/HDL ve LDL/HDL oranlarına bakıldığında tedavi öncesi dönemde klinik hipotiroidi grubunda her iki oran kontrol grubundan

daha yüksek bulunmuştur. Klinik hipotiroidi grubu subklinik hipotiroidi grubu ile karşılaştırıldığında yine her iki oran daha yüksek olmasına karşın subklinik hipotiroidi grubunda kontrol grubu ile benzer değerler saptanmıştır. Lipid değerleri birlikte değerlendirildiğinde klinik hipotiroidi grubunun daha aterojenik lipid ölçümlerine sahip olduğu görülmektedir.

Levotiroksin replasmanı sonrasında ise klinik hipotiroidi grubunda serum total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol ve HDL kolesterol düzeyleri ve total kolesterol/HDL, LDL/HDL oranları istatistiksel olarak anlamlı oranlarda azaldı. Böylece klinik hipotiroidi grubunda daha az aterojenik bir lipid profili elde edildi. Subklinik hipotiroidi grubundaki değişiklikler ise istatistiksel olarak anlamlı değildi. Martinez ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi birçok çalışmada hipotiroidi hastalarda levotiroksin replasmanı ile benzer lipid değişimleri bildirilmiştir ^{188, 189, 191}. Bununla birlikte literatürde HDL düzeylerinin levotiroksin replasmanı ile değişmediği ve yine total kolesterol/HDL oranında farklılık saptanmadığını bildiren çalışmalar da vardır ^{186, 192}.

Tiroid oto antikorları koroner kalp hastalığı saptanan kişilerde genel popülasyondan daha fazladır ¹⁹³. Yunanistan'da yapılan bir çalışmada hiperkolesterolemik bireylerin %25'inde normokolesterolemik bireylerin ise %6'sında oto Ab pozitif saptanmıştır ¹⁹⁴. Oto Ab pozitifliği hipotiroidinin uzun süreli olduğu şeklinde yorumlanabilir ⁵. Literatürdeki bu bilgilere rağmen çalışmamızda tüm hipotiroidi hastaları birlikte ya da gruplar kendi içlerinde değerlendirildiğinde otoimmünite ile plazma TAFI ve serum lipid profili arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bu bulgu hipotiroidi hastalarında saptanmış olan hipofibrinolizis ve aterojenik lipid profilinin etyolojiden bağımsız olduğunu göstermektedir.

Chadarevian ve arkadaşlarının çalışmasında hipotiroidili hastaların TSH değeri 50 mU/L'den düşük olan subgrubunda hipofibrinolizis saptanırken, TSH 50 mU/L'den yüksek olan subgrubunda hiperfibrinolizis tespit edilmiştir ³³. Bu bulguyu kendi verilemizde değerlendirmek amacıyla çalışmamıza dahil edilen hastaları TSH:50 mU/L değeri eşik olarak kabul edilerek iki gruba ayırdık. Gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında bazal TAFI değerleri birbirinden farksızdı. Her iki grupta da levotiroksin tedavisi sonrası TAFI Ag düzeyleri anlamlı oranlarda geriledi. Ancak ilginç olarak TSH değeri 50 mU/L'den yüksek olan subgrupta ötiroidi sağlanmasına rağmen kontrol grubundan yüksek TAFI değerleri vardı. TSH değeri 50 mU/L'den düşük olan grupta ise ötiroid TAFI düzeyleri kontrol grubu ile benzerdi. Bu veri ağır hipotiroidili hastalarda TAFI düzeylerinin levotiroksin tedavisi ile tam olarak düşmediği şeklinde yorumlanabilir. Bir diğer yorum da ağır hipotiroidili hastalarda plazma TAFI Ag düzeylerinin düşmesi için daha uzun zaman gerekebileceğidir. Hipotiroidili hastalarda bazı semptom ve bulguların ötiroidi sağlanmasını takiben zaman içerisinde düzeldiği bilinmektedir ⁴². Biz çalışmamızda ötiroid

örneklerini ötiroidi sağlanmasından bir ay sonra aldık. Bu sürenin altı ay yada bir yıl gibi daha uzun tutulması belki de ağır hipotiroidili hastalarda da plazma TAFI Ag düzeylerinin kontrol grubuna benzer değerlere ulaşmasını sağlayabilir. Bu konuda daha uzun takip süreli ileri çalışmalar gereklidir. Ancak çalışmamızdan elde edilen bulgular Chadarevian ve arkadaşlarının verilerinin tersine ağır hipotiroidili hastalarda da hipofibrinolizisi göstermektedir. Ayrıca çalışmamızda saptanan plazma TAFI düzeylerinin serum FT₃ ve FT₄ düzeyleri ile negatif, serum TSH düzeyleri ile pozitif korelasyonu hipotiroidinin ağırlığı ile hipofibrinolitik durumun derecesinin ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Vague ve arkadaşlarının bulgularına benzer şekilde çalışmamızda plazma TAFI düzeyleri serum total kolesterol ve LDL düzeyleri ile de korele bulundu ¹⁴². Bu korelasyon klinik hipotiroidi grubunda karşılaştırmalı analiz sonuçları ile de uyumluydu. Buna karşın subklinik hipotiroidi grubunda bazal lipid ölçümleri kontrol grubuna benzer olmasına karşın plazma TAFI düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı oranlarda daha yüksek bulunmuştu. Ayrıca bu grupta levotiroksin replasmanı sonrasında lipid profilinde anlamlı bir değişiklik olmamakla birlikte plazma TAFI düzeylerinde anlamlı oranlarda azalma görülmüştü. Bu durumda özellikle subklinik hipotiroidili hastalar için lipid değerlerinin plazma TAFI düzeyleri üzerine prediktif bir değeri olmadığı söylenebilir. Total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri ayrıca tiroid hormon düzeyleri ile de korele bulundu. Bu durumda TAFI değerleri ve total kolesterol ve LDL düzeyleri arasındaki korelasyon hipotiroidinin ağırlığı ile ilişkili olarak lipid profilindeki bozulma ve fibrinolitik aktivitedeki azalmanın bir sonucu olarak değerlendirilebilir.

