

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

**KLİNİK VE SUBKLİNİK HİPOTİROİDİLİ HASTALARDA
SERUM PARAOKSONAZ-1 AKTİVİTE DÜZEYLERİ
VE KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞININ LEVOTİROKSİN
REPLASMANI İLE DEĞİŞİMİ**

**ENDOKRİNOLOJİ ve METABOLİZMA
HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

Hazırlayan
Uzm. Dr. LEVENT KEBAPÇILAR

Tez Danışmanı
Doç.Dr. ABDURRAHMAN ÇÖMLEKÇİ

İZMİR 2006

TEŞEKKÜR

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları dalında tecrübe ve bilgilerinden yararlandığım ve tezimi hazırlamamda emeğini ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Abdurrahman Çömlekçi'ye teşekkür ederim. Dokuz Eylül Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıklarına beni kabul eden ve bu süre boyunca tecrübe ve bilgilerinden yararlandığım başta Endokrinoloji bölümü başkanı Prof. Dr. Sena Yeşil olmak üzere, Endokrinoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Sevinç Biberoglu ve Doç.Dr. Fırat Bayraktar'a teşekkür ederim.

İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Hale Akpınar olmak üzere tüm hocalarıma, bölüm içinde uyum içerisinde çalıştığım ve yardımlarını esirgemeyen Dr. Ali Saklamaz, Dr. Tevfik Demir, Dr. Barış Akıncı, Dr. Serkan Yener'e teşekkür ederim.

Tezimin gerçekleştirilmesi aşamasında yardımlarından dolayı Radyoloji Bilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Mustafa Seçil ve Dr. Ömür Gencel'e, Biyokimya Bilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Pınar Tuncel ve arkadaşım Dr. Ahmet Solak' a teşekkür ederim.

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

Bana her zaman olduğu gibi tez çalışmam süresince de destek olan sevgili eşim Ayşe Gül Kebapçılar'a teşekkür ederim.

Uzm. Dr. Levent Kebapçılar

İzmir, Temmuz 2006

ÖZET

Hipotiroidinin ateroskleroz üzerindeki etkileri günümüzde henüz tam olarak anlaşılammıştır. Hipotiroidili olgularda LDL kolesterol absorpsiyonun artması, endotel disfonksiyonu, hiperkoagulabilite, diastolik hipertansiyon, artmış C-reaktif protein (CRP) düzeyleri gibi klasik risk faktörlerinin koroner arter hastalık riskini arttırabileceği üzerinde durulmasına rağmen, artmış kardiyovasküler riskin mekanizması henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Hayvan ve insan deneyleri okside LDL'nin ateroskleroz gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. HDL ilişkili paraoksonase-1 (PON-1) lipid peroksid oluşunu engelleyerek okside LDL oluşumunu engellemektedir. PON-1 aktivite düzeyinin subklinik ve klinik hipotiroidili olgulardaki durumu ve ateroskleroza olan etkisi çok iyi bilinmemektedir.

Karotis İntima Media Kalınlığı (KİMK) aterosklerotik süreçte erken değişiklikler açısından önemli bir belirteç olup kardiyovasküler olay gelişiminin göstergesidir.

Çalışmamızın amacı klinik ve subklinik hipotiroidide antioksidatif özelliğe sahip olduğu düşünülen PON-1 aktivite düzeylerinin belirlenmesi, KİMK'nın düzeyi ve levotiroksin tedavisinin bu parametreler üzerine olan etkisinin incelenmesidir.

Çalışmada yaş ve cinsiyet yönünden benzer 8 klinik (yaş ortalaması $47,63 \pm 12,88$), 25 subklinik hipotiroidili hasta (yaş ortalaması $48,96 \pm 8,42$) ve 24 sağlıklı kontrol olgusu (yaş ortalaması $42,79 \pm 8,12$) değerlendirildi. Hipotiroidili hastaların kan örnekleri levotiroksin tedavisi öncesinde ve levotiroksin replasmanı ile, ortalama dört ay önce başlanan, ötiroidi sağlanmasından ortalama iki ay sonra alındı. Lipid parametreleri ve hastaların antropometrik ölçümleri de kaydedildi.

PON-1 aktivite düzeyleri paraoksondan p-nitrofenol oluşumu sırasında enzimin aktivitesi Hitachi DP Moduler System otoanalizörüne uyarlanması ile $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ de 405 nm dalga boyunda ölçüldü.

Tedavi öncesi yapılan değerlendirmede klinik hipotiroidi, subklinik hipotiroidi ve kontrol grubunlarında benzer PON-1, hs-CRP ve KİMK'na sahiplerdi. PON-1 aktivite düzeyi ve KİMK ile tiroid hormon eksikliği arasında ilişki bulunmamıştır. Levotiroksin ile

ötiroidi elde edildikten sonra PON-1 aktivite ve hs- CRP düzeyinde önemli bir değişiklik saptanmadı ($p > 0.05$). Klinik hipotiroidi olgularında ötiroidizm elde edildikten iki ay sonra değerlendirilen KİMK'nda anlamlı bir değişiklik tespit edilmezken ($p > 0.05$), subklinik hipotiroidi olgularında KİMK'da azalma tespit edildi ($p < 0.05$).

Geleneksel risk faktörleri açısından benzer özelliklere sahip kontrol hastalarıyla karşılaştırıldığında klinik ve subklinik hipotiroidili hastalarımızda aterosklerotik süreç açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak levotiroksin tedavisinin daha önce yapılan çalışmalardakine benzer şekilde KİMK üzerine ve aterosklerotik süreç üzerine olumlu etkileri gözlenmiştir. Paraoksonaz ve hs-CRP düzeylerinin tiroid disfonksiyonu olan hastalarda anlamlı bir değişiklik göstermediği saptandı.

SUMMARY

The influence of hypothyroidism on atherosclerosis is still not very well understood. There is substantial evidence that hypothyroidism alters several traditional risk factors such as increase in circulating levels of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, hs-CRP levels, induction of diastolic hypertension, altered coagulability, direct effects on vascular endothelium, however we have not yet well known the mechanism of risk factor for cardiovascular diseases.

Human and animal studies support the hypothesis that oxidative modification of LDL plays a crucial role in the pathogenesis of atherosclerosis. HDL associated paraoxonase-1(PON-1) defence barrier against lipid peroxides from oxidized LDL. There is an obvious need to know whether PON-1 activity levels can influence atherosclerosis in subclinical and hypothyroid patients.

Carotis Intima- media thickness (CIMT) is a close marker of early atherosclerotic changes and a widely accepted surrogate end point for cardiovascular events.

The aim of our study was to determine serum paraoxonase-1 (PON-1) activity levels which can be play a crucial role in oxidative stress and assess carotis intima media thickness (CIMT) in overt and subclinical hypothyroidism and to investigate the effect of levothyroxine treatment on paraoxonase-1 activity level and CIMT.

The study was performed in age- and sex- matched 8 overt hypothyroid (mean age: 47, 63 ± 12,88), 25 subclinical hypothyroid patients (mean age:48,96 ± 8,42) and 24 healthy controls (mean age : 42,79 ± 8,12). Blood samples were obtained from patients with hypothyroidism before levothyroxine replacement and, since four months at beginning, after two months achieving a euthyroid state with levothyroxine. Lipid parameters and antropometric findings were also recorded.

PON-1 activity was determined from initial velocity of p- nitrofenol production at 37° C and recorded at 405 nm by a Hitachi DP Modular System.

Both of overt, subclinical hypothyroid control and groups had similar PON-1 activity levels, hs- CRP and CIMT at the time of diagnosis. PON-1 activity levels were not correlated with the degree of thyroid failure or CIMT. After achieving euthyroid state with levothyroxine replacement, PON-1 activity and hs- CRP levels were not significantly decreased in patients with overt and subclinical hypothyroidism ($p > 0,05$). PON-1 activity levels of overt and subclinical hypothyroid patients after levothyroxine replacement were similar to the healthy controls ($p > 0,05$). Two months of stable euthyroidism induced a significant decrease of mean-CIMT in subclinical hypothyroid state. After restoration of euthyroidism, mean CIMT was not statistical significant decreased in clinical hypothyroid state.

Subclinic and clinic hypothyroid patients were compare with which have similiar traditional risk factors control group, there is not meningful difference was observed in atherosclerotic events. Like other researchs levotiroksin replacement therapy influenced positively CIMT and atherosclerotic events. Both of overt, subclinical hypothyroid control and groups had similar PON-1 activity levels, hs- CRP and CIMT at beginning and after levotiroksin replacement therapy.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
SUMMARY	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ateroskleroz.....	3
2.1.1. Lipoproteinlerle İlgili Genel Bilgi	3
2.1.2. Düşük Yoğunluklu Lipoprotein-LDL	4
2.1.3. Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein-HDL	5
2.2. Hipotiroidizm	6
2.2.1. Epidemiyoloji.....	6
2.2.2. Klinik Bulgular.....	7
2.2.3. Laboratuar Bulguları	7
2.3. Subklinik Hipotiroidinin Klinik Önemi	8
2.3.1. Progresyon ve Önemi	8
2.4. Hipotiroidizm ve Ateroskleroz.....	9
2.4.1. Vaka Kontrollü ve Kohort Çalışmalar	9
2.4.2. Hipotiroidi ve Bilinen Risk Faktörleri	10
2.4.2.1. Tiroid Hormon ve Hiperlipidemi	10
2.4.2.2. Diyastolik Hipertansiyon.....	13
2.4.2.3. Sigara Kullanımı.....	14
2.4.2.4. Kardiyak Performans Üzerine Etkisi.....	14
2.4.3. Hipotiroidi ve Yeni Kardiyovasküler Risk Faktörleri.....	15
2.4.3.1. Homosistein.....	15
2.4.3.2. C-reaktif Protein	15
2.4.3.3. Koagulasyon Sistemi	16

2.4.3.4. İnsülin Direnci	16
2.4.3.5. Endotel Disfonksiyonu	17
2.4.3.6. Oksidatif Stres	17
2.5. Doppler Ultrasonografi (Doppler USG)	18
2.5.1. Ateroskleroz ve Karotis İntima Media Arasındaki İlişki	20
2.5.2. İnflamatuvar Göstergeler ve Karotis İntima Media Arasındaki İlişki.....	20
2.5.3. Hipotiroidi ile Karotis İntima Media Kalınlığı Arasındaki İlişki.....	21
2.6. Paraoksonaz	21
2.6.1. PON-1'un İsimleri.....	21
2.6.2. Paraoksonaz Gen Ailesi	22
2.6.3. Yapı ve Etki.....	22
2.6.4. PON-1 Fonksiyonu.....	24
2.6.5. PON-1 ve Organofosfatlar Arasındaki İlişki.....	26
2.6.6. PON-1 Genlerinin Polimorfizmleri.....	27
2.6.7. PON-1 Aktivitesini Arttırdığı Belirtilen, Diyet ve Çevresel Faktörler PON-1 Aktivitesini Azalttığı Belirtilen, Diyet ve Çevresel Faktörler	28
2.6.8. Çeşitli Hastalıklarda PON-1	29
2.6.9. PON-1 ve İnflamatuvar Yanıt	29
2.6.10. PON-1'in Ateroskleroz ve Koroner Arter Hastalığı Arasındaki İlişki.....	29
2.6.11. PON-1'un Ox-LDL İle Etkileşimi	31
2.6.12. Serum Paraoksonaz Düzeyleri ve Hipotiroidi arasındaki ilişki	33
3. MATERYAL- METOD.....	34
3.1. Hastalar ve Kontrol Grubu.....	34
3.2. Ölçümler.....	34
3.2.1. Klinik ve Fizik Bakı	34
3.2.2. Laboratuvar	35
3.2.3. Paraoksonaz Düzeyi Ölçümü	35
3.2.4. Hs-CRP	36
3.2.5. Karotis Doppler Ölçümü	36

3.3. Çalışma Periyodu ve İzlem	36
3.4. İstatistiksel Analiz.....	36
4. SONUÇLAR.....	37
5. TARTIŞMA.....	50
6. SONUÇ	59
KAYNAKLAR	60

1. 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 siliik 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 katımlı vaka kontrollü ve kohort çalışmaların yanı sıra hipotiroidinin bilinen ve yeni kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkilerini inceleyen çalışmalar da bulunmaktadır (6-11).

Birçok çalışmada, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyleriyle kardiyovasküler olaylar arasında zıt ilişki olduğu gösterilmiştir. HDL'nin esterleşmiş kolesterolün karaciğere taşınmasında (12) nitrik oksit sentezini arttırması, adezyon moleküllerinin sentezini azaltması (13) aterosklerotik kalp hastalığı gelişimini engellenmesinde önemlidir. Ancak HDL'nin aterosklerozdaki koruyucu rolü bu saydıklarımızla sınırlı değildir. Son yıllarda ötiroid aterosklerotik hastalarda yapılan çalışmalarda HDL-ilişkili bir enzim olan paraoksonazın-1' in (PON-1) HDL'nin antioksidan etkisinin ortaya çıkmasından sorumlu olduğu anlaşılmıştır. PON-1'in plazmada her zaman HDL ile birlikte bulunmasının HDL'nin antiaterojenik etkilerine önemli katkısı vardır. Peroksidasyona uğramış olan lipidler bu enzim tarafından metabolize edildiğinden PON-1 aktivitesi, lipid peroksitlerin hem HDL'de hem de LDL'de birikimini önler (14-19). Son yıllarda yapılan çalışmalarda lipid parametrelerindeki kantitatif değişikliklerin yanı sıra kalitatif değişiklikler, enzim ve reseptör aktivitesi değişiklikleri üzerinde de durulmaktadır (20).

HDL kolesterol düzeyi hipotiroidili hastalarda normal veya ağır hipotiroidili hastalarda artmış olabilir (20, 21). Hipotiroidili hastalarda HDL düzeylerinde normal değerler veya artış söz konusu iken lipoproteinlerin oksidasyonundaki artış paradoksal bir durumdur. Son yıllarda ötiroid aterosklerotik hastalarda yapılan çalışmalarda HDL-ilişkili

bir enzim olan paraoksonazın HDL'nin antioksidan etkisinin ortaya çıkmasından sorumlu olduğu anlaşılmıştır (14-16). HDL-ilişkili bir enzim olan paraoksonaz A1'in (PON-1) HDL'nin lipoproteinlerin oksidasyonunu önleyici aktivitesinden sorumlu olduğu bildirilmektedir (15).

PON-1 enzimi Apo(A1)'in stabilitesi ve en uygun aktivitesi için gereklidir. PON-1, LDL'nin oksidasyonuna sebep olan serbest sülfidril gruplarını inaktive edilmesini ve böylece HDL'nin oksidasyonunda engellemektedir (14, 16, 22). PON-1 aktivitesi azalmasının kardiyovasküler hastalık gelişim riskini arttırdığı son zamanlardaki yayınlarda vurgulanmaktadır (23-27). Yakın zamanda yapılmış bir araştırmada PON-1 düzeyinin hipotiroidili hastalarda azaldığı gösterilmiş olmakla birlikte hastaların ateroskleroz varlığı durumları ve levotiroksin tedavisiyle PON-1 düzeylerinin değişiminin olup olmadığı incelenmemiştir (28).

Son yıllarda değişik hasta gruplarında yapılan çalışmalarda karotis intima media kalınlığı (KİMK) ölçümünün aterosklerotik süreci tanımlamada non-invaziv, güvenilir bir yöntem olduğu anlaşılmıştır (29, 30). Bu çalışmada klinik ve subklinik hipotiroidi tanısı alan hastalarda levotiroksin tedavisi başlamadan önce klasik kardiyovasküler risk faktörleri ile birlikte KİMK ölçümü ve PON-1 aktivitesi tayin edilmesi planlanmıştır. Tedavi ile hastaların ötiroid oldukları tespit edildiğinde klasik kardiyovasküler risk faktörleri ile birlikte PON-1 aktivitesi ve KİMK ölçümü tekrarlanacaktır. Bu şekilde hastalar ateroskleroz bakımından değerlendirilip levotiroksin tedavisinin klasik risk faktörleri, oksidatif stres ve PON-1 aktivitesi üzerine etkileri araştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ateroskleroz

Ateroskleroz, yaşamın erken dönemlerinde arteriyel duvarda yağlı çizgilenme olarak başlayan patolojik bir süreçtir. Bu yağlı çizgilenme arterin intima tabakasına LDL-kolesterolün geçişi ile başlar. LDL-kolesterolün intima tabakasında birimini kolaylaştıran faktörler arasında oksidatif faktörlerle endotel hücrelerinin zararlanması ve oksidatif stres altında lipoproteinlerin değişikliğe uğraması olduğu anlaşılmıştır. LDL'in oksidatif değişikliğe uğramasını sağlayan faktörlerin makrofajlar, endotel hücreleri ve düz kas hücreleri tarafından üretilen serbest radikaller olduğu kabul edilmektedir. Oksidasyona uğramış LDL monosite özgül adezyon proteini, monosite özgül kemoatraktan protein-1 (MCP-1), ve monosit ve granülosit koloni-uyarıcı faktörleri uyarırlar. Ortama mononükleer hücrelerin katılması ve düz kas hücrelerinin migrasyonu ile yağlı çizgilenme daha büyük aterosklerotik plaklar olarak karşımıza çıkmaktadır (31, 32).

Ateroskleroz gelişiminde arteriyel duvarda lipid depolanmasının erken evrelerinde inflamasyona ait kanıtlar bulmak mümkündür. İnflamasyonun mediatörleri olan lökositler, aterosklerozun en erken lezyonlarında karşımıza çıkmaktadır. Sonuçta, aktive lökositler ve intrinsik arteriyel hücreler tarafından salgılanan büyüme faktörleri aracılığı ile çoğalan düz kas hücreleri yoğun bir ekstrasellüler matriks oluşumuna yol açıp aterosklerotik lezyonun gelişimini sağlamaktadır (31, 32).