Hipotiroidi hastalarındaki yüksek TAFI düzeyleri birkaç farklı mekanizma ile ilgili olabilir. Yapılmış olan çalışmalarda TAFI düzeyleri fibrinojen, CRP, haptoglobulin gibi akut faz reaktanları ile korele bulunmuştur ^{142, 182}. TAFI hayvan deneylerinde bir akut faz proteini olarak tanımlanmıştır ^{195, 196}. Hipotiroidili hastalarda saptadığımız yüksek TAFI düzeyleri ateroskleroza neden olabilen düşük yoğunluklu bir inflamasyon ile ilişkili olabilir. Crain ve arkadaşlarının çalışmasında hipotiroidili hastalarda yüksek CRP düzeylerinin saptanmış olması bu düşünceyi desteklemektedir ⁸⁰. TAFI karaciğer dışında endotel ve yağ dokusunda da gösterilmiştir ¹⁵⁰. Yüksek TAFI düzeylerinin endotelial hücre zedelenmesi gösteren trombin anti trombin kompleksi (TAT), plazmin antiplazmin kompleksi (PAP) ve trombomodulin düzeyleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur ¹⁵⁴. Hipotiroidili hastalardaki endotel disfonksiyonu endotel kaynaklı TAFI miktarlarını artırabilir ^{11, 89}. Ayrıca hipotiroidide artan yağ dokusu da TAFI düzeylerinin artmasına katkı sağlayabilir ². Çalışmamızda bel ve kalça çevreleri klinik hipotiroidi grubunda kontrol grubundan yüksekti ve tedavi ile her iki grupta TAFI değerlerine benzer olarak anlamlı oranlarda azaldı.

Hipotiroidili hastalarda faktör II, VII, IX, ve X'un klirensinin azaldığı gösterilmiştir ³⁵. Ayrıca hipotiroidili hastalarda uygun antikoagülasyon sağlayabilmek için gereken Warfarin ihtiyacının yüksek olması da azalmış klirensi indirekt olarak düşündürmektedir ¹⁶⁸. Literatürde TAFI'nin klirensi ve vücuttan atılımı ile ilgili bir bilgi bulunmamaktadır. İdrarda, ürogenital sistemde ya da feçeste TAFI Ag ölçümü yapılmamıştır. Ancak periton diyalizi hastalarında ve diyabetik nefropatili hastalarda yüksek TAFI düzeyleri bildirilmiştir ^{154, 156, 197}. Ayrıca TAFI ile yakın ilişkili trombomodülin düzeylerinin renal fonksiyonlar ile ilişkili olduğu bilinmektedir ¹⁵⁴. Hakkında yeterli kanıt bulunmamakla birlikte azalmış TAFI klirensi de hipotiroidili hastalarda yüksek plazma TAFI düzeylerini açıklayabilecek bir mekanizma olabilir.

SONUÇ

Sonuç olarak bu çalışma ile primer klinik hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi hastalarındaki hipofibrinolitik aktivite gösterilmiştir. Levotiroksin replasmanı ile hem klinik hem de subklinik hipotiroidi de hipofibrinolizis düzeltilebilmektedir. Hipofibrinolizis hipotiroidinin ağırlığı ile ilişkili görünmektedir ve TSH değeri 50 mU/L'den yüksek hastalarda ötiroidi sağlanmasına rağmen hipofibrinolizis tam olarak düzelmemiştir. Bu bulgu hormon eksikliğinin ağırlığının yanı sıra ötiroid periyodun kısa olmasıyla da ilişkili olabilir. Bu çalışma hipotiroidili hastalarda TAFI düzeylerini araştıran literatürdeki ilk çalışmadır. Aterosklerozun hemostatik faktörler ve hipofibrinolizis ile ilişkisi dikkate alındığında bu sonuç literatürde yer alan ve hipotiroidi ile ateroskleroz arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmaların sonuçlarını desteklemektedir. Bu hastalardaki yüksek TAFI düzeylerinin patofizyolojisine yönelik uzun takip süreli çalışmalar ve bu grup hastalardaki TAFI gen polimorfizminin değerlendirilmesi önemli ek bilgiler sağlayabilir.



KAYNAKLAR

1. De Groot JL. Endocrinology. In: Wiersinga WM, ed. Hypothyroidism and Mixedema Coma. Vol. 2. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001:1491.
2. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet* 2004; 363:793-803.
3. McDermott MT, Ridgway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4585-90.
4. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The development of ischemic heart disease in relation to autoimmune thyroid disease in a 20-year follow-up study of an English community. *Thyroid* 1996; 6:155-60.
5. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000; 132:270-8.
6. Lindeman RD, Romero LJ, Schade DS, Wayne S, Baumgartner RN, Garry PJ. Impact of subclinical hypothyroidism on serum total homocysteine concentrations, the prevalence of coronary heart disease (CHD), and CHD risk factors in the New Mexico Elder Health Survey. *Thyroid* 2003; 13:595-600.
7. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2993-3001.
8. Saito I, Saruta T. Hypertension in thyroid disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23:379-86.
9. Muller B, Zulewski H, Huber P, Ratcliffe JG, Staub JJ. Impaired action of thyroid hormone associated with smoking in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 1995; 333:964-9.
10. Morris MS, Bostom AG, Jacques PF, Selhub J, Rosenberg IH. Hyperhomocysteinemia and hypercholesterolemia associated with hypothyroidism in the third US National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2001; 155:195-200.
11. Papaioannou GI, Lagasse M, Mather JF, Thompson PD. Treating hypothyroidism improves endothelial function. *Metabolism* 2004; 53:278-9.
12. Haverkate F. Levels of haemostatic factors, arteriosclerosis and cardiovascular disease. *Vascul Pharmacol* 2002; 39:109-12.
13. Meade TW, Mellows S, Brozovic M, et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986; 2:533-7.