2.1.1. Lipoproteinlerle İlgili Genel Bilgi

Lipoproteinler lipid moleküllerini sentezlendikleri dokulardan (karaciğer ve barsak) kullanıldıkları veya depolandıkları dokulara taşıyan, çözünebilir protein-lipid kompleksleridir (33). Lipoproteinler tarafından taşınan lipidler yaşam için önemli moleküllerin öncüsü ve hücre zarı gibi hayati yapıların yapı taşlarıdır. Lipoproteinler büyüklükleri, yoğunlukları, elektroforetik göçleri, lipid ve protein içeriklerine göre farklı ailelere ayrılabilirler. En büyük, en az yoğun ve trigliserid içeriği en çok olan lipoprotein şilomikronlardır. Giderek küçülen çap ve artan yoğunluk ve kolesterol esterleri içerikleri ile şilomikronları, çok düşük dansiteli lipoproteinler (LDL), ara yoğunluklu lipoproteinler

(IDL), düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL) takip eder (33).

2.1.2. Düşük Yoğunluklu Lipoprotein-LDL

İnsanlarda kan kolesterolünün %60-75'i dolaşımdaki kolesterolün ana kaynağı olan LDL ile ilişkilidir. Plazmada LDL'nin yarı ömrü 2-3 gündür. Arteriyel intimada bulunan LDL düzeyi plazmadakine eşit, fakat vücuttaki diğer bağ dokularına oranla on kat daha fazladır (34). Birçok epidemiyolojik çalışma, LDL kolesterol düzeylerini ve total kolesterol/HDL kolesterol ve LDL-kolesterol/HDL kolesterol oranını koroner vasküler hastalık açısından en önemli risk faktörü olarak bulunmuştur (35).

İnsan LDL'yi 1.019 ila 1.063 g/ml yoğunlukta 23-28 nm çapında ve 1,8-2,8 milyon kD ağırlığındadır. Ağırlığının yaklaşık dörtte biri protein, dörtte üçü lipiddir. LDL endotel, düz kas hücreleri, makrofajlar, aktive monositler, nötrofiller veya bilhassa demir ve bakır olmak üzere metal iyonları ile inkübasyonu sonucunda oksidatif stres altında modifiye edilir. Oksidatif LDL'ye (Ox-LDL) atfedilen biyolojik etkilerin çoğu aterosklerotik sürecin başlaması ve ilerlemesi ile ilgilidir. Hafif derecede modifiye (mm ox-LDL) subendotelde oluşmaktadır. Mm ox-LDL, endoteli adhezyon proteinleri eksprese etmeleri için uyarır; monosit kemotaktik protein (MCP-1) ve makrofaj koloni stimüle eden faktörün (M-CSF) salınmasını sağlar. Sonuç olarak monositler endotele bağlanır, subendotele göç eder ve burada M-CSF etkisi ile doku makrofajlarına dönüşür. Makrofajlarda mmLDL'yi daha ileri modifikasyona uğratar. Ox-LDL makrofajların üzerinde bulunan çöpçü reseptörlerince alınır ve köpük hücresi oluşumunda rol oynar (36). Ox LDL, damar duvarında birçok genin ekspresyonuna etki eder ve makrofajlardan interleukin-1 (IL-1) salınımına sebep olur. IL-1 hem düz kas proliferasyonunu indükler hem de endotelin lökositlere olan yapışkanlığını artırır. Ox-LDL doku faktörünü ve PAI-1 sentezini indükleyerek koagülasyon yoluna da tesir eder. Ox-LDL'nin ürünleri tümör nekroz faktörü (TNF) ve trombositten türeyen büyüme faktörü (TGF β) gibi indüklenebilen genlerin ekspresyonunu etkiler. Ox-LDL, endotel kaynaklı büyüme faktörü (EDGF) aracılı vazorelaksasyonu önler. Ox-LDL'nin diğer bir özelliği immunojenitesidir; malonildialdehit ile modifiye LDL antikor üretimine yol açabilmektedir. Aterosklerotik lezyonlarda rastlanan bu antikorlar normal damar duvarında bulunmamaktadırlar. Ayrıca insan plazmasında da bu antikorlara rastlanmıştır ve aterosklerozun ilerlemesi ile bağımsız

ilişkisi olduğu bulunmuştur (37). Ox-LDL, LDL'ye göre daha yüksek miktarda yağ asitleri, lizofosfatadil kolin, reaktif aldehidler, azalmış kolesterol içeriği, artmış oksisteroller, apo B fragmentasyonu ile karakterizedir. Modifiye-LDL plazma lesitin kolesterol açıl transfer (LCAT) aktivitesini baskılamakta ve HDL'nin antiaterojenik özelliğini yok etmektedir. Küçük yoğun LDL ile koroner hastalığı ilişkisinin şu sebeplerden ileri gelebildiği düşünülmektedir. Küçük yoğun LDL- artmış plazma trigliseridi ve azalmış HDL-kolesterol ilişkisi, LDL reseptörlerine azalmış ilgisi, küçük yoğun LDL'nin oksidasyona artmış yatkınlığı, küçük yoğun LDL'nin arteriyel duvar proteoglikanlarına artmış bağlanma kapasitesindedir (38).

2.1.3. Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein-HDL

HDL ile ilgili klasik bilgi en küçük, en yoğun (1,063–1,21 g/ml), protein: lipid oranı (1,1) en yüksek, agar elektroforezinde α mobilite gösteren ve ters kolesterol transportu yapabilme özelliğinde olan bir lipoproteindir. Apo A1, HDL'nin yapısal apolipoproteini ve lesitin kolesterol açıl transferazın (LCAT) da aktivatörüdür.

LCAT, kolesterol ester transfer protein (CETP), hepatik lipaz (HL) ve fosfolipid transfer proteini HDL metabolizmasında ve yeniden şekillenmesinde rol alan HDL ile ilişkili enzimlerdir (39). Paraoksonaz-1 (PON-1) ve trombosit aktive edici faktör (PAF) asetil hidrolaz HDL ile ilişkili diğer enzimlerdir (40). Epidemiyolojik çalışmalar HDL kolesterol ile koroner arter hastalığı arasında ters bir ilişki göstermiştir (41). Antiaterojenik HDL'nin eksikliğinin ateroskleroz gelişimine yol açabileceği daha önce yapılan araştırmada gösterilmiştir (42). HDL, koruyucu etkisini ters kolesterol transportu yanı sıra monositlerin endotel adezyonunu, LDL oksidasyonunu ve kompleman sistemini baskılayarak, prostoglandin sentezini uyararak ve prostasiklini stabilize ederek, vasküler düz kas hücresinde epidermal büyüme faktörü tarafından indüklenen DNA sentezini azaltarak da gösterebilmektedir (42).

Ters kolesterol transportu kavramı Glomset tarafından 35 yıl önce ortaya atılmıştır (43). Ters kolesterol transportu, kolesterolün periferik hücrelerden mobilize olarak vücuttan atılmak üzere HDL ile karaciğere taşınmasıdır. Hücrel kolesterolün en iyi alıcıları küçük pre- β fraksiyonunda göç eden ApoA1 içeren pre- β -LpA1, γ fraksiyonda göç eden ve apoprotein olarak sadece ApoE içeren γ -LpE ve apoprotein olarak AIV içeren

LpAIV partikülleridir. Gama LpE, apoA1'den eksik plazmada ters kolesterol transportunun %30-50'sinden sorumludur (44). Pre-β HDL hücrelerden serbest kolesterolü alır, LCAT'ın esterifiye ettiği kolesterol, kolesterol ester olarak lipoproteinin iç çekirdek kısmına atılması ile diskoidal olan partikül küresele dönüşür.

Elektroforezde α mobilitesi gösteren HDL₃ partikülü meydana gelir. HDL₃ serbest kolesterol almaya devam ederken, LCAT tarafından kolesterol esterifikasyonunu gerçekleştirilir ve daha büyük HDL₂ partikülü oluşur. HDL₂ partikülü daha da büyük olan HDL₁'e dönüşebilir. HDL₂, HL etkisi ile HDL₃'e geri dönüşebilmektedir. HDL₂ içindeki kolesterol esterleri, CETP ile apo B'den zengin VLDL, IDL ve artık lipoproteinlere taşınır, karşılığında bu lipoproteinlerdeki trigliserid, HDL'ye taşınır (45).

HDL düzeyleri % 50 kalıtsal olarak belirlenmekte ve birçok gen tarafından etkilenmektedir. HDL düzeyleri intravasküler lipid proteinleri ve lipolitik enzimlerin yanı sıra reseptörlerin etkisiyle belirlenir. Hepatik lipaz lipid metabolizmasında anahtar rol oynar. Dolaşımdaki lipoprotein ve özellikle trigliseridin ve fosfolipidlerin parçalanmasını sağlar. HL proaterojenik ve antiaterojenik özelliği böylece gösterir. Düşük HL aktivitesinin koroner arter hastalığı için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (46).

2.2. Hipotiroidizm

2.2.1. Epidemiyoloji

Hipotiroidizm toplumda en sık rastlanan patolojik hormon eksikliğidir. İngiltere'de yapılmış olan Whickham çalışmasında kadınlarda %7,5 erkeklerde ise %2,8 oranında yüksek tirotropin (TSH) düzeyleri saptanmıştır (47). Amerika Birleşik Devletleri'nde (A.B.D.) yapılan NHANES III araştırmasında ise %4,6 bireyde yüksek TSH değerleri saptanmıştır (48). Bu oranın %0,3'ü klinik hipotiroid, %4,3'ü ise subklinik hipotiroidi olgularından oluşmaktadır. 55 yaş üstünde bayan hastalarda subklinik hipotiroidi riski % 10,8 iken(49), 65 yaş ve daha yaşlı bireyler dikkate alındığında klinik hipotiroidi oranı %1,7'ye subklinik hipotiroidi oranı da %13,7'ye, 75 yaş üstünde subklinik hipotiroidi %17,4 olarak ortaya çıkmaktadır (48).

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 (50). 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 (51). Hipertiroidi, nodüler guatr veya malignite nedeniyle uygulanan cerrahi ve radyoaktif iyot tedavileri sonrasında gelişen hipotiroidiler etiolojide ikinci sırayı alır (2). Amiodaron ve lityum hipotiroidizme neden olan ilaçların en sık kullanılanlarıdır (1). Subakut tiroidit ve lenfositik tiroidit geçici hipotiroidiye sebep olabilir.

2.2.2. Klinik Bulgular

Hipotiroidi bulgu ve belirtileri, tiroid hormon (TH) eksikliğinin gelişme hızına ve şiddetine ve ortaya çıktığı yaşa göre değişir. Genellikle TH eksikliği yavaş geliştiğinden hipotiroidi sinsi ve yavaş bir başlangıç gösterir. İlk değişiklikler pek belirgin değildir. Yorgunluk, soğuk intoleransı, kabızlık gibi non spesifikler ve iyi tolere edilir. Buna mukabil bu semptomların farkına varılmadığı zamanda hipotiroidi ilerler ve değişik organ ve sistemlerde eksiklik veya etkisizlik derecesine göre değişik bulgu ve belirtilerle seyrederek. 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 de karşımıza çıkabilmektedir (1). Subklinik hipotiroidizm sıklıkla asemptomatiktir. Hastaların %30'unda tiroid hormon eksikliğine bağlanabilecek semptomların bulunduğu bildirilmektedir (2).

2.2.3. Laboratuvar Bulguları

Santral hipotiroidi düşünülen vakalar dışındaki birçok klinik durumda ve tarama amacıyla ilk yapılması önerilen test serum tirotropin (TSH) ölçümüdür (51). 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 (1, 48). Primer hipotiroidizm tanısını koymada serum tirotropin en önemli parametre olmasına rağmen, sekonder ve tersiyer hipotiroidismden ayırmak için serbest T4 ölçülmesi

gerekmektedir(52). Serbest T4 düşükken TSH hafif yüksekse (5-15m U/L) santral hipotiroidi düşünölmelidir(52). TSH düzeyi yüksek saptanan hastalarda test serbest hormon düzeyleri ile birlikte tekrarlanmalıdır (52, 53). Primer klinik hipotiroidi tanısı için serum TSH düzeyinin normalden yüksek olduğu durumda serbest T₄ (FT₄) düzeylerinin düşük olası yeterlidir. TSH düzeyi yüksek olmasına rağmen FT₄ düzeyi normal olan olgular ise subklinik hipotiroidi tanısı alırlar (1).

Serum TPOAb ve TgAb konsantrasyonu yaş ile artmaktadır. Bayanlarda tiroid otoantikörlerinin pozitif olma ihtimali erkeklere göre daha yüksektir. Tiroid otoantikörlerinin özellikle serum TPOAb pozitif olması hastalığın progresyon içerisinde olduğunu göstermektedir (48). 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 (54). Normokrom normositer anemi, hiponatremi, hiperprolaktinemi, hipoglisemi, hiperhomosisteinemi görölebilmektedir (52).

2.3. Subklinik Hipotiroidinin Klinik Önemi

2.3.1. Progresyon ve Önemi

Subklinik hipotiroidinin (SH) klinik hipotiroidiye progresyonu yönünde güçlü kanıtlar vardır. TSH düzeyi, yaş, otoantikör pozitifliği ve kadın cinsiyet ek risk faktörleridir (53). 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. Subklinik hipotiroidinin hipotiroidiye ilerlemesi ortalama yılda % 5 düzeyindedir (55). Aynı yaşta oto antikörleri negatif ve TSH düzeyi normal bir kadında 20 yılda klinik hipotiroidi gelişme riski yalnızca % 4'tür (53).

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 (55). 42 SH hastanın katıldığı çalışmada levotiroksin tedavisi öncesi bağımsız risk faktörlerinden olan hs-CRP, Lp(a), homosistein düzeyleri çalışılmış ve TSH düzeyi 10 mU/L'nin üstünde kardiyovasküler risk faktörlerinde azalma tespit edilmiştir. TSH'ın 5-10 mU/L arasında olduğu olgularda tedavi

ile bir düzelme tespit edilmemiştir (56, 57). Otoantikör pozitifliği tedavi stratejisini etkileyebilmekte, semptom varlığında ise TSH'ın ne denli yüksek olduğu düşünülmesizin tedavi gündeme gelmektedir. 50 yaş üstünde, yüksek serum LDL-C, myokard kontraktilite kusuru olan, depresyon, infertilite veya menstrüasyon düzensizliği olan hastaların tedavi edilmesi gerekmektedir (55). Asemptomatik ve hafif düzeyde yetmezliği bulunan olguların tedavisi ise tartışmalı görünmektedir (58). Bu arada gebelik gibi mutlaka tedavi verilmesi önerilen özel klinik durumlar da dikkate alınmalıdır (1).

2.4. Hipotiroidizm 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 sürmüştür (59).

2.4.1. Vaka Kontrollü ve Kohort Çalışmalar

İlk yapılan vaka kontrollü çalışmalar olan otopsi çalışmalarında hipotiroidinin ateroskleroz ile ilişkisi yönünde güçlü kanıtlar elde edilmiştir. Son 30 yılda ise yaşayan hastalarda yapılan vaka kontrollü ve kohort çalışmalar ile bu hipotez araştırılmaktadır ve özellikle subklinik vakalar popülasyonda çok yaygın olması nedeniyle özel bir ilgi alanı oluşturmuştur (59).

Whickham incelemesi İngiliz popülasyonunu hedef alan bu konuda yapılmış ilk büyük ölçekli çalışmadır. Bu çalışmada 132 subklinik hipotiroidi olgusu analiz edilmiş ve 20 yıllık izlemde iskemik kalp hastalığı gelişimi ya da mortalite yönünden bir fark bulunamamıştır. İncelemedeki tek bulgu alt grup analizlerinde bayanlarda saptanan minör elektrokardiyografi (EKG) değişiklikleri olmuştur (4).

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, total kolesterol, 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 otoantikör pozitifliği bulunan kadınlar ile ötiroid ve otoantikörleri negatif olan kadınlar karşılaştırıldığında istatistiksel fark saptanmamıştır. Bu bulgu artmış ateroskleroz riskinin immun disfonksiyon yerine rölatif T₄ eksikliği ile ilişkili olduğunu desteklemektedir. Serolojik otoimmün tiroidit kanıtları altta yatan hipotiroidinin uzun süreli olduğunun bir kanıtı olarak değerlendirilebilir. Bu nedenle otoimmün antikör 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 myokard infarktüsü riskinin arttığı gözlemlendi (5).

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 Cardiovascular Health Study 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 (59, 60).

Büyük çaplı bu kohort çalışmalar sonucunda subklinik hipotiroidili olgularda tartışmalı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Rotterdam çalışmasında aterosklerotik hastalık riskinin subklinik hipotiroidili hastalarda daha yüksek olduğu gösterilmesine rağmen, whickham ve Cardiovascular Health Study benzer bulgular elde edilmemiştir.

2.4.2. Hipotiroidi ve Bilinen Risk Faktörleri

2.4.2.1. Tiroid Hormon ve Hiperlipidemi

Tiroid hormonlarının en duyarlı hedef sistemi plazma lipoproteinleridir. Lipoprotein metabolizmasında oluşan değişiklikler, tiroid hormonlarının biyolojik etkilerinin önemli bir göstergesidir.

Klinik hipotiroidili hastalarda artmış düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol ve apolipoprotein B düzeyleri iyi dökümanite edilmiştir (59). Hiperkolesterolemik hastalarda TSH yüksekliği % 12–13 arasında görülürken, normal populasyonda bu oran %2,2'dir (61). Klinik hipotiroidili olguların % 95'inde kolesterol düzeylerinde artma tespit edilmiştir (55). İzole trigliserid düzeylerinde artma görülmesi % 5 iken trigliserid ve kolesterol düzeylerinde beraber artış % 40- 70 oranında görülmektedir (55). Bu hastalarda saptanan lipid profilindeki değişiklik öncelikle LDL reseptör düzeylerinde ve katabolizmasında azalmaya bağlanmaktadır (55). Triiyodotironin fizyolojik konsantrasyonlarda in vitro insan fibroblast kültürlerinde, LDL bağlanmasını ve yıkımını artırır. Tiroksin aynı zamanda kolesterolün karaciğerden ekspresyonunu ve safra asitlerine dönüşümünü artırır.