14. Meade TW, Ruddock V, Stirling Y, Chakrabarti R, Miller GJ. Fibrinolytic activity, clotting factors, and long-term incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1993; 342:1076-9.
15. Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, Sharrett AR, Chambless LE. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 1997; 96:1102-8.
16. Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, Assmann G, van de Loo J. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk. Results from the PROCAM study in healthy men. *Arterioscler Thromb* 1994; 14:54-9.
17. Scarabin PY, Aillaud MF, Amouyel P, et al. Associations of fibrinogen, factor VII and PAI-1 with baseline findings among 10,500 male participants in a prospective study of myocardial infarction--the PRIME Study. *Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction. Thromb Haemost* 1998; 80:749-56.
18. Beutler E. *William's Hematology*: McGraw-Hill, 2001:1941.
19. Nesheim M. Thrombin and fibrinolysis. *Chest* 2003; 124:33S-9S.
20. Bajzar L. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and an antifibrinolytic pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:2511-8.
21. Tracy RP, Bovill EG, Yanez D, et al. Fibrinogen and factor VIII, but not factor VII, are associated with measures of subclinical cardiovascular disease in the elderly. Results from The Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15:1269-79.
22. Bajzar L, Jain N, Wang P, Walker JB. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor: not just an inhibitor of fibrinolysis. *Crit Care Med* 2004; 32:S320-4.
23. Hendriks D, Scharpe S, van Sande M, Lommaert MP. Characterisation of a carboxypeptidase in human serum distinct from carboxypeptidase N. *J Clin Chem Clin Biochem* 1989; 27:277-85.
24. Bajzar L, Manuel R, Nesheim ME. Purification and characterization of TAFI, a thrombin-activable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem* 1995; 270:14477-84.
25. Sakharov DV, Plow EF, Rijken DC. On the mechanism of the antifibrinolytic activity of plasma carboxypeptidase B. *J Biol Chem* 1997; 272:14477-82.
26. Eichinger S, Schonauer V, Weltermann A, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and the risk for recurrent venous thromboembolism. *Blood* 2004; 103:3773-6.

27. Malyszko J, Malyszko JS, Hryszko T, Mysliwiec M. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in kidney transplant recipient with dyslipidemia. *Transplant Proc* 2003; 35:2219-21.
28. Montaner J, Ribo M, Monasterio J, Molina CA, Alvarez-Sabin J. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor levels in the acute phase of ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34:1038-40.
29. Morange PE, Juhan-Vague I, Scarabin PY, et al. Association between TAFI antigen and Ala147Thr polymorphism of the TAFI gene and the angina pectoris incidence. The PRIME Study (Prospective Epidemiological Study of MI). *Thromb Haemost* 2003; 89:554-60.
30. Juhan-Vague I, Morange PE, Aubert H, et al. Plasma thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor antigen concentration and genotype in relation to myocardial infarction in the north and south of Europe. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:867-73.
31. Schroeder V, Chatterjee T, Mehta H, et al. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) levels in patients with coronary artery disease investigated by angiography. *Thromb Haemost* 2002; 88:1020-5.
32. Lau HK, Segev A, Hegele RA, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI): a novel predictor of angiographic coronary restenosis. *Thromb Haemost* 2003; 90:1187-91.
33. Chadarevian R, Bruckert E, Leenhardt L, Giral P, Ankri A, Turpin G. Components of the fibrinolytic system are differently altered in moderate and severe hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:732-7.
34. Simone JV, Abildgaard CF, Schulman I. Blood coagulation in thyroid dysfunction. *N Engl J Med* 1965; 273:1057-61.
35. Muller B, Tsakiris DA, Roth CB, Guglielmetti M, Staub JJ, Marbet GA. Haemostatic profile in hypothyroidism as potential risk factor for vascular or thrombotic disease. *Eur J Clin Invest* 2001; 31:131-7.
36. Rennie JA, Bewsher PD, Murchison LE, Ogston D. Coagulation and fibrinolysis in thyroid disease. *Acta Haematol* 1978; 59:171-7.
37. Ozcan MA, Comlekci A, Demirkan F, et al. Plasma levels of free tissue factor pathway inhibitor in patients with various thyroid disorders. *Thromb Res* 2003; 110:243-7.
38. Padro T, van den Hoogen CM, Emeis JJ. Experimental hypothyroidism increases plasminogen activator inhibitor activity in rat plasma. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993; 4:797-800.

39. Chadarevian R, Bruckert E, Giral P, Turpin G. Relationship between thyroid hormones and fibrinogen levels. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999; 10:481-6.
40. Chadarevian R, Bruckert E, Ankri A, Beucler I, Giral P, Turpin G. Relationship between thyroid hormones and plasma D-dimer levels. *Thromb Haemost* 1998; 79:99-103.
41. Erem C, Kavgaci H, Ersoz HO; et al. Blood coagulation and fibrinolytic activity in hypothyroidism. *Int J Clin Pract* 2003; 57:78-81.
42. Canturk Z, Cetinarslan B, Tarkun I, Canturk NZ, Ozden M, Duman C. Hemostatic system as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2003; 13:971-7.
43. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43:55-68.
44. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, 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; 87:489-99.
45. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996; 335:99-107.
46. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyrotropin (TSH) assays. *Clin Chem* 1996; 42:140-5.
47. De Groot JL. Endocrinology. In: Gittoes NJL, ed. *Thyroid Function Tests*. Vol. 2: W.B. Saunders Company, 2001:1361.
48. Chu JW, Crapo LM. The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4591-9.
49. Helfand M. Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2004; 140:128-41.
50. Diekman T, Lansberg PJ, Kastelein JJ, Wiersinga WM. Prevalence and correction of hypothyroidism in a large cohort of patients referred for dyslipidemia. *Arch Intern Med* 1995; 155:1490-5.
51. Helfand M, Redfern CC. Clinical guideline, part 2. Screening for thyroid disease: an update. American College of Physicians. *Ann Intern Med* 1998; 129:144-58.
52. Lindeman RD, Schade DS, LaRue A, et al. Subclinical hypothyroidism in a biethnic, urban community. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47:703-9.

53. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160:526-34.
54. Cooper DS. Clinical practice. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001; 345:260-5.
55. Owen PJ, Lazarus JH. Subclinical hypothyroidism: the case for treatment. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14:257-61.
56. Vanderpump M. Subclinical hypothyroidism: the case against treatment. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14:262-6.
57. Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2438-44.
58. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *Jama* 2004; 291:228-38.
59. Willeit J, Kiechl S, Oberhollenzer F, et al. Distinct risk profiles of early and advanced atherosclerosis: prospective results from the Bruneck Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:529-37.
60. Staub JJ, Althaus BU, Engler H, et al. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. *Am J Med* 1992; 92:631-42.
61. Bindels AJ, Westendorp RG, Frolich M, Seidell JC, Blokstra A, Smelt AH. The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: a need for case-finding? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50:217-20.
62. 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; 80:562-6.
63. Sundaram V, Hanna AN, Koneru L, Newman HA, Falko JM. Both hypothyroidism and hyperthyroidism enhance low density lipoprotein oxidation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3421-4.
64. Diekman T, Demacker PN, Kastelein JJ, Stalenhoef AF, Wiersinga WM. Increased oxidizability of low-density lipoproteins in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1752-5.
65. Tzotzas T, Krassas GE, Konstantinidis T, Bougoulia M. Changes in lipoprotein(a) levels in overt and subclinical hypothyroidism before and during treatment. *Thyroid* 2000; 10:803-8.

66. Yildirimkaya M, Ozata M, Yilmaz K, Kilinc C, Gundogan MA, Kutluay T. Lipoprotein(a) concentration in subclinical hypothyroidism before and after levothyroxine therapy. *Endocr J* 1996; 43:731-6.
67. Meier C, Staub JJ, Roth CB, et al. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4860-6.
68. Caraccio N, Ferrannini E, Monzani F. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1533-8.
69. Caron P, Calazel C, Parra HJ, Hoff M, Louvet JP. Decreased HDL cholesterol in subclinical hypothyroidism: the effect of L-thyroxine therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990; 33:519-23.
70. Vierhapper H, Nardi A, Grosser P, Raber W, Gessl A. Low-density lipoprotein cholesterol in subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2000; 10:981-4.
71. Bogner U, Arntz HR, Peters H, Schleusener H. Subclinical hypothyroidism and hyperlipoproteinaemia: indiscriminate L-thyroxine treatment not justified. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993; 128:202-6.
72. Efstathiadou Z, Bitsis S, Milionis HJ, et al. Lipid profile in subclinical hypothyroidism: is L-thyroxine substitution beneficial? *Eur J Endocrinol* 2001; 145:705-10.
73. Tagliaferri M, Berselli ME, Calo G, et al. Subclinical hypothyroidism in obese patients: relation to resting energy expenditure, serum leptin, body composition, and lipid profile. *Obes Res* 2001; 9:196-201.
74. Lewin. Evidence Report: Management of subclinical thyroid disease: The Endocrine Society, 2002:1-85.
75. Kung AW, Pang RW, Janus ED. Elevated serum lipoprotein(a) in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43:445-9.
76. Acbay O, Altuntas, Y., Gundogdu, S. Atherogenic lipoprotein profiles in subclinical hypothyroidism: The effect of L-thyroxine therapy. *Turkish Journal of Medical Sciences* 1995; 4:261-65.
77. Miura S, Iitaka M, Yoshimura H, et al. Disturbed lipid metabolism in patients with subclinical hypothyroidism: effect of L-thyroxine therapy. *Intern Med* 1994; 33:413-7.