Primer hipotiroidide TSH değerleri 40 mU/L' yi aştığı zaman kolesterol değerlerinin % 150 oranında arttığı bilinmektedir. Kolesterol değerlerinde tespit edilen bu yükselme daha çok LDL kolesterol artışı ile birlikte (62, 63).

Hipotiroidideki hiperlipoproteinemi ateroskleroz için önemli bir risk faktörüdür ve ötiroid durumun sağlanması ile geriye döner. Primer hipotiroidisi ve kolesterol yüksekliği olan hastalarda tiroksin yerine koyma tedavisi ile TSH kontrol altına alındığı zaman, kolesterol değerleri normal sınırlara düşer (64). Hipotiroidide, hiperkolesteroleminin nedeni dolaşımdan LDL partiküllerinin temizlenmesindeki bozukluktur. Hipotiroidi tedavisinin öncesinde ve sonrasında LDL infüzyonu ile yapılan çalışmalarda, reseptöre bağlı yıkım yollarında tedavi ile geriye dönebilen bozukluğun olduğu gösterilmiştir (65). LDL reseptöre bağlı yıkındaki azalmanın nedeni LDL reseptör gen ekspresyonunun azalmasıdır (66). Deneysel çalışmalarda, tiroid hormonlarının karaciğerden safra asit ekskresyonunda hızlı bir artışa neden oldukları gösterilmiştir. Hipotiroidili bireylerde, kolesterol sentezi ve bilier sterol ekskresyonunun azalabileceği gösterilmiştir ve bununda kolesterol düzeylerinin arttırabileceği düşünülmektedir (67).

Subklinik vakalarda ise etkilenme çok daha minimal olduğu için bu ilişkiyi ve tedavi yararını gösterebilmek için çok geniş katılımlı çalışmalar gerekmektedir. Avustralyada 1055 subklinik hipotiroidili hastada basal serum kolesterol konsantrasyonunun ötiroid olan 4856 normal kontrol grubuna göre fark saptanmamıştır (68). Ladenson ve ark 3410 hastanın kabul edildiği çalışmada TSH düzeyinin 10 mU/L üstündeki değerlerde

LDL kolesterol düzeylerinin kontrol grubuna göre artmış olarak bulundu ancak ateroskleroz gelişimine etkisi olmadığı saptanmıştır (69). Buna karşın TSH değerleri 5.1 ile 10 mU/L arasında olan kadınlarda, TSH değerleri 1.1 ile 5.0 mU/L arasında olanlara göre kolesterol daha yüksek olarak bulunmuştur (62). Buna karşın TSH düzeyi 10 mU/L'nin altında ise T4 replasman tedavisinin lipid düzeyleri üzerine etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (70).

Küçük çaplı araştırmaların toplandığı bir metaanalizde subklinik hipotiroidide kolesterol düzeylerinde yükseklik tespit edilmiştir (7). Bu metaanalize genel olarak bakıldığında başlangıçta yüksek olan 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 edilmiştir (7). T4 replasman tedavisinin lipid düzeyleri üzerine yararlı etkilerinin karşılaştırıldığı 69 subklinik hipotiroidili kadın hastanın katıldığı bir başka çalışmada da üç gruba ayrılmışlardır. Birinci grup basal TSH < 6 m U / L ve ikinci grup TSH düzeyi 6 ile 12 m U / L ve grup üçte ise TSH düzeyi > 12 m U / L olarak belirlenmiştir. Grup 1 ve 2 kontrol vakalarıyla karşılaştırıldığında daha yüksek LDL düzeylerine sahipken üçüncü grupta kontrol vakalarıyla karşılaştırıldığında ortalama LDL kolesterol düzeyinin % 18 artmış olarak bulunmuştur (71). Bu çalışma TSH düzeyinin > 12 m U / L'nin üstünde olan vakalarda mutlak tedavi edilmesi gerektiğini vurgulamıştır (71).

Literatürde hipotiroidinin dolaşımdaki lipoproteinlerde kantitatif değişimlerin yanı sıra kalitatif değişikliklere de neden olduğunu ve böylece aterojenitelerini arttırdığını gösteren çalışmalar vardır (71). Hipotiroidili hastalarda LDL'nin oksidasyona daha yatkın olduğu ve ötiroidi sağlandıktan sonra bu durumun ortadan kalktığı gösterilmiştir (72, 73).

Lipoprotein (a) glikoprotein yapısında apolipoprotein (a) içerir ve bu plasminojen ile yapısal olarak benzerdir. Lp (a) plasminojen reseptörüne yapışır ve plasminojen aktivasyonu artmakta ve PAI-1 sentezi artmaktadır(74). Lp (a) düzeyindeki bu artış,

trombüs gelişimine yatkınlık sağlayıp ateroskleroz gelişiminde rol oynamaktadır (74) kovalent bağlanması sonucu oluşan ve daha aterojenik bir LDL varyantı olan lipoprotein (a) düzeyleri hipotiroidi hastalarında ötiroid kontrollere göre daha yüksek saptanmıştır (75-77). Bazı çalışmalarda bu yüksek düzeyler T₄ tedavisi ile % 10- 55 oranında lipoprotein (a) düzeyinde gerilerken (76), bazı çalışmalarda bu ilişki gösterilememiştir (78). Subklinik hipotiroidili hastalarda ise tedavi ile lipoprotein (a) düzeylerinde gerileme yalnız bir çalışmada gözlenmiş olup (77), diğer çalışmalar ile bu veri desteklenmemektedir (79, 80).

Subklinik hipotiroidili olgularda HDL kolesterol düzeylerinde azalma tespit edilebilmektedir. Althaus (81) ve ark yaptığı çalışmada yaş, sex ve BMI kontrol grubu ile uygun 52 subklinik hipotiroidi ve 18 klinik hipotiroidili olguda HDL düzeylerinde azalma tespit edilmiştir. Bu çalışmanın yanı sıra Caron (82) ve ark yaptığı çalışmada subklinik hipotiroidili olgularda HDL düzeylerinde kontrol grubuna göre düşüklük tespit edilmiştir. Caron ve ark T₄ tedavisi ile TSH düzeyleri normale döndükten sonra HDL kolesterol düzeyinde anlamlı bir artış tespit etmişlerdir. Buna rağmen Meier C ve ark 66 subklinik hipotiroidili olguda yaptığı çalışmada T₄ tedavisinin HDL düzeylerine etkisi olmadığını göstermişlerdir (79). Hipotiroidide tiroksin tedavisinden sonra, HDL kolesterol düzeylerinde hafif derecede azalma olduğu (83) veya değişmediği (64) çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.

Hipotiroidili olgularda lipid metabolizme olan etkisi bu bulgularla sınırlı değildir, şilomikron artıklarında artma (84), kolesterol transfer proteinlerinde azalma (85), ters kolesterol taşınmasında, hepatik lipaz aktivitesinde ve lipoprotein lipaz aktivitelerinde azalma olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (86).

2.4.2.2. Diyastolik Hipertansiyon:

Bir diğer kardiyovasküler risk faktörü diyastolik hipertansiyon hipotiroidili bireylerde daha sıktır. Saito ve arkadaşları 169 overt hipotiroidili kadında hipertansiyon prevalansı ötiroid kontrol grubuna göre yaklaşık 3 kat daha fazla oranda (14,8% vs. 5,5%) bulmuşlardır (8). 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 saptanmıştır (85). Subklinik hipotiroidili olgularda diastolik disfonksiyon daha az çalışma ile

gösterilmiştir. Luboshitzky ve arkadaşlarının çalışmasında 57 subklinik hipotiroidili kadın 34 ötiroid kontrol ile karşılaştırılmış ve diastolik kan basıncını anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (87). Hipotiroidili olgularda artmış sistolik ve diastolik hipertansiyon sebeplerinden biri artmış periferik vasküler resistans (88) ve arteryel sertleşmedir (89). Artmış vazokonstriksiyonun bir başka sebebide dolaşımda bulunan noradrenalin düzeylerinin artması ve iskelet kasındaki beta adrenerjik reseptöre duyarlı vazodilatasyonun azalmasıdır (8).

2.4.2.3. Sigara Kullanımı

Literatürde sigaranın hipotiroidi ile sinerjistik etkileri bildirilmiştir (59). Müller ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sigara içen subklinik hipotiroidili olgularda sigara içmeyen subklinik hipotiroidili olgulara göre daha yüksek TSH düzeylerine sahiptilerdi ($21,3 \pm 16,6$ vs $12,7 \pm 7,2$ mU/L). Aynı TSH düzeylerine sahip 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 görülmüştür (9). Sigara kullanımı tiroid hormon sekresyonunu ve tiroid hormon aktivasyonunu azaltmaktadır.

2.4.2.4. Kardiyak Performans Üzerine Etkisi

Kardiyovasküler anormaller subklinik hipotiroidide görülebilmektedir. Dinleme anında tüm hastaların kalp hızı ve kalp fonksiyonu normal olmasına rağmen preejeksiyon periodu, Q dalga interval süresinin uzamış olduğu tespit edilmiştir. Levotiroksin tedavisi altında olan subklinik hipotiroidili olgularda göre sol ventrikülün ejeksiyonundan önceki preejeksiyon zamanda uzama tespit edilmiştir (90). Levotiroksin tedavisi ile ötiroidizm sağlanan olgularda eksersiz esnasında sistolik fonksiyonların düzeldiği kanıtlanmıştır (91). 18 subklinik hipotiroidi hastanın radyonükleid ventrikülografi izleminde levotiroksin tedavisi ile ötiroid duruma gelen hastaların maksimal eksersiz esnasında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun anlamlı derecede iyileştiği tespit edildi (91).

2.4.3. Hipotiroidi ve Yeni Kardiyovasküler Risk Faktörleri

Son yıllarda aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar için yeni risk faktörleri tanımlanmaktadır. Bunlar homosisteinemi, yüksek C-reaktif protein düzeyleri, koagülasyon anormallikleri, endotel disfonksiyonu ve insülin rezistansı olarak sıralanabilir (92).

2.4.3.1. Homosistein

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda hipotiroidili hastalarda yüksek kan homosistein düzeyleri gösterilmiştir (92). Sebep olarak çoğu zaman bozulmuş renal homosistein klirensi gösterilse de bazı yazarlar tiroid hormonunun folat mekanizmasındaki enzimler üzerindeki etkilerini neden göstermektedir (10, 92, 93). Yine bazı yayınlar bu yüksek düzeylerin T₄ tedavisi ile gerilediğini göstermektedir (94-97). T₄ tedavisi homosistein düzeyleri 2–5 µmol/liter arasında düşmenin kardiyovasküler risk azaldığı gösterilmiştir (92). Buna karşın literatürde subklinik hipotiroidinin hiperhomosisteinemi ile ilişkili olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (87, 98).

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 gözlenmemiştir (92).

2.4.3.2. 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 etmişlerdir (92). CRP bilindiği gibi akut ve kronik hastalıklarda yüksek düzeylerde saptanan bir akut faz proteindir ve son dönemdeki çalışmalarda ateroskleroz ile ilişkisi ortaya konulmuştur (59, 92). Bu çalışmada 63 klinik hipotiroidi, 63 subklinik hipotiroidi ve 40 kontrol vakanın alındığı çalışmada subklinik hipotiroidili hastalarda CRP düzeyleri yüksek olmakla birlikte replasman tedavisi sonrasında belirgin bir düzelme edilememiştir (92).

Hs-CRP subklinik hipotiroidide koroner arter hastalığı gelişimi, açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu tartışmalı bir konudur ve tam bir fikir birliği yoktur. Tuzcu ve ark çalışmasında 77 subklinik hipotiroidili olguda hs-CRP düzeylerinin kontrol grubuna göre artmış olarak tespit edilmiştir. Ancak çalışmada levotiroksin tedavisi ile ötiroidizm sağlanmadığından, CRP düzeyleri replasman tedavisi sonrası değerlendirilmemiştir (99). Özcan ve ark subklinik hipotiroidili olgularda hs-CRP düzeylerini yüksek olarak tespit etmiş ve levotiroksin tedavisi sonrası belirgin bir düzelme tespit etmişlerdir (100). Buna karşın subklinik hipotiroidili olgularda hs-CRP değerlerinde anlamlı bir değişiklik tespit edilmemiş olan çalışmalarda mevcuttur(101-103). Hueston ve ark (101) NHANES çalışmasına alınan hastaları incelemiş ve ötiroid normal popülasyona karşılaştırıldığında hs-CRP değerlerinde anlamlı bir değişiklik tespit edilmemiştir. Çalışmanın sonunda, bu incelenen hastaların TSH düzeyinin 10'nun altında olması buna katkısı olabileceği düşünülmüştür.

2.4.3.3. Koagülasyon Sistemi

Hipotiroidili olgularda trombosit adezyonunda artma (104) ve azalma (105) tespit edilmiştir. Hipotiroidinin düzeyinin koagülasyon sistemine etkisi farklıdır. İlimli TSH yüksekliğinde (TSH: 10–50 m U/litre) ve ciddi hipotiroidide (TSH > 50 m U/litre) ötiroid durumla karşılaştırıldığında, ilimli hipotiroidili olgularda fibrinolitik aktivitenin (d-dimer seviyesinde azalma, α_2 –antiplasmin aktivitenin artması, plasminogen aktivatör inhibitöründe artma) azaldığı gösterilmiştir. Ciddi hipotiroidili olgularda ise α_2 –antiplasmin aktivitenin azaldığı ve plasminogen aktivatör inhibitöründe azalma tespit edilmiştir (106). Bu sonuçlar ilimli hipotiroidide myokard infarktüs riski artmışken, ciddi hipotiroidide kanama riskinin arttığı gösterilmiştir.

2.4.3.4. İnsülin Direnci

Literatürde diyabetik olmayan bireylerde de insülin direnci ve metabolik sendromun kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olduğunu gösteren veriler mevcuttur (107). 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 gösterilmiştir (108).

2.4.3.5. Endotel Disfonksiyonu

Ateroskleroz gelişiminin erken göstergelerinden biridir. Subklinik hipotiroidili olgularda flow-mediated endotele bağlı vazodilatasyonda bozukluk olduğu gösterilmiştir (109). Hiperkolesterolemi oksidatif strese neden olup NO (nitrik oksit) aktivitesini azaltarak paradoksal vasokonstriksiyon meydana gelebilmektedir (110). 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 sürmektedirler (111).

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 yanıt incelemişlerdir. Ayrıca sodyum nitroprussid uygulamasına yanıt ve minimal ön kol vasküler resistansları değerlendirilmiştir. Sonuçta elde edilen bulgular subklinik hipotiroidili hastalarda NO ile ilişkili olarak endotelyal disfonksiyonun oluştuğunu, bu bozukluğun serum lipid düzeylerinden bağımsız olduğunu ve T₄ tedavisi ile endotelyal disfonksiyon parametrelerinin düzeldiğini ortaya koymuştur (112).

2.4.3.6. Oksidatif Stres

Hipotiroidili olgularda, okside LDL düzeylerinde artış meydana gelerek ateroskleroz gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. In vitro modelde T₄ ün LDL'nin oksidasyonunu önlediği gösterilmiştir (113, 114). Apolipoprotein B-100 T₄'e bağlanır ki bu da hipotiroidizmde LDL oksidasyonuna neden olabilmektedir (115). 32 hipotiroidi hastanın yer aldığı çalışmada LDL oksidasyonun levotiroksin tedavisi sonrası

ötiroid duruma göre artmış olduğu gösterilmiştir (116). Bunun nedeni olarak T4'ün antioksidan özelliğe sahip olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. T4 oksidasyon zamanında denilen 'Lag periodunda' uzama meydana getirerek LDL'nin oksidasyonu önlenmesine katkıda bulunur (116).

Hipotiroidili 10 olguda okside LDL düzeylerinde bir artış olduğu ve üç aylık levotiroksin tedavi sonrası okside LDL azalma olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada T4 antioksidan özelliğe sahip olduğu ve bu hipotiroidide azaldığı için antioksidan özeliğin azaldığı ve böylece oksidasyona duyarlı hale geldikleri gösterilmiştir. Levotiroksin tedavi sonrası ötiroidismde lag time uzama olduğu ortaya çıkmıştır (72).