78. Fommei E, Iervasi G. The role of thyroid hormone in blood pressure homeostasis: evidence from short-term hypothyroidism in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1996-2000.
79. Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, Lavie L. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002; 12:421-5.
80. Christ-Crain M, Meier C, Guglielmetti M, et al. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis* 2003; 166:379-86.
81. Nedrebo BG, Ericsson UB, Nygard O, et al. Plasma total homocysteine levels in hyperthyroid and hypothyroid patients. *Metabolism* 1998; 47:89-93.
82. Hussein WI, Green R, Jacobsen DW, Faiman C. Normalization of hyperhomocysteinemia with L-thyroxine in hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1999; 131:348-51.
83. Lien EA, Nedrebo BG, Varhaug JE, Nygard O, Aakvaag A, Ueland PM. Plasma total homocysteine levels during short-term iatrogenic hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1049-53.
84. Diekman MJ, van der Put NM, Blom HJ, Tijssen JG, Wiersinga WM. Determinants of changes in plasma homocysteine in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54:197-204.
85. Barbe F, Klein M, Chango A, et al. Homocysteine, folate, vitamin B12, and transcobalamins in patients undergoing successive hypo- and hyperthyroid states. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1845-6.
86. Deicher R, Vierhapper H. Homocysteine: a risk factor for cardiovascular disease in subclinical hypothyroidism? *Thyroid* 2002; 12:733-6.
87. Hanley AJ, Williams K, Stern MP, Haffner SM. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 2002; 25:1177-84.
88. Bakker SJ, ter Maaten JC, Popp-Snijders C, Slaets JP, Heine RJ, Gans RO. The relationship between thyrotropin and low density lipoprotein cholesterol is modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1206-11.
89. Taddei S, Caraccio N, Virdis A, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3731-7.

90. Tuut M, Hense HW. Smoking, other risk factors and fibrinogen levels. evidence of effect modification. *Ann Epidemiol* 2001; 11:232-8.
91. Bogaty P, Robitaille NM, Solymoss S, et al. Atherogenic, hemostatic, and other potential risk markers in subjects with previous isolated myocardial infarction compared with long-standing uncomplicated stable angina. *Am Heart J* 1998; 136:884-93.
92. Hoffmeister A, Rothenbacher D, Bazner U, et al. Role of novel markers of inflammation in patients with stable coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2001; 87:262-6.
93. Koenig W, Rothenbacher D, Hoffmeister A, Griesshammer M, Brenner H. Plasma fibrin D-dimer levels and risk of stable coronary artery disease: results of a large case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:1701-5.
94. Tataru MC, Heinrich J, Junker R, et al. D-dimers in relation to the severity of arteriosclerosis in patients with stable angina pectoris after myocardial infarction. *Eur Heart J* 1999; 20:1493-502.
95. Tataru MC, Schulte H, von Eckardstein A, Heinrich J, Assmann G, Koehler E. Plasma fibrinogen in relation to the severity of arteriosclerosis in patients with stable angina pectoris after myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2001; 12:157-65.
96. Bajzar L, Morser J, Nesheim M. TAFI, or plasma procarboxypeptidase B, couples the coagulation and fibrinolytic cascades through the thrombin-thrombomodulin complex. *J Biol Chem* 1996; 271:16603-8.
97. Wang W, Boffa MB, Bajzar L, Walker JB, Nesheim ME. A study of the mechanism of inhibition of fibrinolysis by activated thrombin-activable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem* 1998; 273:27176-81.
98. Vaughan DE. Angiotensin, fibrinolysis, and vascular homeostasis. *Am J Cardiol* 2001; 87:18C-24C.
99. van Leeuwen RT, Kol A, Andreotti F, Kluft C, Maseri A, Sperti G. Angiotensin II increases plasminogen activator inhibitor type 1 and tissue-type plasminogen activator messenger RNA in cultured rat aortic smooth muscle cells. *Circulation* 1994; 90:362-8.
100. Rosenberg RD, Aird WC. Vascular-bed--specific hemostasis and hypercoagulable states. *N Engl J Med* 1999; 340:1555-64.
101. Kassam G, Choi KS, Ghuman J, et al. The role of annexin II tetramer in the activation of plasminogen. *J Biol Chem* 1998; 273:4790-9.
102. Campbell WD, Lazoura E, Okada N, Okada H. Inactivation of C3a and C5a octapeptides by carboxypeptidase R and carboxypeptidase N. *Microbiol Immunol* 2002; 46:131-4.

103. Mao SS, Colussi D, Bailey CM, et al. Electrochemiluminescence assay for basic carboxypeptidases: inhibition of basic carboxypeptidases and activation of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. *Anal Biochem* 2003; 319:159-70.
104. Brouwers GJ, Vos HL, Leebeek FW, et al. A novel, possibly functional, single nucleotide polymorphism in the coding region of the thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) gene is also associated with TAFI levels. *Blood* 2001; 98:1992-3.
105. Henry M, Aubert H, Morange PE, et al. Identification of polymorphisms in the promoter and the 3' region of the TAFI gene: evidence that plasma TAFI antigen levels are strongly genetically controlled. *Blood* 2001; 97:2053-8.
106. Campbell W, Okada H. An arginine specific carboxypeptidase generated in blood during coagulation or inflammation which is unrelated to carboxypeptidase N or its subunits. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 162:933-9.
107. Eaton DL, Malloy BE, Tsai SP, Henzel W, Drayna D. Isolation, molecular cloning, and partial characterization of a novel carboxypeptidase B from human plasma. *J Biol Chem* 1991; 266:21833-8.
108. Broze GJ, Jr., Higuchi DA. Coagulation-dependent inhibition of fibrinolysis: role of carboxypeptidase-U and the premature lysis of clots from hemophilic plasma. *Blood* 1996; 88:3815-23.
109. Boffa MB, Wang W, Bajzar L, Nesheim ME. Plasma and recombinant thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) and activated TAFI compared with respect to glycosylation, thrombin/thrombomodulin-dependent activation, thermal stability, and enzymatic properties. *J Biol Chem* 1998; 273:2127-35.
110. Wang W, Hendriks DF, Scharpe SS. Carboxypeptidase U, a plasma carboxypeptidase with high affinity for plasminogen. *J Biol Chem* 1994; 269:15937-44.
111. Walker JB, Nesheim ME. A kinetic analysis of the tissue plasminogen activator and DSPAalpha1 cofactor activities of untreated and TAFIa-treated soluble fibrin degradation products of varying size. *J Biol Chem* 2001; 276:3138-48.
112. Sakharov DV, Rijken DC. Superficial accumulation of plasminogen during plasma clot lysis. *Circulation* 1995; 92:1883-90.
113. Bajzar L, Nesheim M, Morser J, Tracy PB. Both cellular and soluble forms of thrombomodulin inhibit fibrinolysis by potentiating the activation of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem* 1998; 273:2792-8.
114. Weiler H, Isermann BH. Thrombomodulin. *J Thromb Haemost* 2003; 1:1515-24.

115. Mao SS, Cooper CM, Wood T, Shafer JA, Gardell SJ. Characterization of plasmin-mediated activation of plasma procarboxypeptidase B. Modulation by glycosaminoglycans. *J Biol Chem* 1999; 274:35046-52.
116. Boffa MB, Bell R, Stevens WK, Nesheim ME. Roles of thermal instability and proteolytic cleavage in regulation of activated thrombin-activable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem* 2000; 275:12868-78.
117. Marx PF, Hackeng TM, Dawson PE, Griffin JH, Meijers JC, Bouma BN. Inactivation of active thrombin-activable fibrinolysis inhibitor takes place by a process that involves conformational instability rather than proteolytic cleavage. *J Biol Chem* 2000; 275:12410-5.
118. Nagashima M, Yin ZF, Broze GJ, Jr., Morser J. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) deficient mice. *Front Biosci* 2002; 7:d556-68.
119. Minnema MC, Friederich PW, Levi M, et al. Enhancement of rabbit jugular vein thrombolysis by neutralization of factor XI. In vivo evidence for a role of factor XI as an anti-fibrinolytic factor. *J Clin Invest* 1998; 101:10-4.
120. Klement P, Liao P, Bajzar L. A novel approach to arterial thrombolysis. *Blood* 1999; 94:2735-43.
121. Esmon CT. Inflammation and thrombosis. *J Thromb Haemost* 2003; 1:1343-8.
122. Kahr WH, Zheng S, Sheth PM, et al. Platelets from patients with the Quebec platelet disorder contain and secrete abnormal amounts of urokinase-type plasminogen activator. *Blood* 2001; 98:257-65.
123. Esmon CT. Protein C anticoagulant pathway and its role in controlling microvascular thrombosis and inflammation. *Crit Care Med* 2001; 29:S48-51; discussion 51-2.
124. Hamsten A, Wiman B, de Faire U, Blomback M. Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; 313:1557-63.
125. Hamsten A, de Faire U, Walldius G, et al. Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 1987; 2:3-9.
126. Thogersen AM, Jansson JH, Boman K, et al. High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women: evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor. *Circulation* 1998; 98:2241-7.
127. Bavenholm P, de Faire U, Landou C, et al. Progression of coronary artery disease in young male post-infarction patients is linked to disturbances of carbohydrate and

- lipoprotein metabolism and to impaired fibrinolytic function. *Eur Heart J* 1998; 19:402-10.
128. van Tilburg NH, Rosendaal FR, Bertina RM. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and the risk for deep vein thrombosis. *Blood* 2000; 95:2855-9.
 129. Schroeder V, Kucher N, Kohler HP. Role of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) in patients with acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2003; 1:492-3.
 130. Franco RF, Fagundes MG, Meijers JC, et al. Identification of polymorphisms in the 5'-untranslated region of the TAFI gene: relationship with plasma TAFI levels and risk of venous thrombosis. *Haematologica* 2001; 86:510-7.
 131. Antovic J, Schulman S, Eelde A, Blomback M. Total thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) antigen and pro-TAFI in patients with haemophilia A. *Haemophilia* 2001; 7:557-60.
 132. Watanabe R, Wada H, Watanabe Y, et al. Activity and antigen levels of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in plasma of patients with disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res* 2001; 104:1-6.
 133. Meijers JC, Oudijk EJ, Mosnier LO, et al. Reduced activity of TAFI (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor) in acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2000; 108:518-23.
 134. Ku DH, Arkel YS, Paidas MP, Lockwood CJ. Circulating levels of inflammatory cytokines (IL-1 beta and TNF-alpha), resistance to activated protein C, thrombin and fibrin generation in uncomplicated pregnancies. *Thromb Haemost* 2003; 90:1074-9.
 135. Chabloz P, Reber G, Boehlen F, Hohlfeld P, de Moerloose P. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol* 2001; 115:150-2.
 136. Watanabe T, Minakami H, Sakata Y, Matsubara S, Sato I, Suzuki M. Changes in Activity of Plasma Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor in Pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2004; 58:19-21.
 137. Post MS, Hendriks DF, Van Der Mooren MJ, et al. Oral oestradiol/trimegestone replacement reduces procarboxypeptidase U (TAFI): a randomized, placebo- controlled, 12-week study in early postmenopausal women. *J Intern Med* 2002; 251:245-51.
 138. Bladbjerg EM, Madsen JS, Kristensen SR, et al. Effect of long-term hormone replacement therapy on tissue factor pathway inhibitor and thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in healthy postmenopausal women: a randomized controlled study. *J Thromb Haemost* 2003; 1:1208-14.