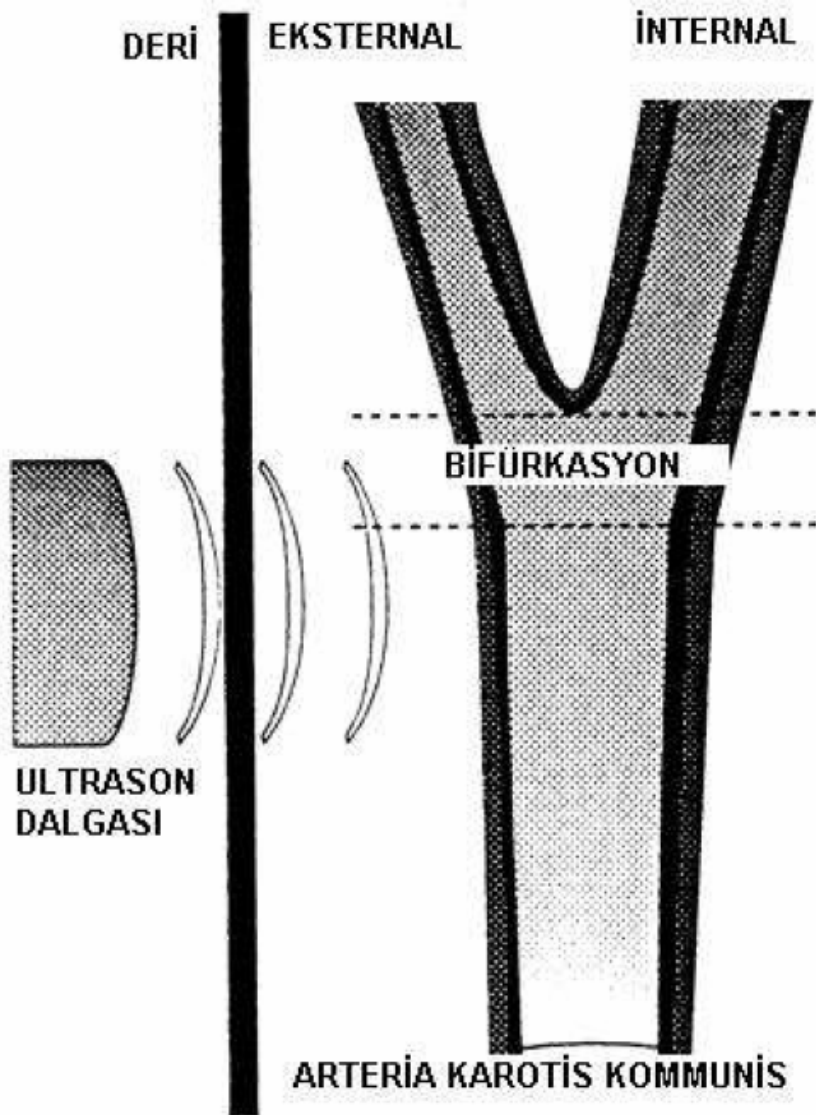
2.5. Doppler Ultrasonografi (Doppler USG)

Kardiyovasküler hastalığın ilk bulguları genellikle ateroskleroz ilerlediğinde ortaya çıkar. Yalnız arteriyel duvar değişiklikleri klinik olarak sessiz uzun bir dönemde gelişir ve yaygın intimal kalınlaşma ile başlar. Bu erken dönem değişiklikler, iki boyutlu B-Mode ultrasonografi ile değerlendirilebilir. Bu teknik, aterosklerotik değişikliğe ait bulgular hakkında klasik kontrast anjiografinin veya manyetik rezosans görüntülemenin vermediği bulguları sağlar (117). B-Mode ultrasonografi, noninvazif olması ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle bireylerin aterosklerotik durumun incelemesi açısından etkin bir yöntem olarak ortaya çıkmaktadır. B-Mode ultrasonografi ile damar duvarının çeşitli katmaları, vücudun değişik bölgelerinde görüntülenebilir. İntima ve medianın toplam kalınlığının ölçümü (İMK) en sık kullanılan yöntemdir. Karotis arterleri yüzeysel yerleşimleri, görüntülenmelerinin kolay olması, büyüklükleri ve hareketsiz olmaları nedeniyle en sık kullanılan damarlardır (104).

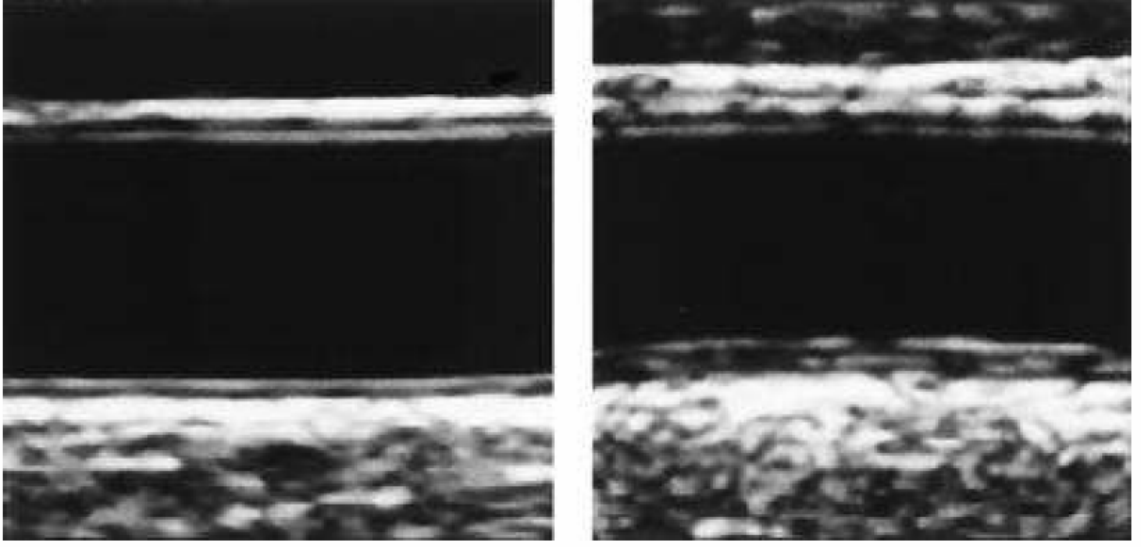
Karotis arterlerin 2 boyutlu görüntülenmesinde, damarın ön duvarı (transdusere yakın olan), lümen ve posterior duvar (transduserden uzak olan duvar) ayırt edilebilir. Her iki duvarda sırası ile ekojenitesi yüksek, ekojenitesi zayıf ve ekojenitesi yüksek katmanlar ayırt edilebilir. Ekojenitesi yüksek bölgenin üst sınırı (öncül sınır), eko veren anatomik geçiş gölgesine denk gelmektedir ve "gain" ayarı bağımlı değildir (118). Ekojenitesi yüksek bölgenin alt sınırı (uzak sınır) ultrasonografi sisteminin "gain" ayarlarına bağlıdır ve herhangi bir anatomik bölgeyi temsil etmez. İMK'nın ölçülmesinde, ekojenitesi yüksek bölgelerin öncül sınırlarının ölçülmesi tavsiye edilmektedir. Bu ölçüm yöntemine "öncül

sınır yöntemi ” denmektedir. Arka duvarda ise lümen ile intima geçişi, ilk ekojen bölgenin öncül sınırına denk gelmektedir.

Bu duvarda ikinci ekojen bölgenin öncül sınırı ise media adventisya sınırına uymaktadır. Arka duvarda İMK'nın ölçülmesinde sonografi ile histoloji arasında uyum mevcuttur (119). Öncül sınır yöntemi ile yapılan ölçümlerde yakın (ön) duvar yapısı histopatolojiye göre daha az ölçülmektedir (119). Adventisya, mediaya göre daha ekojeniktir ve yakın (ön) duvarda adventisya media sınırından potansiyel ekolar, adventisyanın alt tabakarındaki yüksek ekojeniteler nedeniyle kaybolmaktadır. (Şekil 1, 2)



Şekil 1: Karotis İntima Media Kalınlığının ölçümünün şematik görüntüsü



Şekil 2: Solda normal intima-media kalınlığı olan karotis arter; sağda ise intima mediakalınlığı artmış karotis arter

2.5.1. Ateroskleroz ve Karotis İntima Media Arasındaki İlişki

Toplumda KİMK'nın ortalama değerleri 0,4–1,0 mm arasında değişmektedir ve senelik 0,01–0,03 mm'lik artma olmaktadır (120, 121). Artmış karotis arter İMK birçok kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkilidir (yaş, diabetes mellitus, total kolesterol, sigara, kan basıncı) (29). Ayrıca karotis arter İMK, angina pektoris, miyokard enfarktüsü, aort anevrizmaları ve periferik arter hastalığı prevelansları ile yakından alakalıdır (119). Bu yakın ilişikiden dolayı karotis arter İMK atherosklerotik hastalığın orta ölçekli prognozunda sıkça kullanılmaya başlanmıştır.

Ateroskleroz'un sistemik tutulumu göz önüne alındığında, aynı ilişkinin koroner arter aterosklerozu ile olması beklenmektedir. Bu konu ile ilgili yapılan ilk çalışmalar prospektif veya kesitsel olarak yapılmış ve karotis arter İMK kalınlığı ile koroner kalp hastalığı bağlı morbidite ve mortalite araştırılmıştır . Bu çalışmalarda, koroner arter hastalığının varlığı ile yokluğunun İMK ile arasındaki ilişki araştırılmış ve bazılarında istatistik olarak anlamlı ilişki bulunmuştur.

2.5.2. İnflamatuar Göstergeler ve Karotis İntima Media Arasındaki İlişki

İnflamatuar değişikliklerin karotis intima media üzerine etkisi değerlendirildiği çalışmada, kardiyovasküler risk faktörlerinden biri olan artmış CRP düzeylerinin carotis

intima media kalınlığında artma meydana getirdiği tespit eden araştırmalar olduğu gibi (122), son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda da byyle bir ilişkinin olmadığı gösterilmiştir (123, 124).

2.5.3. Hipotiroidi ile Karotis Intima Media Kalınlığı Arasındaki İlişki

35 hipotiroidi ve 35 kontrol vakası çalışmaya alınmış ve hipotiroidili olgularda KİMK artmış olarak tespit edilmiştir. Hipotiroidili olgular levotiroksin tedavisi sonrası 35 hastanın 34'ünde İMK azalma tespit edilmiş ve kontrol vakalarına benzer bulunmuştur (125). Subklinik hipotiroidili tedavi öncesi ve sonrası İMK çalışılmıştır. 45 subklinik hipotiroidili olguda ötiroid kontrole göre İMK artmış olarak tespit edilmiştir. Subklinik hipotiroidili olgularda birinci grup 35–55 yaş, ikinci grup ise 35 yaş altı olarak tespit edilmiş ve her iki grupta da aynı yaştaki kontrol gruplarına göre İMK artış tespit edilmiştir. 6 aylık sabit ötiroidizm sonrası subklinik duruma göre İMK % 10 oranında azalma bulunmasına rağmen, hala kontrol grubuna göre İMK artma tespit edilmiştir. Bunun nedeni olarak subklinik hipotiroidili olgularda otoimmunitenin ve inflamasyonun devam etmesi gösterilmiştir (126).

2.6. Paraoksonaz

2.6.1. PON-1'un İsimleri

Biyokimya ve Moleküler Biyolojinin Uluslararası Nomenklatur Komitesi' nin [(IUBMB); Nomenclature Committee of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology (NC-IUBMB)] enzim isimlendirmesinde paraoksonaz iki numaraya (EC 3.1.1.2 ve EC 3.1.8.1.) sahiptir. 1990'lı yıllardan sonra, paraoksonazın arilesterazdan farklı olarak yalnız fenolik esterleri değil, fosforik ve fosfinik asit esterlerini de hidroliz ettiği anlaşılmış ve EC 3.1.8.1 ile tanımlanmıştır. Bu numaralandırmaya göre;

EC3 Hidrolazları,

EC 3.1. Ester bağları üzerine etki eden hidrolazları,

EC 3.1.1. Karboksilik ester hidrolazları,

EC 3.1.1.2 Arilesterazı,

EC 3.1.8. Fosforik triester hidrolazları,

EC 3.1.8.1 Arildialkilfosfatazı göstermektedir.

PON-1'in diğer isimleri; organofosfat hidrolaz; paraoksonaz; A-esteraz; organofosfat esteraz; esteraz B1; esteraz E4; paraokson esteraz; pirimifosmetilokson esteraz; OPA anhidraz; organofosforöz hidrolaz; fosfotriesteraz; paraokson hidrolaz; OF; organofosforöz asit anhidrazdır.

2.6.2. Paraoksonaz Gen Ailesi:

İnsanlarda ve farelerde aynı kromozom üzerinde, birbirine komşu üç ayrı PON-1 geni (PON-1, PON-2, PON-3) bulunmaktadır. Farelerde altıncı kromozom üzerine yerleşen PON-1 genlerinin, insanlarda yedinci kromozomun uzun kolunda, q 22.1 ile q 21.3 bölgesi arasında yerleştirdiği bulunmuştur (127). PON-1'de 106. kodonda (lizin) bulunurken, PON-2 ve PON-3'te lizin bulunmamaktadır. Üç PON-1 proteinin aminoasit dizileri arasında yaklaşık % 53 oranında homoloji bulunmaktadır ve dokulardaki ekspresyonları ile dağılımları birbirinden farklılık gösterir. PON-1 ve PON-3'ün karaciğer ve plazmada bulunmasına karşılık, PON-2'nin karaciğer, böbrek, kalp, beyin, testis dokularında özellikle endotel tabakısında bulunduğu ve aortik düz kas hücrelerinde de yer aldığı immunohistokimyasal yöntemle gösterilmiştir (127).

Paraoksonaz, Aldridge sınıflama sistemine göre A grubu arildialkilfosfataz sınıfı ester hidrolaz enzimidir. Önceleri organofosfat bileşiklerini hidroliz etme özelliği nedeni ile toksikoloji alanında çalışılmış, son yıllarda ise antioksidan etkileri nedeni ile koroner arter hastalığı riskinden korunulabileceği düşünülerek güncellik kazanmıştır.

2.6.3. Yapı ve Etki

İnsan serum paraoksonaz enzimi; karaciğerde sentezlenen, arildialkilfosfataz olarak da adlandırılan Ca bağımlı, HDL ile ilişkili ve 43- 45 kDa moleköl ağırlıklı bir ester hidrolazdır (25, 128). Kalsiyum, enzimin hem aktivitesi hem de stabilitesi için gerekmektedir ve katalitik mekanizmada da rol oynamaktadır. Aktif bölgeden dietilfosfatın uzaklaştırılması bu bölgenin uygun konformasyonel yapı kazanmasını sağlar (25). Paraoksonazın yapısında bulunan N-terminal hidrofobik sinyal peptidi, HDL ile etkileşim için gerekmektedir. Paraoksonaz enzimi N-terminal hidrofobik sinyal peptidi aracılığı ile fosfolipidlere ve lipoproteinlere bağlanır (129). Paraoksonaz enzimi 354 aminoasit içeren glikoprotein yapılı bir enzimdir. Organofosfat bileşiklerinden parationun (parathion) aktif

katabolik metaboliti olan paraokson (o,o-dietil-o-p-nitrofenil fosfat), enzime adını verdiği gibi, aktivite tayininde de en çok kullanılan substratlardan birisidir. PON-1'in hidrolitik aktivitesi açığa çıkan p-nitrofenol veya fenolün konsantrasyonu üzerinden, PON-1 aktivitesi spektrofotometrik olarak tayin edilebilmektedir. Ayrıca aromatik karboksilik asit esterlerinden fenil asetat, enzimin arilesteraz aktivitesinin tayininde sıklıkla kullanılmaktadır. EDTA varlığında, plazma ve karaciğer dokusu PON-1 aktivitesinin inhibe olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle aktivite tayini heparinli plazmada ve tercihan serumda yapılmaktadır (130). Paraoksonaz gen ailesinin PON-1, PON-2 ve PON-3 olmak üzere üç üyesi vardır. PON-2 ve PON-3'ün 105. pozisyonda lizin rezidüsü bulunmadığından paraoksonu hidroliz edemedikleri öne sürülmüştür. Ayrıca PON-2 ve PON-3 plazmada bulunmamaktadır (25).

PON-2, hücre içi hidroperoksitlerin üretimini azaltarak ve hücre aracılı LDL oksidasyonu önleyerek antiaterojenik fonksiyon göstermektedir. PON-2, PON-1'den sonra tanımlanmış ve daha az çalışılmış olmasına rağmen, endotel ve vasküler duvar hücrelerinde ekspresyonu ve bu hücrelerde antioksidan aktivite göstermesi nedeniyle büyük ilgi odağı olmuştur (131). PON-2, 311. pozisyonunda sistein yerine serin geçmesi (C311S) ve 148.pozisyonda alanin yerine glisin geçmesi (A148G) şeklinde iki tip polimorfizm gösterir. Üçyüzonbirinci pozisyonda sisteinin bulunması enzimin katalitik aktivitesi için gereklidir. Bu durumda enzimin oksitlenmiş lipidleri daha aktif bir şekilde hidroliz ettiği düşünölmektedir (131).

PON-3 esas olarak karaciğerde sentez edilir ve serumda HDL ile birlikte bulunur. PON-1 'in aksine PON-3'ün arilesteraz aktivitesi sınırlıdır ve PON-1 aktivitesi yoktur (132). Fakat hızla statin gibi laktonları hidroliz eder. Tavşan serum PON-3'ünün bakırla indüklenen oksidasyonundan LDL'yi korumada PON-1'den daha etkin olduğu bildirilmiştir. PON-1 mRNA ekspresyonu tavşanlarda akut faz yanıtı süresince baskılanmasına rağmen PON-3 mRNA ekspresyonu değişmemektedir. Bu nedenle PON-1 ve PON-3 aterosklerozun önlenmesinde farklı roller oynuyor olabilir (127).

Paraoksonaz enzimi, karaciğer, böbrek, ince bağırsak başta olmak üzere birçok dokuda ve serumda bulunur (25). Ayrıca yapılan bir başka çalışmada ise, yaş ile PON-1

enzim aktivitesi arasındaki ilişki incelenmiş ve PON-1 enzim aktivitesinin yaşın artışıyla ilişkili olarak azaldığına dikkat çekilmiştir (133).

Paraoksonaz aktivitesi, yeni doğanlarda ve prematüre bebeklerde yetişkindekine yaklaşık yarısı kadardır. Doğumdan yaklaşık bir yıl sonra erişkindeki düzeyine ulaşır ve hayat boyu değişmeden devam eder (25). Paraoksonaz, 3 tane sistein molekülü içerir, bunlardan iki tanesi molekül içi disülfid bağının oluşumuna katılırken, 284. pozisyondaki sistein molekülü ise serbest halde bulunur.

Sistein 284'ün, enzimin aktif merkezine yakın bölgede bulunduğu ve bu bölgenin substrata bağlanma için gerekli olduğu düşünülmektedir (134). 284. pozisyondaki sisteinin LDL' yi oksidasyondan korumada önemli bir fonksiyona sahip olmasına karşın organofosfatların hidrolizinde bir etkisi gözlenmemektedir. Son yıllarda, sigara kullanımının enzimin serbest tiyol gruplarını modifiye ederek; PON-1 enzim aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (25). Üç sistein rezidüsünün varlığı PON-1'in serin esterazların katalitik merkezlerinde serin amino asitleri yerine nükleofilik sistein amino asitlerini kullanan bir sistein esteraz olduğu hipotezini destekler (135).

Paraoksonaz enzimi parathionun oksidatif desülfürasyonu ile oluşan paraoksonu hidroliz ederek p-nitrofenol ve dietilfosfat oluşumuna yol açar. Paraokson oluşumu karaciğer ve diğer dokularda mikrozomal sitokrom p-450 enzim sistemi ile kataliz edilmektedir(25). Paraoksonaz enzim aktivitesi -20°C'de 1 yıl stabildir.