139. Vogelvang TE, Leurs JR, van der Mooren MJ, et al. Raloxifene reduces procarboxypeptidase U, an antifibrinolytic marker. A 2-year randomized, placebo-controlled study in healthy early postmenopausal women. *Menopause* 2004; 11:110-5.
140. Antovic JP, Rafik Hamad R, Antovic A, Blomback M, Bremme K. Does thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) contribute to impairment of fibrinolysis in patients with preeclampsia and/or intrauterine fetal growth retardation? *Thromb Haemost* 2002; 88:644-7.
141. Alacacioglu I, Ozcan MA, Alacacioglu A, et al. Plasma levels of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in normal and preeclamptic pregnant women. *Thromb Res* 2004; 114:155-9.
142. Juhan-Vague I, Renucci JF, Grimaux M, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor antigen levels and cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:2156-61.
143. Koschinsky ML, Boffa MB, Nesheim ME, et al. Association of a single nucleotide polymorphism in CPB2 encoding the thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) with blood pressure. *Clin Genet* 2001; 60:345-9.
144. Juhan-Vague I, Morange PE. Very high TAFI antigen levels are associated with a lower risk of hard coronary events: the PRIME Study. *J Thromb Haemost* 2003; 1:2243-4.
145. Zorio E, Castello R, Falco C, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in young patients with myocardial infarction and its relationship with the fibrinolytic function and the protein C system. *Br J Haematol* 2003; 122:958-65.
146. Brouwers GJ, Leebeek FW, Tanck MW, Wouter Jukema J, Kluft C, de Maat MP. Association between thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) and clinical outcome in patients with unstable angina pectoris. *Thromb Haemost* 2003; 90:92-100.
147. Santamaria A, Oliver A, Borrell M, et al. Risk of ischemic stroke associated with functional thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor plasma levels. *Stroke* 2003; 34:2387-91.
148. Ribo M, Montaner J, Molina CA, Arenillas JF, Santamarina E, Alvarez-Sabin J. Admission fibrinolytic profile predicts clot lysis resistance in stroke patients treated with tissue plasminogen activator. *Thromb Haemost* 2004; 91:1146-51.
149. Aubert H, Frere C, Aillaud MF, Morange PE, Juhan-Vague I, Alessi MC. Weak and non-independent association between plasma TAFI antigen levels and the insulin resistance syndrome. *J Thromb Haemost* 2003; 1:791-7.

150. Hori Y, Gabazza EC, Yano Y, et al. Insulin resistance is associated with increased circulating level of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:660-5.
151. Yano Y, Gabazza EC, Hori Y, et al. Association between plasma thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor levels and activated protein C in normotensive type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002; 25:1245-6.
152. Yano Y, Kitagawa N, Gabazza EC, et al. Increased plasma thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor levels in normotensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:736-41.
153. Antovic JP, Yngen M, Ostenson CG, et al. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and hemostatic changes in patients with type I diabetes mellitus with and without microvascular complications. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14:551-6.
154. Malyszko J, Malyszko JS, Hryszko T, Mysliwiec M. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) and markers of endothelial cell injury in dialyzed patients with diabetic nephropathy. *Thromb Haemost* 2004; 91:480-6.
155. Malyszko J, Malyszko JS, Mysliwiec M. Markers of endothelial cell injury and thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in nephrotic syndrome. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002; 13:615-21.
156. Hryszko T, Malyszko J, Malyszko JS, Brzosko S, Mysliwiec M. Patients on peritoneal dialysis but not on hemodialysis have elevated concentration and activity of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. *Thromb Res* 2001; 104:233-8.
157. Hryszko T, Malyszko J, Malyszko JS, Brzosko S, Pawlak K, Mysliwiec M. A possible role of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in disturbances of fibrinolytic system in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:1692-6.
158. Malyszko J, Malyszko JS, Mysliwiec M. Fluvastatin therapy affects TAFI concentration in kidney transplant recipients. *Transpl Int* 2003; 16:53-7.
159. Malyszko J, Suchowierska E, Malyszko JS, Mysliwiec M. A comprehensive study on hemostasis in CAPD patients treated with erythropoietin. *Perit Dial Int* 2002; 22:582-92.
160. Brzosko S, Hryszko T, Lebkowska U, Malyszko J, Malyszko JS, Mysliwiec M. Plasma tissue-type plasminogen activator, fibrinogen, and time on dialysis prior to transplantation are related to carotid intima media thickness in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2003; 35:2931-4.
161. Malyszko J, Malyszko JS, Hryszko T, Mysliwiec M. Some aspects of hemostasis in kidney transplant recipients maintained on cyclosporine, azathioprine, and prednisone in

- comparison to patients treated with cyclosporine and prednisone. *Transplant Proc* 2003; 35:2940-2.
162. Lisman T, Leebeek FW, Mosnier LO, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor deficiency in cirrhosis is not associated with increased plasma fibrinolysis. *Gastroenterology* 2001; 121:131-9.
163. So AK, Varisco PA, Kemkes-Matthes B, et al. Arthritis is linked to local and systemic activation of coagulation and fibrinolysis pathways. *J Thromb Haemost* 2003; 1:2510-5.
164. Kremer Hovinga JA, Franco RF, Zago MA, Ten Cate H, Westendorp RG, Reitsma PH. A functional single nucleotide polymorphism in the thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) gene associates with outcome of meningococcal disease. *J Thromb Haemost* 2004; 2:54-7.
165. Hofbauer LC, Heufelder AE. Coagulation disorders in thyroid diseases. *Eur J Endocrinol* 1997; 136:1-7.
166. Marongiu F, Conti M, Murtas ML, et al. Anticardiolipin antibodies in Grave's disease: relationship with thrombin activity in vivo. *Thromb Res* 1991; 64:745-9.
167. Klein I, Levey GS. Unusual manifestations of hypothyroidism. *Arch Intern Med* 1984; 144:123-8.
168. Ford HC, Carter JM. Haemostasis in hypothyroidism. *Postgrad Med J* 1990; 66:280-4.
169. Dalton RG, Dewar MS, Savidge GF, et al. Hypothyroidism as a cause of acquired von Willebrand's disease. *Lancet* 1987; 1:1007-9.
170. Ford HC, Toomath RJ, Carter JM, Delahunt JW, Fagerstrom JN. Mean platelet volume is increased in hyperthyroidism. *Am J Hematol* 1988; 27:190-3.
171. Marongiu F, Conti M, Murtas ML, Mameli G, Sorano GG, Martino E. What causes the increase in platelet mean volume in thyroid pathological conditions? *Thromb Haemost* 1990; 63:323-4.
172. Berchtold P, Harris JP, Tani P, Piro L, McMillan R. Autoantibodies to platelet glycoproteins in patients with disease-related immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1989; 73:365-8.
173. Nordoy A, Vik-Mo H, Berntsen H. Haemostatic and lipid abnormalities in hypothyroidism. *Scand J Haematol* 1976; 16:154-60.
174. Zeigler ZR, Hasiba U, Lewis JH, Vagnucci AH, West VA, Bezek EA. Hemostatic defects in response to aspirin challenge in hypothyroidism. *Am J Hematol* 1986; 23:391-9.
175. Zeigler Z, Hasiba U, Lewis J, Vagnucci A, West V, Bezek E. Exaggeration of defective platelet function by methyl dopa in hypothyroidism. *Am J Hematol* 1984; 17:209-15.

176. Michiels JJ, Budde U, van der Planken M, van Vliet HH, Schroyens W, Berneman Z. Acquired von Willebrand syndromes: clinical features, aetiology, pathophysiology, classification and management. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001; 14:401-36.
177. Nitu-Whalley IC, Lee CA. Acquired von Willebrand syndrome--report of 10 cases and review of the literature. *Haemophilia* 1999; 5:318-26.
178. Meiklejohn DJ, Watson HG. Acquired haemophilia in association with organ-specific autoimmune disease. *Haemophilia* 2001; 7:523-5.
179. Myrup B, Bregengard C, Faber J. Primary haemostasis in thyroid disease. *J Intern Med* 1995; 238:59-63.
180. Edson JR, Fecher DR, Doe RP. Low platelet adhesiveness and other hemostatic abnormalities in hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1975; 82:342-6.
181. Perk M, O'Neill BJ. The effect of thyroid hormone therapy on angiographic coronary artery disease progression. *Can J Cardiol* 1997; 13:273-6.
182. Silveira A, Schatteman K, Goossens F, et al. Plasma procarboxypeptidase U in men with symptomatic coronary artery disease. *Thromb Haemost* 2000; 84:364-8.
183. SoRelle R. ATP III calls for more intensive low-density lipoprotein lowering in target groups. *Circulation* 2002; 106:e9068-8.
184. O'Brien T, Dinneen SF, O'Brien PC, Palumbo PJ. Hyperlipidemia in patients with primary and secondary hypothyroidism. *Mayo Clin Proc* 1993; 68:860-6.
185. Walton KW, Scott PJ, Dykes PW, Davies JW. The significance of alterations in serum lipids in thyroid dysfunction. II. Alterations of the metabolism and turnover of 131-I-low-density lipoproteins in hypothyroidism and thyrotoxicosis. *Clin Sci* 1965; 29:217-38.
186. Duntas LH. Thyroid disease and lipids. *Thyroid* 2002; 12:287-93.
187. de Castro AV, Bononi AP, Aragon F, et al. Clinical and laboratory evaluation of hyperlipemic and hypothyroid patients. *Arq Bras Cardiol* 2001; 76:119-26.
188. Scottolini AG, Bhagavan NV, Oshiro TH, Abe SY. Serum high-density lipoprotein cholesterol concentrations in hypo- and hyperthyroidism. *Clin Chem* 1980; 26:584-7.
189. Martinez-Triguero ML, Hernandez-Mijares A, Nguyen TT, et al. Effect of thyroid hormone replacement on lipoprotein(a), lipids, and apolipoproteins in subjects with hypothyroidism. *Mayo Clin Proc* 1998; 73:837-41.
190. Wahlqvist ML, Fidge NH, Lomas F. Lipoprotein composition in hypothyroidism. *Clin Chim Acta* 1977; 77:269-74.
191. Sachs BA, Wolfman L, Murthy G. Lipid and clinical response to a new thyroid hormone combination. *Am J Med Sci* 1968; 256:232-8.

192. Friis T, Pedersen LR. Serum lipids in hyper- and hypothyroidism before and after treatment. *Clin Chim Acta* 1987; 162:155-63.
193. Bastenie PA, Bonnyns M, Neve P, Vanhaelst L. Asymptomatic atrophic thyroiditis in coronary heart-disease. *Lancet* 1972; 1:1072.
194. Pallas D, Koutras DA, Adamopoulos P, et al. Increased mean serum thyrotropin in apparently euthyroid hypercholesterolemic patients: does it mean occult hypothyroidism? *J Endocrinol Invest* 1991; 14:743-6.
195. Sato T, Miwa T, Akatsu H, et al. Pro-carboxypeptidase R is an acute phase protein in the mouse, whereas carboxypeptidase N is not. *J Immunol* 2000; 165:1053-8.
196. Kato T, Akatsu H, Sato T, et al. Molecular cloning and partial characterization of rat procarboxypeptidase R and carboxypeptidase N. *Microbiol Immunol* 2000; 44:719-28.
197. Malyszko JS, Malyszko J, Hryszko T, Mysliwiec M. [Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor-TAFI- in dialyzed patients with diabetic nephropathy]. *Pol Arch Med Wewn* 2003; 110:843-8.