2.6.4. PON-1 Fonksiyonu

Serum paraoksonaz enziminin, aromatik karboksilik asid esterleri ve paraokson, diazookson, sarin, soman gibi organofosfat türevlerini detoksifiye ettiği pek çok çalışma ile göstermiştir (25, 136). Paraoksonaz enzimi, paraoksondaki O-P ester bağının hidrolizinden sorumlu olan esterazdır (15).

Fosfolipid peroksid ile ilişkili lipoproteinlerin ve kolesterol ester peroksidlerin yapısında benzer zincir yapısı bulunmaktadır. PON-1 okside HDL yapısındaki peroksidleri hidrolize ederek HDL'nin antiaterojenik etkisine katkıda bulunur. PON-1, peroksidaz

aktivitesi ile oksidasyona uğramış HDL'de bulunan kolesterol linoleat hidroperoksit düzeylerini azaltır (14).

Son yıllarda PON-1'in ayrıca laktonaz, siklik karbonat esterleri ve farmakolojik ajanları da hidroliz ettiği gösterilmiştir (25).

HDL, LDL'yi oksidasyondan koruyabilme yeteneğine sahiptir. Çeşitli mekanizmalar bu koruyucu rolün açıklanmasında önem kazanmaktadır. HDL ile ilişkili enzimlerin [PON-1, LCAT, Trombosit Aktive Edici Faktör Asetil Hidrolaz Platelet (PAF-AH)] oksidatif modifikasyonlara karşı lipoproteinleri koruduğuna inanılmaktadır (25, 137). Paraoksonaz; LDL kolesterolü, Cu iyonunun ve serbest radikallerin indüklediği oksidasyondan korumaktadır (138). Paraoksonaz, okside LDL'deki kolesterol linoleat hidroperoksitleri ve spesifik okside fosfolipidleri hidroliz eder (139).

Paraoksonazın, HDL'yi oksidasyondan koruduğunu gösteren çalışmalarda saflaştırılmış PON-1'in HDL'ye eklenmesi ile doza bağımlı olarak oksidasyonun lag fazının uzadığı, HDL'de lipid peroksit ve aldehit birikiminin % 95'e kadar azaldığı gösterilmiştir (15). Oksidatif stres altında sadece lipoproteinler değil hücrenin yapısındaki lipidler de lipid peroksidasyonuna uğramaktadır. Paraoksonaz lipid peroksitlerinin aterojenik etkilerini nötralize eder, hücre membranlarını koruyucu etki gösterir (139). LDL oksidasyonu esnasında oluşan okside fosfolipidlerden okside kolesterol esterleri, lizofosfatidilkolinler PON-1 enzimidaki serbest sülfidril grubu ile (Sistein 284'deki) etkileşime girer ve enzimin inaktive olmasına yol açarlar (137).

LDL oksidasyonu esnasında PON-1'in inaktive olduğuna ilişkin görüşler çalışmalarca desteklenmiştir (128, 137). Yapılan bir çalışmada, PON-1'in arilesteraz aktivitesinin, LDL oksidasyonu esnasında yaklaşık %50 oranında azaldığı gösterilmiştir. LDL'yi oksidasyona karşı koruyan paraoksonaz enzimi okside LDL oluşumu esnasında zamana bağlı olarak inaktive olmaktadır. Bu olayın mekanizması henüz yeterince açıklanamamıştır. Paraoksonazın serbest sülfidril grubu ile lipid peroksidasyonunun bazı ürünleri arasında bir ilişki olabilir (128). Bu durum; okside LDL'deki okside kolesterol araşidonat veya okside araşidonat içeren fosfolipidler ile PON-1'in sistein 284 bölgesinde bulunan serbest sülfidril grubu arasındaki etkileşim ile ilişkili olabilir.

Oksidatif sistemdeki Cu^{1+}/Cu^{2+} iyonlarının oksidasyon esnasında, PON-1'in paraoksonaz/ arilesteraz aktivitesi için gerekli olan Ca iyonunun yerine geçmesinin PON-1'in kısmen inaktivasyonundan sorumlu olabileceği de düşünülmektedir. Ayrıca bir çalışmada, H_2O_2 'nin PON-1'in güçlü inaktivatörü olduğu da gösterilmiştir (128). Karaciğerde PON-1 mRNA seviyelerinin okside fosfolipidlerle inhibisyon sırasında azaldığı gösterilmiştir (128). Yine son yıllarda flavonoidlerin; LDL'nin endojen antioksidanlarının yıkımını engellediği, LDL'nin hücre aracılı oksidasyonunu inhibe ettiği ve HDL ilişkili enzim olan PON-1'in aktivitesini koruduğu gösterilmiştir.

Paraoksonaz ise hem lipid peroksit oluşumu hem de TBARS (thiobarbituric acid reactive substance) üretimini inhibe etmektedir. Paraoksonazın yokluğunda PAF-AH ve LCAT, LDL'yi oksidasyondan korumada çok etkili değildirler. Oksidatif stres altında, HDL'de oksidasyona maruz kalmaktadır. HDL, lipid peroksitlerin serumdaki en önemli taşıyıcısıdır. HDL yapısındaki kolesterol ester hidroperoksitler, LDL'de bulunanlara oranla daha hızlı ancak daha az reaktif hidroksitlere indirgenmektedir. HDL'nin oksidatif modifikasyonu; ters yönde kolesterol taşıma fonksiyonunda bozulmalara yol açar. Paraoksonaz, HDL'yi oksidasyondan koruyarak HDL-K'un ters kolesterol taşıma fonksiyonunun devamını sağlar. Bu durum makrofajlarda kolesterol birikimini engelleyerek köpük hücre oluşumunu ve ateroskleroz gelişimi yavaşlatmaktadır (15, 140).

2.6.5. PON-1 ve Organofosfatlar Arasındaki İlişki

1950'li yıllardan itibaren yapılan çalışmalar organofosfatlı (OF) insektisitlerin detoksifikasyonu ile ilgilidir. Yakın zamana ait çoğu çalışmada da, serum PON-1 düzeyleri ile organofosfatlı insektisitler, aromatik karbolik esterler ve okside olmuş fosfolipidlerin hidrolizi arasında korelasyon kurulmuştur. PON-1 için doğal ve fizyolojik substrat keşfedilememesinden dolayı, katalitik aktivitenin, daha önceden var olan bir enzimin, evrim sürecinde değişimi ile oluşabileceği, organofosfatlı insektisitlerin çok yaygın olarak kullanılıyor olmasının da bu modifikasyonda rol oynamış olabileceği düşünülmektedir.

PON-1'in en iyi bilinen koruyucu fonksiyonu; sinir ajanları, aromatik karboksilik asit esterleri ve insektisitler gibi organofosfatlara ters bağlanıp hidroliz ederek, dolaşıma giren organofosfatların nörotoksitesini engellemektir. Paraokson, asetilkolini yıkan kolinesterazların güçlü inhibitörüdür ardışık nöron overstimülasyonu ile sinaptik

bileşmelerde asetilkolin birikimine yol açar. Reaksiyonun daha çok tion ve oksonları detoksifiye edebilen enzimlerin yer aldığı karaciğerde olduğu düşünülmektedir (141).

Memelilerde hepatik yıkımdan kaçan okson, organofosfat etki alanına ulaşmadan önce, kanda serum PON-1 enzimi ile hidroliz edilebilir. PON-1'in paraoksona etkisi ile oluşan hidrolitik ürünler paraoksonun kendisine göre daha az zararlıdır. Memelilere kıyasla böceklerin de içinde bulunduğu omurgasızlarda, kuşlarda, balıklarda serum PON-1'un bulunmamasına bağlı olarak organofosfat zehirlenmesine yatkınlığın daha yüksek olduğu gözlenmiştir(141). Saf insan serum PON-1 enziminin bazı organofosfat bileşiklerini hidroliz ettiği gösterilmesine rağmen, insan organofosfat metabolizması ile ilişkisi tam olarak açıklanamamıştır. Farklı populasyonlarda izlenen aktivite değişkenliği organofosfat hidroliz hızlarında farklılık ile birlikte olabilmekte ve bu insanlarda seçici toksisiteyi etkileyebilmektedir.

2.6.6. PON-1 Genlerinin Polimorfizmleri

Epidemiyolojik ve moleküler çalışmalar, PON-1 geninde 55. ve 192. pozisyonlarda olmak üzere iki genetik polimorfizm olduğunu göstermiştir. Elli beşinci pozisyondaki polimorfizm, lösin yerine metionin geçmesi ile oluşmaktadır (PON-1-L55M) ve aktivitede önemli bir değişikliğe sebep olmamaktadır. PON-1-L55M polimorfizmi ile koroner kalp hastalığı arasında ilişki daha az çalışılmış ve yine çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (142). Daha çok çalışılmış olan PON-1-Q192R polimorfizmde, 192. pozisyonda arjinin bulunan homozigot bireylerin (R genotipi) serumunda paraoksonu hidroliz eden aktivite yüksek, glutamin bulunan homozigot bireylerde (Q genotipi) aktivite daha düşük, heterozigot bireylerde ise orta düzeyde aktivite görülmüştür (18). Buna karşılık, bazı çalışmalarda PON-1'in Q alloenzimini içeren HDL'nin LDL'yi bakırla indüklenen oksidasyona karşı korumada daha etkili olduğu, bunun da nedeninin Q alloenziminin lipid peroksidleri metabolize etme aktivitesinin yüksekliği olduğu ileri sürülmüştür (143, 144). Koroner arter hastalığından korunmada PON-1 polimorfizmindense, PON-1 aktivite düzeyinin daha önemli olabileceği yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (23).

2.6.7. PON-1 Aktivitesini Arttırdığı Belirtilen, Diyet ve Çevresel Faktörler PON-1 Aktivitesini Azalttığı Belirtilen, Diyet ve Çevresel Faktörler

Tablo 1: Diyet, İlaçlar ve Çevresel Faktörlerin PON-1 Aktivitesine Etkileri

<p>Humbert ve ark. (1993), Apo E eksikliği gösteren fareler üzerinde, kırmızı şarap ve polifenollerin çeşitli oksidatif süreç göstergeleri üzerine etkisi incelendiğinde, PON-1 aktivitesinin arttığı gözlemlenmiştir.</p>	<p>Hafif alkol alımı (13-39 gram/gün alkol en az altı ay) almayanlar göre % 395 PON-1 düzeyi artarken, ağır alkol almalarında (80 gram ve üstünde) alkol almayanlara göre % 45 oranında PON-1 düzeyinde azalma olmuştur (145).</p>	<p>Tomas ve ark. (2000), Statin ve fibraterlerin PON-1 aktivitesini artırdığı belirtilmiş Furlong ve ark. (2000). PON-1'in paraoksanase aktivitesinin hormon replasman tedavileri ile arttığı gösterilmiştir (147)</p>	<p>Düşük serum PON-1 aktivitesinin genotipten bağımsız olduğu klinik ve deneysel DM, hiperkolestrolamia ve böbrek yetmezliği gibi KKH ile ilişkisi bilinen çeşitli hastalıklarla belirtilmiştir (146).</p>
<p>65-75 yaş arasında % 70- 90 arasında değişen asemptomatik carotis intima media tıkanıklığı olan hasta üzerinden yapılan ve 5 hastanın 1 yıl, 5 hastanın ise 3 yıl izleminde nar sutu içme (50 ml/gün) ki içinde antioksidatif özelliğe sahip polifenol alışkanlığı edinen hastalarda 1 yıl sonunda carotis intima media kalınlığı % 30 oranında azalırken, serum paraoksanaz aktivitesinin % 83 oranında arttığı, oksidatif stresin ise % 90 oranında azaldığı izlenmiştir. 3 yılsonunda ise serum paraoksanaz ve carotis intima media kalınlığı üzerine ek yararlı etkisi gözlenmezken, lipid peroksidasyonun % 16 oranında azaldığı gözlenmiştir (148).</p>		<p>Tomas ve ark. Statin ve fibraterlerin PON-1 aktivitesini artırdığını gösteren çalışmasını desteklememişler (Durrington ve ark., 1998, Balogh ve ark., 2001, Turay ve ark., 2000). Aterosklerotik apoprotein-E eksikliği oluşturulan fareler üzerinde yapılan çalışmada, serum PON-1 aktivitesi ve serum lipidlerinin oksidatif düzeyi arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Apo E eksik olan farelerde hızlı ateroskleroz oluşumu ve oksidatif stres artışı belirgin olarak gözlenmiştir(149).</p>	<p>22 ile 89 yaşları arasında 129 sağlıklı birey çalışmaya alınmış. Birinci grup 22-45 yaş arasında PON1 aktivitesi 215,1 ± 70,5 U/L U/L µg/ml, ikinci grup 46-65 yaş arasında PON-aktivitesi 115,4 ± 79,3 U/L üçüncü grup 66-89 yaş arasında 123,3 ± 79,6 olarak bulunmuştur. Yaş arttıkça HDL düzeylerinde bir değişiklik olmazken serum paraoksanaz düzeylerinin azaldığı gözlenmiştir. Bu çalışmayla yaşla lipid peroksidasyonun arttığı ve HDL'nin oksidasyona hassasiyetinde artma meydana geldiği tespit edilmiştir (133).</p>
<p>Gail P.Jarvik ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada vitamin-C ve vitamin-E alımının PON-1 aktivitesinde önemli bir pozitif prediktör olduğunu göstermişlerdir (150).</p>	<p>Furlong ve ark.(2000), Sigaranın doz ve zamana bağımlı olarak PON-1 aktivitesini inhibe ettiği gözlemlenmiştir (151)</p>	<p>Durrington (1998), Balogh (2001),Turay 2000, yaptıkları Lipid düşürücü statin ve fibrat grubu ilaçlarla yapılan in vitro (hücre kültüründe) ve in vivo çalışmalarda ise çelişkili sonuçlar elde edilmiş, bir kısmında PON-1 sentezi ve aktivitesi artarken diğerlerinde azaldığı gözlenmiştir (152, 153)</p>	<p>Postmenapozal dönemde paraoksanaz aktivitesi değerlendirilmesi açısından yapılan çalışmada 58 kadın, 30 postmenapozal ve 28 premenapozal kadın çalışmaya alınmış ve arasında fark bulunmamıştır. Postmenapozal premenapozal dönemle karşılaştırıldığında HDL nin oksidasyona daha duyarlı olduğu ve LDL oksidasyonuna daha fazla olduğu bulunmuştur (153).</p>
<p>Aterojenik diyet uygulanan fareler üzerinde yapılan çalışmada, farelerin serum PON-1 düzeyleri baskılanmış, oksidasyonuna karşı savunma yeteneğini kaybetmiş ve kısmen okside olmuş LDL'nin bu farelere enjeksiyonunu serum PON-1 aktivitesini belirgin şekilde düşürmüştür (154).</p>		<p>Oral kontrasepsiyon kullanımı PON-1 konsantrasyonunu arttırabilmektedir(155).</p>	

2.6.8. Çeşitli Hastalıklarda PON-1

Hipergliseminin oksidatif stres ve ateroskleroza zemin hazırladığı düşünülürse, DM'li olgularda serum PON-1'un rolü ortaya çıkar. DM, hiperkolestrolemi, böbrek yetmezliği gibi KKH ile ilişkisi olduğu bilinen hastalıklarda düşük serum PON-1 aktivitesinin genotipten bağımsız olduğu çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir. Diyabetik retinopati ve hipertansiyon gelişen olgularda izlenen düşük serum PON-1 aktivitesi, lipid peroksidasyonuna artmış yatkınlıktan kaynaklanmaktadır (156).

Erişkin Tedavi Paneli III guidelinına göre metabolik sendrom oldu bilinen 285 hasta ve 1079 kontrol vakası ile karşılaştırılmış ve metabolik sendromu olan olgularda PON-1 aktivitesinin azaldığı gözlenmiştir (157).

Sporadik idiopatik Parkinson olgularında PON-1 ile metabolize olan çevresel nörotoksinlerin yaşla birlikte nörodejenerasyondan sorumlu tutulabileceği ve B allelin Parkinson hastalığına genetik yatkınlık oluşturabileceği ileri sürülmüştür(146).

2.6.9. PON-1 ve İnflamatuvar Yanıt

Sistemik enfeksiyon ve inflamasyon PON-1 düzeyini ve ekspresyonunu azaltabilir(158). HDL' deki PON-1'in LDL oksitlenmesini önleyerek inflamatuvar yanıtları engelliyor olabileceği düşünülmüş, ancak akut faz reaksiyonu süresince PON-1 aktivitesinin önemli derecede kaybolduğu, bu nedenle akut faz reaksiyonu sırasında HDL'nin LDL'yi koruyamadığı gösterilmiştir (159). Interlökin-1 beta ve tümör nekrozis faktör PON-1 gen ekspresyonunu azalttığı gösterilmişken, interlökin 6'nın PON-1 gen ekspresyonunu arttırdığı tespit edilmiştir (160).

2.6.10. PON-1'in Ateroskleroz ve Koroner Arter Hastalığı Arasındaki İlişki

Serum PON-1'in ateroskleroz sürecinin başlangıç evresinde LDL fosfolipidlerini oksidasyona karşı korumada önemli olduğu ilk olarak 1991 yılında Mackness ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada gösterilmiştir. Bu araştırmacılar, HDL'nin bakırla inkübe edilen LDL'de lipid peroksit oluşumunu % 90 oranında inhibe ettiğini; HDL'den saflaştırılan PON-1'in tiyobarbitürik asit ile reaksiyona giren maddelerin (TBARS)

PON-1'in ateroskleroz gelişiminden koruduğuna dair önemli yayınlardan biride Kaliforniya Üniversitesinde fareler üzerinde yapılmış çalışma ile gösterilmiştir. Shih ve ark. ateroskleroza duyarlı olan farelerde, aterojenik diyetle beslenme sonrasında PON-1 aktivitesinin % 52 oranında azalırken, ateroskleroza dirençli farelerde PON-1 düzeylerinde bir değişiklik tespit edilmemiştir (166).

Paraoksonazın görevleri;

1. HDL'nin oksidasyonundan korunması
2. Lipid peroksidasyonu azaltarak LDL'nin oksidasyondan korunması
3. İnflamatuvar veya sitotoksik okside fosfolipidlerin azalması, makrofajların LDL alımını azaltması, monosit transmigrasyonunu azaltılması ve böylece okside LDL zararlı etkilerinden korunmasını sağlamak
4. Aterosklerotik lezyonlarda lipid peroksitlerinin azaltılması olarak sıralanabilir (14, 17, 115).

PON-1'in aterosklerozdan koruma mekanizması hakkında yeni görüşlerde ortaya atılmıştır. Saflaştırılmış insan serum PON-1'in, proinflatr mediatör olan Platelet-aktive edici faktör (PAF)' hidroliz etmesi (167), HDL fosfolipaz A2 ile ilişkili olan PAF asetil hidrolaz'ı kullanarak PAF' ı hidroliz etmesi ateroskleroz gelişiminin önlenmesinde yararlı olabileceği vurgulanmıştır (168).

2.6.11. PON-1'un Ox-LDL İle Etkileşimi

HDL reverse-kolesterol transfer, antioksidan ve antienflamatuvar özelliği sahiptir (142). HDL damar duvarındaki artmış kolesterolü temizler ve endotele lökosit adezyonunu azaltır (169) ve okside LDL'nin endotele zarar vermesini engeller (170). Okside LDL monosit kemotaktik protein-1 oluşumu arttırarak ateroskleroza yatkınlık sağlarken, HDL yapısındaki PON-1 okside LDL düzeyini azaltarak monosit kemotaktik protein oluşumunu azaltır (171).

PON-1 okside fosfolipidlerin yapısındaki 1- palmitol-2-(5-oxovalerol)-sn-glycero-3 fosforilkolin ve 1-palmitol-2-glutarol-sn-gliserol-3-fosforilkolin bulunur. Bu bileşiklerin endotel üzerinde MCP-1, interlökin 8 ve makrofaj koloni stimüle faktörlerini arttırarak

monositlerin adezyonunu kolaylaştırır. PON-1 bu iki okside fosfolipidin parçalanmasını sağlayarak aterosklerozun oluşumuna engel olur (172).

HDL bağımlı PON-1, LDL'yi oksidasyona karşı korur. PON-1 inhibitörlerinin HDL ile birlikte eklenmesiyle, LDL oksidasyonunu artırması, hem PON-1 inaktivasyonuna hem HDL lipidlerinin total lipid peroksit oluşumuna katılmasına bağlıdır (173). HDL'ye bağlı olduğu için *invivo* serum PON-1'un başlıca görevi HDL'yi oksidatif stresin zararlı etkilerinden korumaktır. Bu nedenle, birçok çalışma HDL bağımlı PON-1'un yalnız LDL oksidasyonunu değil, aynı zamanda HDL oksidasyonunu da (geçiş metal iyonları ve serbest radikaller aracılığıyla oksidasyon indüklendiğinde) engellediği göstermiştir (174). Okside LDL ateroskleroza duyarlı farelerde karaciğer mRNA üzerinden PON-1 aktivitesini % 59 oranında azaltmıştır. PON-1'in azalması ile HDL'nin proinflamatuvar özellik kazandığı düşünülen apo J düzeyinde artma meydana gelmiş ve okside LDL endotel üzerindeki zararlı etkisine karşı koruyucu etkisi ortadan kalkar (159).

Aterosklerozdan korunma PON-1' un lipoprotein-aracılıklı peroksitleri hidroliz edebilme özelliğine bağlıdır. PON-1 paraoksanda bulunan O ve P arasındaki ester bağına hidroliz edebilen bir esterazdır. Benzer ester bağı lipoprotein kaynaklı fosfolipid peroksitlerinde ve kolesterol ester peroksitlerinde bulunur. Okside olmuş HDL'ler üzerine PON-1 etki ettikten sonra, yağ asidi hidroperoksitlerinin birikimi azalır. PON-1, yalnızca lipoprotein kaynaklı peroksitleri (kolesteril linoleat hidroperoksitleri) hidroliz etmekle kalmaz, bunun yanı sıra hidrojen peroksiti (H_2O_2) hidroliz eder (175). H_2O_2 , arteriyel duvar hücreleri tarafından aterogenez esnasında üretilen başlıca reaktif oksijen türüdür. HDL kaynaklı PON-1'un H_2O_2 'i (peroksitlerle beraber) hidroliz etmesi, aterosklerozda rol alan potent oksidanların eliminasyonunda önemlidir. HDL kaynaklı PON-1, HDL fonksiyonları üzerinde koruyucu etkiye sahiptir. Bu etki PON-1'un peroksidaz benzeri aktivitesiyle ve HDL'nin antiaterojenik özelliklerine iştirak etmesiyle açıklanabilir (15). N-terminalindeki hidrofobik sinyal peptidinin, PON-1'un, HDL ile birleşmesindeki potansiyel rolü ve oksidatif ve inflamatuvar hasar bölgelerine transferi şu şekilde sıralanabilir(176).

1) PON-1 sekretuar yoldan geçerek hepatosit plazma membranına bağlanır. PON-1'un N-terminali, HDL fosfolipidleriyle bağlanarak apo A-I ile stabilize edilir. HDL partiküllerinin hepatositlerden uzaklaştırılması, hepatosit plazma membranına geri infüzyonunu engeller.

2) PON-1 intravasküler alana HDL ile beraber girer.

3) PON-1 plazmada, N-terminali üzerinden fosfolipidlere transfer olur, daha statik koşullar altında endotel veya düz kas hücreleri üzerinden, kolesterolün apo A-I aracılığıyla toplanması esnasında diffuze olur.

4) PON-1 intersisyuma, LDL birikim ve oksidan hasar bölgelerine girer. Dolaşımdaki PON-1 ve HDL arasındaki ilişki, PON-1 ekspresyonu ve biyolojik rolü, HDL ile ilişkili diğer proteinlerce etkilenebileceği gösterilmiştir. Örneğin, PON-1 ancak HDL tarafından sunulduktan sonra, endojen substratı ile etkileşebilir ve biyolojik özelliklerini sergileyebilir. Bu nedenle, PON-1 ve HDL arasındaki ilişkinin anlaşılması, katalitik komponentlerinin belirlenmesi açısından önemlidir. Diğer apoproteinler PON-1 ve HDL ilişkisine katılabilir.

2.6.12. Serum Paraoksonaz Düzeyleri ve Hipotiroidi arasındaki ilişki

Propiltiourasil ile tedavi edilen ve hipotiroidi olması sağlanan farelerde serum paraoksonaz düzeylerinin azaldığı karaciğer, iskelet kası, kalp arttığı daha önce yapılmış çalışmalarda gösterilmiştir (177).

Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada 49 hipotiroidili olguda PON1 düzeyleri araştırılmış ve düzeyinin azaldığı gösterilmiş olmakla birlikte hastaların ateroskleroz varlığı durumları ve levotiroksin tedavisiyle PON1 düzeylerinin değişiminin olup olmadığı incelenmemiştir (28).

Yapılan en son çalışmada 28 sublinik hipotiroidi olgu (TSH: $9,9 \pm 4,4$ U/mL) tedavi öncesi ve sonrasında ve kontrol grubu arasında paraoksonaz değerleri değerlendirilmiş ve fark bulunmamıştır. Bu HDL düzeylerinin benzer düzeyde olması nedeniyle olabileceği çalışmada vurgulanmıştır (178). Ancak çalışmada oksidatif stres ve aterosklerozun durumu değerlendirilmemiştir.

3. MATERYAL- METOD

3.1. Hastalar ve Kontrol Grubu:

Bu çalışmaya Eylül 2005- Mayıs 2006 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji polikliniğine başvuran 8 klinik hipotiroidi (yaş ortalaması $47,63 \pm 12,88$), 25 subklinik hipotiroidi hastası (yaş ortalaması $48,96 \pm 8,42$) ve benzer yaş ve demografik özellikte 24 kontrol (yaş ortalaması $42,79 \pm 8,12$) 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 obez, 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 8 hastada, subklinik hipotiroidi grubunda ise 25 hastada izlemde ötiroidi sağlandı. Bu hastalar klinik ve laboratuvar olarak ötiroidinin belirlenmesini takiben yeniden değerlendirildi.

3.2. Ölçümler

3.2.1. 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.

3.2.2. Laboratuvar

Kan örnekleri 8 saatlik açlık sonrasında sabah 08.00- 09.00 saatleri arasında vacutainer kullanılarak hs-CRP ve paraoksonaz-1 (PON-1) aktivite ölçümü için heparin 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. Paraoksonaz-1 aktivite ve hs-CRP 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.

3.2.3. Paraoksonaz Düzeyi Ölçümü

Paraoksonase kanı hastadan alındıktan sonra soğuk zincir ile taşınacak ve en fazla bir saat içinde 2000 g’de, +4°C derecede 10 dakikada santrifüjlendi. Serumlar –80°C saklandı.

Paraoksonaz ölçümleri: DEÜTF Merkez Laboratuvarı bünyesinde bulunan ‘‘Hitachi DP Modular System’’ otoanalizöründe spektrofotometrik olarak serum örneklerinde yapıldı. Paraoksonaz-1 ölçümü, substrat olarak kullanılan paraoksonun enzimatik hidrolizi sonucu oluşan p-nitrofenolün spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanmaktadır. Substrat çözeltisi içerisinde 1 mM kalsiyum klorür (CaCl_2) ve 1 mmol/L Paraokson (O,O-dietil-O-p-nitrofenil fosfat; Sigma Co, London, UK) bulunmalıdır. 0.1 mol/L Tris-HCl buffer çözeltisi kullanılarak pH: 7,5; bir eppendorf tüpüne 800 μL reaktif (paraokson + Tris- HCl- CaCl_2 çözeltisi, 200 μL Tris- HCl- CaCl_2 çözeltisine 100 μl serum örneğinin ilave edilmesiyle oluşan reaksiyon ürünü olan 4-nitrofenol 412 nm’de spektrofotometrik olarak ölçülerek bazal aktivite tespit edilmektedir.

PON1'in enzimatik hidrolizi sonucu oluşan 4-nitrofenol 'Hitachi DP Modular System''spektrofotometresinde ölçülmüştür. PON1 aktivitesi çalışılırken enzimatik reaksiyonu takiben oluşan ürün 412 nm dalga boyunda ölçümleri yapılmıştır (179).

3.2.4. Hs-CRP

İnsan CRP antikorları, anti CRP antijenleri ile kaplı lateks partikülleri ile aglütinasyon oluşturur. Oluşan çökelek 552 nm'de türbidimetrik olarak ölçülür. Roche C-Reactive Protein (Latex) kit, Roche Cobas Integra analizatörle, Hitachi Modular P800 analizörle CRP düzeyleri ölçüldü.

3.2.5. Karotis Doppler Ölçümü

Hastaların karotis intima kalınlığı ise Radyodiagnostik ABD'ımızda HDI-5000 ATL Bothel Radyodiagnostik ABD'ımızda HDI-5000 ATL Bothel USG cihazı ile değerlendirildi.

3.3. 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. Levotiroksin tedavisi başlangıcı ortalama dört ay geçtiğinde, klinik ve laboratuvar olarak ötiroidi elde edilmesini takip eden ortalama 2. ayda karotis doppler ve laboratuvar ölçümleri tekrarlandı.

3.4. İstatistiksel Analiz

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.

4. SONUÇLAR

Çalışmaya 25 subklinik hipotiroidi (23 kadın, iki erkek), 8 klinik hipotiroidi (8 kadın) ve 24 sağlıklı kontrol (18 kadın, altı erkek) dahil edildi. Subklinik hipotiroidi grubunda yaş ortalaması $48,96 \pm 8,42$, klinik hipotiroidi grubunda $47,63 \pm 12,88$, kontrol grubunda $42,79 \pm 8,12$ idi. Vücut kitle indeksleri (VKI) ise subklinik hipotiroidi, klinik hipotiroidi ve kontrol grubunda sırasıyla $27,2 \pm 4,8$, $29,3 \pm 5,1$ ve $29,4 \pm 5,1$ olarak hesaplandı. Subklinik hipotiroidi grubunda sekiz, klinik hipotiroidi grubunda ise üç, kontrol grubunda ise sekiz kişi sigara kullanmaktaydı. Gruplar arasında yaş, cins, sigara kullanımı, sigara paket yılı, bel, kalça, VKI ve sistolik arteriyel tansiyon dağılımı arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo 2. Subklinik hipotiroidi, klinik hipotiroidi ve kontrol grubunun dağılımı

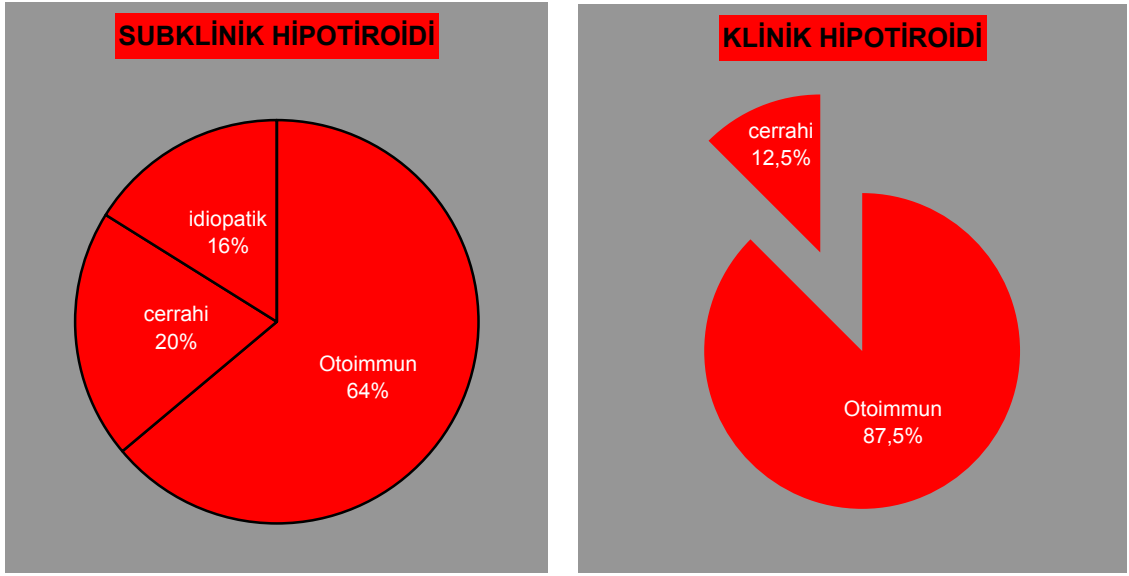
	Subklinik Hipotiroidi (n:25)	Klinik Hipotiroidi (n:8)	Kontrol (n:24)
Kadın / Erkek (%)	23 (%92) / 2 (%8)	8 (% 100)	18 (%75) / 6 (%25)
VKI	27,2	29,3	29,4
Sigara içenlerin (%)	8 (%32)	3 (%37)	8 (%33)
Paket yıl	$5,20 \pm 9,01$	$5,78 \pm 11,80$	$2,65 \pm 5,73$
Sistolik TA	130,2	132,5	120,4

Menapoz durumunun gruplar arasında değerlendirilmesinde subklinik hipotiroidili olgularda 13 kişi (% 52) menopozda iken, klinik hipotiroidide ise 4 olguda (% 50) sinde mevcuttu. Menapoz durumu her iki grup açısından da benzerdi ($p > 0,05$). Kontrol grubunda ise 3 (% 12.5) kişi menopozdaydı.

Tablo 3. Klinik hipotiroidili ve subklinik hipotiroidi hastalarında etyoloji

	Subklinik Hipotiroidi (n:25)	Klinik Hipotiroidi (n:8)
Otoimmün (%)	16 (% 64)	7 (% 87,5)
Cerrahi (%)	5 (% 20,0)	1 (% 12,5)
İdyopatik (%)	4 (% 16)	0

Etyolojide, subklinik hipotiroidi grubunda 16 hastada otoimmün tiroid hastalığı, 5 hastada geçirilmiş tiroid cerrahisine sekonder hipotiroidi mevcuttu. Bu grupta dört hastada etyoloji belirlenemedi ve bu hastalar idiopatik olarak değerlendirildi. Klinik hipotiroidi grubunda ise etyolojide, 7 hastada otoimmün tiroid hastalığı, bir hastada postoperatif hipotiroidi saptandı. Şekil 1’de klinik ve subklinik hipotiroidi etyolojilerinin dağılımı görülmektedir.



Şekil 3: klinik ve subklinik hipotiroidili olguların etiyolojik dağılımı

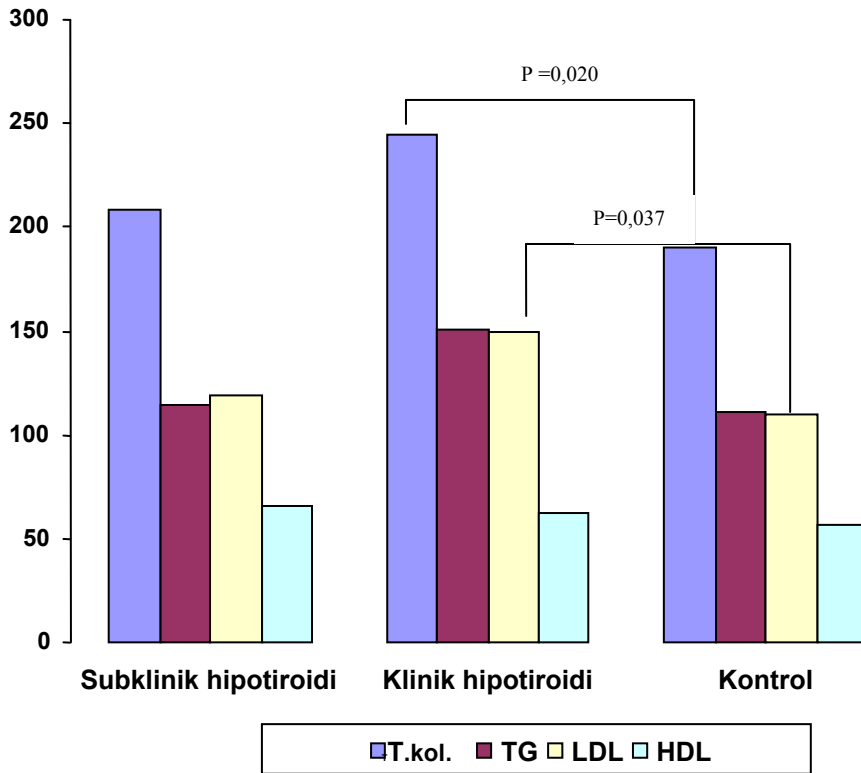
Tablo 4. Klinik hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi hastalarının tedavi öncesi ve sonrasındaki antropometrik ölçümleri ve laboratuvar değerleri

	Subklinik Hipotiroidi		Klinik Hipotiroidi		Kontrol
	Ted. Öncesi	Ted. Sonrası	Ted. Öncesi	Ted. Sonrası	
Ağırlık	69,1 ±10,8	68 ±10,5 [#]	74 ±12,0	73,3 ± 12,6	76,9 ± 16,6
Bel	88,8 ±10,8	87,0 ± 9,1	95,6 ± 9,4	96 ±10,7	93,2 ± 13,6
VKI	27,21 ± 4,87	26,76 ± 4,71 [#]	29,35 ± 5,17	29,10 ± 5,62	29,43± 5,17
FT₃	2,6 ± 0,5 [*]	2,7 ± 0,5	2,8 ± 2,0	3,1 ± 0,7	3,1 ± 0,4
FT₄	1,2 ± 0,24 [*]	1,5 ± 0,24 [#]	0,67 ± 0,25 ^{*&}	1,45 ± 0,28 [#]	1,3 ± 0,19
TSH	9,3 ± 0,3 [*]	2,2 ±1,4 [#]	95,5 ± 78,6 ^{*&}	2,1 ±1,8 [#]	1,5 ± 1,0
T.Kolesterol	208,2 ± 37,42	201,2 ±35,84	244,6 ±59,66 [*]	191,2 ±53,06 [#]	190,3 ±31,12
Trigliserid	114,1 ± 57,0	99,3 ±39,9	151,1 ± 108,1	133,3 ± 59,9	111,1± 44,5
LDL	119,8 ± 35,8	118,8 ± 33,8	149,6 ± 54,0 [*]	114,1 ± 37,7	110 ± 26,1
HDL	66 ±19,8	62,3 ± 17,4 [#]	62,1 ± 20,5	55,5 ±14,1	57,6 ± 18,2
Sistolik TA	132,2 ±20,4	123,0 ± 15,27 [#]	132,5 ± 14,14	118,7 ±11,26 [#]	120,4 ± 19,3
Diastolik TA	85 ± 11,3 [*]	77,6 ± 11,64 [#]	93,1 ±7,03 ^{&*}	71,1 ± 8,34 [#]	73,5 ± 10,6
Hs-CRP	2,4 ± 2,0	3,0 ±2,5	2,4 ±2,0	1,8 ±1,2	3,1 ± 2,7
Paraoksonaz-1 aktivitesi	77,4 ± 43,9	76,6 ±43,1	46,8 ±26,4	47,8 ±29,1	58,7 ± 45,7
PON-1/HDL	1,28 ± 0,86	1,37 ± 0,96	0,83 ± 0,53	0,95 ± 0,66	1,04 ± 0,85
RCCA prox	0,59 ±0,12	0,59 ± 0,10	0,58 ±0,09	0,57 ±0,11	0,55 ± 0,83
RCCA distal	0,63 ±0,14	0,62 ± 0,13	0,61 ±0,11	0,60 ±0,11 [#]	0,57 ± 0,83
LCCA prox	0,61 ± 0,13	0,60 ± 0,12	0,58 ±0,10	0,59 ±0,10	0,57 ± 0,86
LCCA distal	0,64 ± 0,14	0,64 ±0,13 [#]	0,61 ±0,12	0,61 ±0,11	0,60 ± 0,11
RCCA ortalaması	0,61 ± 0,13	0,61 ± 0,11	0,60 ± 0,10	0,58 ± 0,11	0,56 ± 0,77
LCCA ortalaması	0,63 ± 0,13	0,62 ± 0,12 [#]	0,59 ± 0,11	0,60 ± 0,11	0,58 ± 0,95
Ortalama KİMK	0,62 ± 0,13	0,61 ± 0,12 [#]	0,59 ± 0,10	0,59 ± 0,10	0,57 ± 0,81

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

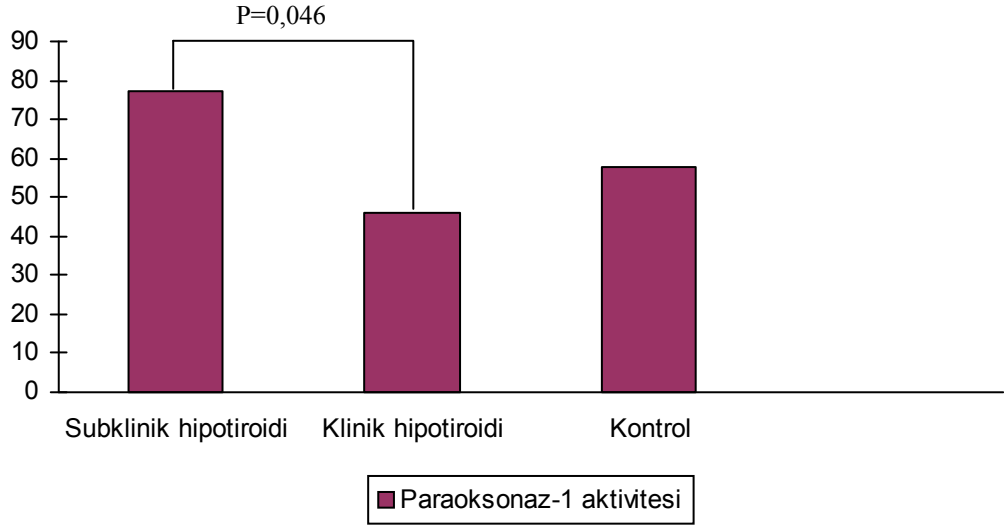
Levotiroksin replasmanı öncesi (bazal) yapılan değerlendirmede her üç grup antropometrik ölçümler yönünden incelendi. Vücut kitle indeksi (VKI), ağırlık, boy ölçümleri, bel ölçümleri gruplar arasında istatistiksel gruplar arasında farklılık göstermemekteydi (p>0,05).

Bazal serbest tiroid hormonları (FT₃ ve FT₄), tirotropin (TSH), gruplar arasında farklılık gösterirken, subklinik hipotiroidili olgularda total kolesterol, düzeyleri, LDL-kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında benzerdi (p>0,05). Klinik hipotiroidi olgularda total kolesterol ve LDL kolesterol kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunurken (sırasıyla p = 0,020, p = 0,037), diğer lipid parametreleri olan, HDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri karşılaştırıldığında benzerdi (p>0,05).



Şekil 4. Tedavi öncesi lipid profillerinin gruplar arasında karşılaştırılması grupların tedavi öncesi paraoksonaz-1 aktivite düzeyleri görülmektedir.

Subklinik hipotiroidi ve klinik hipotiroidi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında paraoksonaz-1 aktivite düzeyleri ve PON-1/HDL oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p >0,05). Klinik hipotiroidi olgularında paraoksonaz-1 aktivite düzeyleri, subklinik grupla karşılaştırıldığında klinik anlamlı olmamakla birlikte daha düşük düzeydeydi (p = 0.046). Gruplar aralarında PON/HDL oranı açısından değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel bir fark yoktu (p >0,05).



Şekil 5. Tedavi öncesi Paraoksonaz-1 aktivite düzeyinin gruplar arasında karşılaştırılması

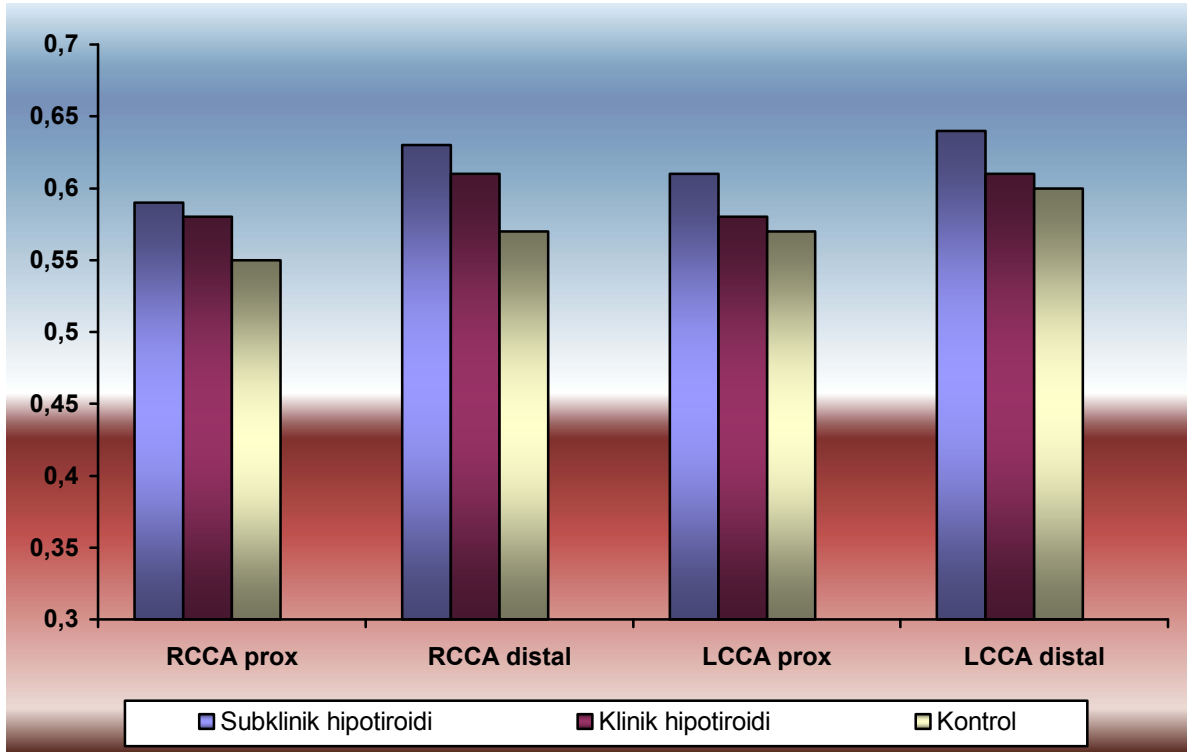
Paraoksonaz-1 aktivite düzeyinin lipid profili, hs- CRP ve karotis intima media kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyonu yoktu ($p > 0,05$).

Subklinik hipotiroidi, klinik hipotiroidi ve kontrol grubunda bazal hs-CRP düzeyleri karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmedi (sırasıyla $2,4 \pm 2,0$ vs $2,4 \pm 2,0$ ve $3,1 \pm 2,7$) ($p > 0,05$). Subklinik hipotiroidi TSH düzeylerine göre iki ayrı gruba ayrıldığında TSH düzeyi 5- 10 IU/L arasında 17 kişinin hs-CRP değerinin ortalaması $1,92 \pm 1,2$ mg/L iken, TSH düzeyi 10 IU/L değerinin üstünde hs-CRP ortalaması $3,9 \pm 2,8$ mg/L olarak bulundu. TSH değeri 10 IU/L üstünde olan grubun hs-CRP düzeyi daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,051$).

Bazal hs - CRP ile VKI ($p = 0,000$), bel ($p = 0,000$), TG ($p = 0,024$), LDL kolesterol ($p = 0,035$) ile pozitif korelasyon, HDL kolesterol ile negatif korelasyon göstermekteydi ($p = 0,002$). Bazal hs- CRP' nin subklinik hipotiroidi ve klinik hipotiroidi ve kontrol grubu birlikte değerlendirildiğinde paraoksonaz-1, cinsiyet ve sigara kullanımı, TSH düzeyi, karotis intima media kalınlığı ile korelasyonu mevcut değildi ($p > 0,05$).

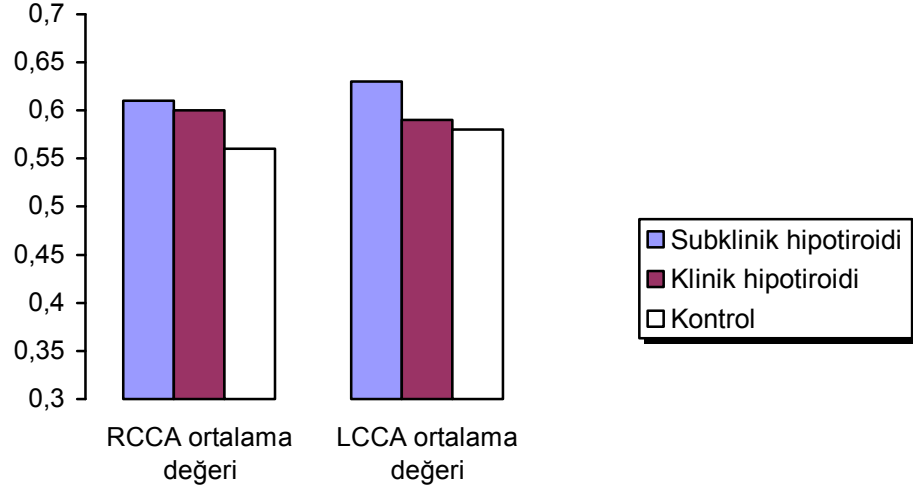
Sublinik hipotiroidi, klinik hipotiroidi ve kontrol grubu karşılaştırıldığında sağ common karotis arter (RCCA) proksimal, RCCA distal, sol common karotis arter (LCCA)

proksimal LCCA distal kalınlıkları açısından aralarında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Şekil 6'da grupların tedavi öncesi karotis intima kalınlığı görülmektedir.



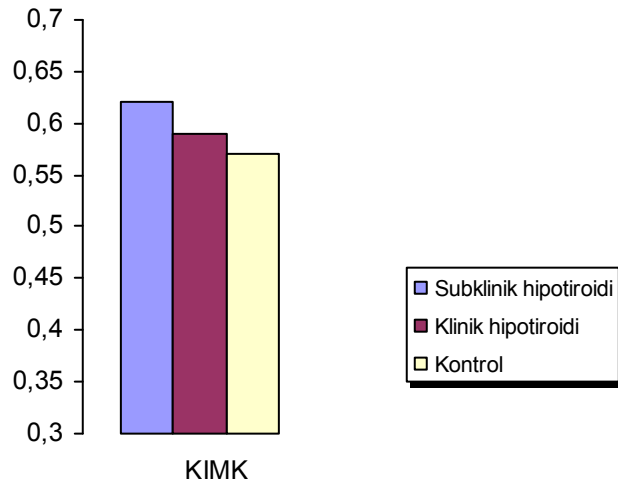
Şekil 6. Tedavi ncesi karotis intima kalınlığının gruplar arasında karşılaştırılması

RCCA proksimal, RCCA distal kalınlıkları toplanıp ikiye bölünerek aritmetik ortalaması alındı. Bu bize sağ common karotis ortalamasını gösterirken, bu hesaplama LCCA proksimal ve LCCA distal bölgelerinde uygulanarak sol common karotis ortalaması alındı. Sağ common karotis arter intima media kalınlığı ve sol common karotis arter değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Şekil 7'de gruplar arasında sağ ve sol common karotis arter intima media kalınlıklarının değerleri görülmektedir.



Şekil 7. Gruplar arasında sağ ve sol common karotis arter intima media kalınlıklarının değerleri

Sağ ve sol common karotis arter intima media kalınlığı tek değer bir olarak common karotis intima media kalınlığı olarak değerlendirmek istendiğinde Şekil 8’de görülmektedir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).



Şekil 8. Tedavi öncesi ortalama common karotis intima kalınlığının gruplar arasında karşılaştırılması

Karotis intima media yaş ($p = 0.000$), menapoz ($p = 0,000$), HT için ilaç alımı ($p = 0.04$), sigara içimi ($p = 0,036$), bel ($p = 0.008$), sistolik tansiyonla ($p = 0,038$), diyastolik tansiyon ($p = 0,027$), T. Kolesterol ($p = 0.018$), LDL kolesterol ($p = 0,007$) pozitif korele iken paraoksonaz-1 aktivite düzeyi, bazal hs-CRP, cinsiyetle, HDL kolesterol ve trigliserid

ile korele değildi ($p > 0.05$). Multiple regresyon analizi ile karotis intima media kalınlığını predikte eden en önemli parametrenin yaş olduğu ($f = 9.071$, $\beta = 0,618$, $p = 0,000$) görülmüştür. Multiple regresyon analizinde istatikselsel olarak anlamlı değere yaklaşan diğer parametreler ise ek hastalık olarak HT için ilaç alımı ($\beta = 0,21$, $p = 0,050$), sigara içimi ($\beta = - 1,79$, $p = 0,073$) olarak bulunmuştur.

Menapozun etkisi incelendiğinde menopozda olan 20 kişi mevcutken, 30 kişi menopozda değildi. Menapoz durumunda olan bireylerde menopozu olmaya kadınlarla karşılaştırıldığında total kolesterol, LDL kolesterol, TSH düzeyleri, sistolik ve diyastolik kan basınçları, ve common karotis intima media kalınlığı daha yüksek tespit edildi ($p < 0.05$). Menapozda olan bireylerle olmayanlar aralarında karşılaştırıldığında hs- CRP, sigara kullanımı, paraoksonaz-1 aktivite düzeyi, PON/HDL oranı, trigliserid veya HDL kolesterol düzeyleri arasında istatikselsel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p > 0.05$).

Sigara kullanımının etkisi incelendiğinde sigara kullanan 19 kişi, içmeyen 35 kişi ve 3 kişi bırakmıştı. Sigara kullanmayanlar ile sigara içenler kendi aralarında incelendiğinde cinsiyet, lipid, TSH, paraoksonaz-1 aktivite düzeyleri ile istatikselsel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Sigara içimi olan olgularda PON/ HDL oranının, sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında aralarında fark saptanmadı ($p > 0.05$). Sigara içimi FT4 negatif korelasyon gösterirken ($p=0,04$), hs- CRP ($p = 0.019$) ve karotis intima media kalınlığına etkisi ise özellikle LCCA proksimal bölgesinde istatikselsel olarak anlamlı pozitif korelasyona ulaşmakta idi ($p =0,021$), ve bu ortalaması alınan common karotis arterin karotis intima media kalınlığı ile pozitif korelasyon göstermekteydi ($p =0,036$).

Diyastolik tansiyon açısından gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde subklinik hipotiroidi grubunda diyastolik tansiyonu 80 mm Hg' nın üstünde olan 13 kişi, klinik grubunda 7 kişi, kontrol grubunda 3 kişi mevcuttu. Subklinik hipotiroidili olgularda ek hastalık olarak kan basıncı yüksekliği nedeniyle dört kişi, klinik hipotiroidide bir kişi antihipertansif kullanırken, kontrol grubunda ilaç kullanan yoktu. Ek hastalık olarak hipertansiyon olanlar ilaç kullanmalarına rağmen hipotiroidili olgularında kontrol grubundan kan basınçları daha yüksekti. Subklinik ve klinik hipotiroidili hastaların diyastolik kan basıncı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,000$). Klinik ve subklinik hipotiroidili hastalar kendi aralarında karşılaştırıldığında

diyastolik kan basıncı bakımından değerlendirildiğinde aralarında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

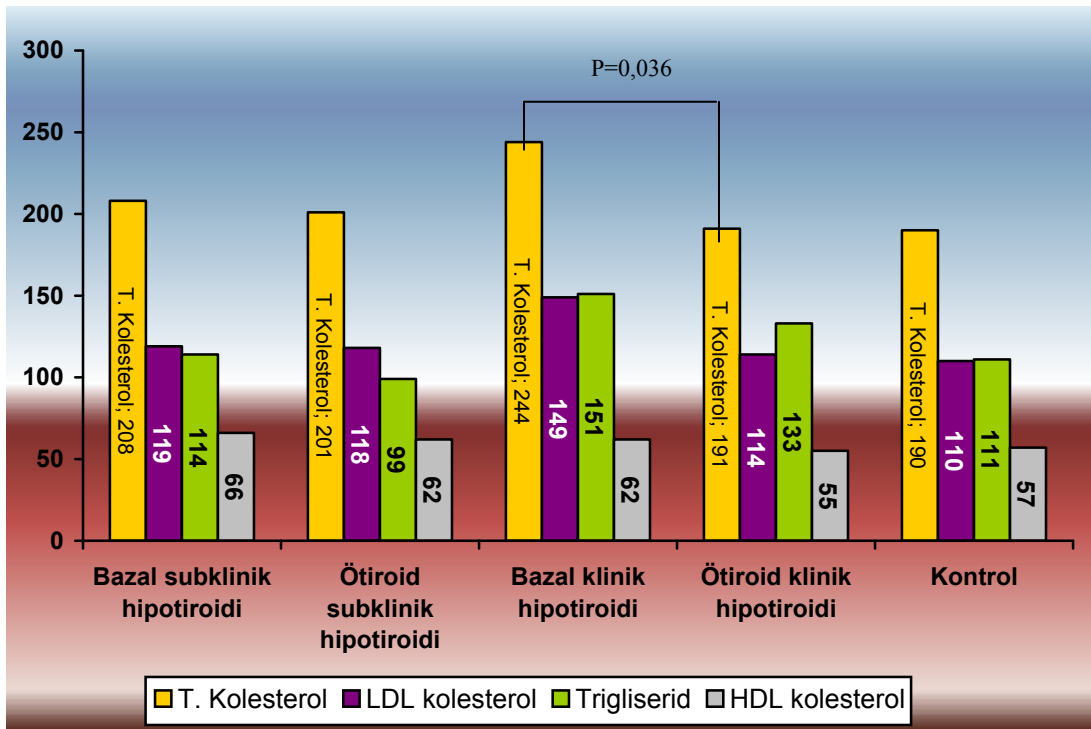
Subklinik hipotiroidili olguların yirmi vakası yeni subklinik hipotiroidi tanısı almışken, 5 vakası subklinik hipotiroidi nedeniyle takip ediliyordu. Klinik hipotiroidili olgular yedi vakası yeni tanı iken, bir vaka klinik hipotiroidi nedeniyle takip ediliyordu. Subklinik hipotiroidi ve klinik hipotiroidi olgular eskiden beri takipte olanlarla ve yeni takip edilmeye başlananlar ayrıldıklarında paraoksonaz-1 aktivite düzeyi ve karotis intima media kalınlıkları açısından farklı olmadıkları gözlemlendi ($p > 0.05$).

Subklinik hipotiroidili hastaların replasman tedavisi ile vücut ağırlığı ve VKI anlamlı azaldı ($p < 0.05$). Subklinik hipotiroidi grubundaki hastaların vücut ağırlıkları replasman tedavisi sonrasında ortalama 1,12 kg azaldı. Bel çevresindeki değişim ortalama 1,84 cm azalmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmedi ($p = 0.05$). Klinik hipotiroidi grubunda hastalar levotiroksin replasmanı sonrasında ortalama 0,7 kg kaybettiler ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Bel çevresi ölçümünde değişiklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Subklinik hipotiroidili hastalarda levotiroksin replasmanı sonrasında ötiroidizm elde edildikten sonra sistolik ve diyastolik arteriyel basınçta anlamlı bir düşme elde edildi (sırasıyla $p = 0,019$, $p = 0,020$). Subklinik hipotiroidi grubundaki hastalar TSH değerine göre 5- 10 IU/L ve 10 IU/L'nin üstü olarak iki gruba ayrıldığında, levotiroksin tedavisi sonrası sistolik ve diyastolik arteriyel basıncında anlamlı değişim gözlenmedi ($p > 0,05$). TSH düzeyinin azalması ile, diastolik ve sistolik tansiyonda azalma arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon bulundu (sırasıyla $p = 0,014$, $p = 0,024$). Ötiroidizm elde edilmiş klinik hipotiroidili olgularda sistolik ve diyastolik tansiyon arteriyelde anlamlı bir azalma tespit edildi (sırasıyla $p = 0,040$, $p = 0,010$).

Şekil 9'da levotiroksin tedavisi ile lipid değerlerindeki değişiklikler görülmektedir. Levotiroksin replasmanı sonrası subklinik hipotiroidi grubunda total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol üzerinde anlamlı değişiklik gözlenmemesine rağmen ($p > 0,05$), HDL kolesterol düzeylerinde 3,64 mg/dl (% 5,5) ortalama azalma gözlemlendi ($p = 0,021$). Subklinik hipotiroid grubundaki hastalar TSH değerine göre 5- 10 IU/L ve 10 IU/L üstü olarak iki gruba ayrıldığında lipid parametrelerinde değişiklik açısından istatistiksel olarak

anlamli bir değişiklik tespit edilmedi ($p>0,05$). Klinik hipotiroidi grubunda ise total kolesterol değerlerinde 53,4 mg/dl (% 21,8) azalma tespit edildi ve istatistiksel anlamli farka ulaşmıştır ($p = 0,036$). LDL kolesterol düzeylerinde 35,2 mg/dl (% 23,5), trigliserid değerlerinde 17,8 mg/dl (% 11,7), ve HDL kolesterol düzeylerinde 6,6 mg/dl (% 10,6) azalma tespit edilmesine rağmen, istatistiksel bir farka ulaşmadı ($p>0,05$). Oranların tedavi ile değişimi incelendiğinde, klinik hipotiroidi grubunda LDL kolesterol % 23,5 düzeyinde azalmasına rağmen ($p = 0,05$) muhtemelen klinik olgu grubunun sekiz kişiyle sınırlı olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamli farka ulaşmamıştır.



şekil 9. Levotiroksin tedavisi ile lipid profilinin değişimi

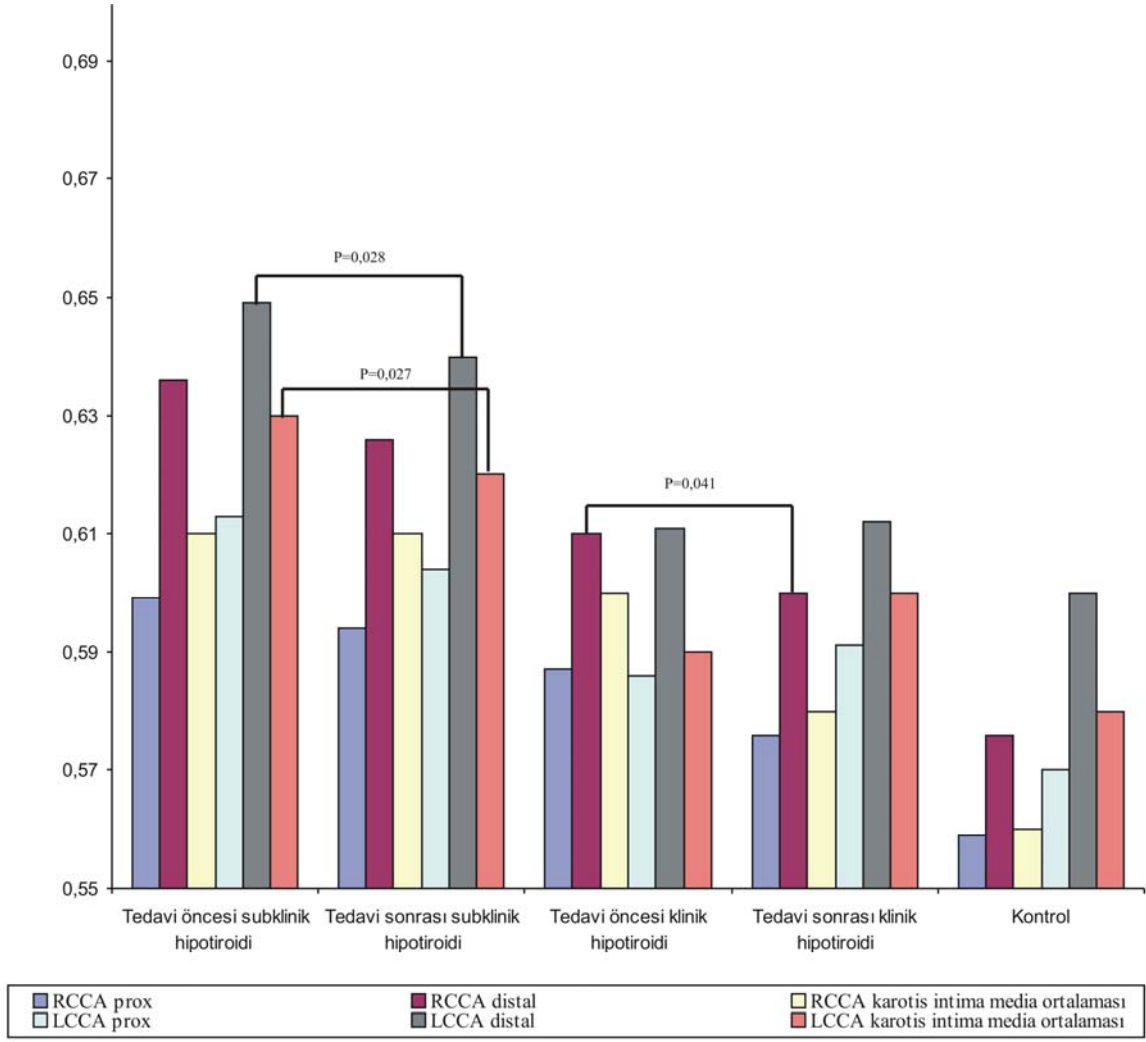
Klinik hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi gruplarında serum paraoksonaz-1 aktivite düzeyleri replasman tedavisi sonrasında istatistiksel olarak anlamli değişiklik saptanmadı ($p>0,05$). Her iki grupta levotiroksin tedavisi sonrası ötiroidi elde edildiğinde paraoksonaz-1 aktivitesi ile hs- CRP ve karotis intima media kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamli bir korelasyonu yoktu ($p > 0,05$).

Subklinik hipotiroidi ve klinik hipotiroidi grubunda serum hs-CRP aktivite düzeyleri replasman tedavisi sonrasında istatistiksel olarak anlamli bir değişiklik elde edilmedi ($p > 0,05$). Ötiroid hs- CRP ötiroid bel çevresi pozitif istatistiksel olarak anlamli

koreleydi ($r= 0.40$, $p = 0.018$). Ötiroid hs- CRP ötiroid durumdaki lipid parametreleri, paraoksonaz-1 aktivite düzeyi, karotis intima media ile korelasyonu yoktu ($p > 0,05$).

Subklinik hipotiroidi grubunda levotiroksin tedavisi sonrası ötiroidizm elde edildikten sonra sağ common arterde bir değişiklik gözlenmezken, sol common karotis arter intima media kalınlığında anlamlı bir azalma tespit edildi ($p = 0,027$). Subklinik hipotiroidili olgularda RCCA proximal, LCCA prox, RCCA distal kalınlıklarında azalma olmasına rağmen istatistiksel farka ulaşmazken ($p>0,05$), LCCA distal bölgesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edildi ($p = 0.028$).

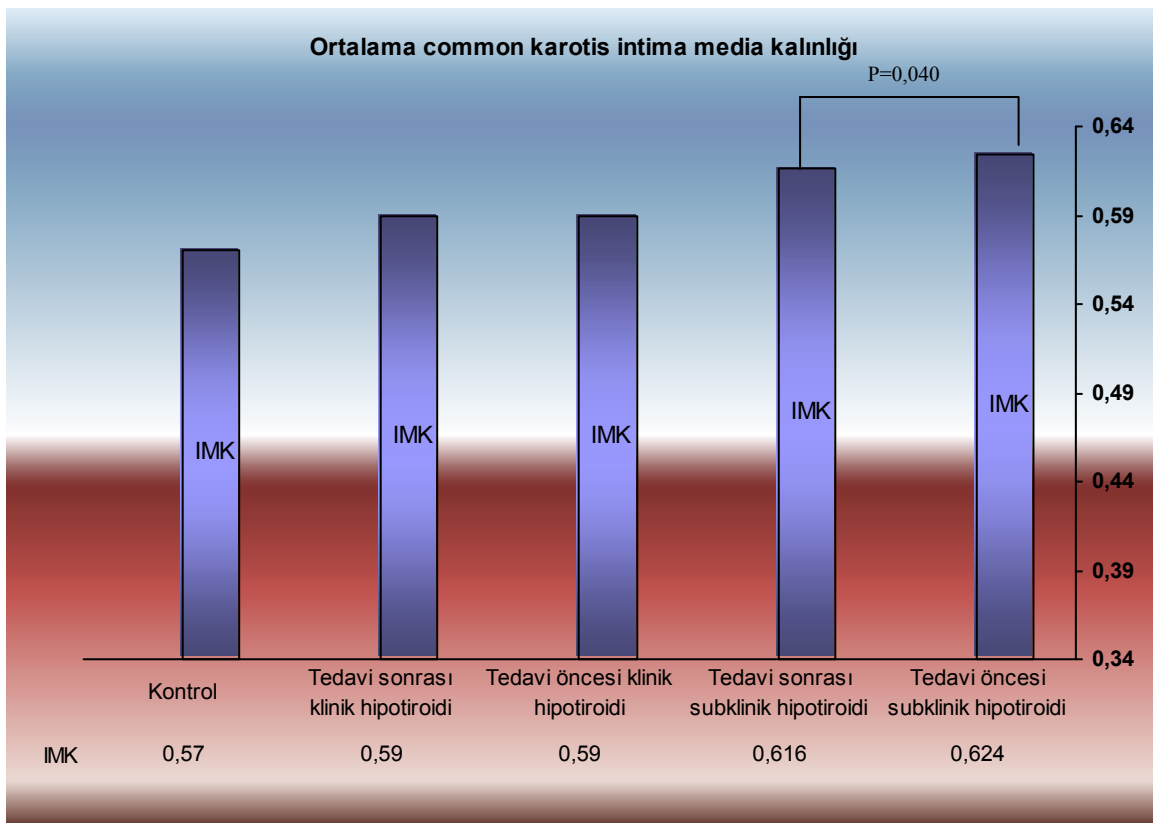
Klinik hipotiroidi grubunda levotiroksin tedavisi sonrası sağ ve sol common arterlerin karotis intima media kalınlığında değişiklik tespit edilmedi ($p>0,05$). Klinik hipotiroidi grubu ötiroidizm elde edildikten sonra RCCA distal kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmesine rağmen ($p = 0,041$), RCCA proximal, LCCA proximal, LCCA distal bölgelerinde değişiklik tespit edilmedi ($p>0,05$).



Şekil 10. Levotiroksin tedavisi öncesi ve sonrası karotis intima media bölgelerinin subklinik ve klinik hipotiroidi olgularında kontrol grubu ile karşılaştırılması

Levotiroksin tedavisi sonrası subklinik hipotiroidi ve klinik hipotiroidi gruplarında common karotis intima media kalınlığını tek bir veri olarak hesaplamak için RRCA proksimal, RRCA distal ve LCCA proksimal ve LCCA distal kalınlıkları toplanıp aritmetik ortalamaları alınarak ortalama common karotis arter intima mediası hesaplandı. Subklinik hipotiroidi grubu levotiroksin tedavisi ile ötiroidizm elde edildikten sonra common karotis arterin intima media kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edildi ($p = 0,040$). Subklinik hipotiroidi grubunun common karotis intima media kalınlığındaki azalması, TSH değeri 10 IU/L altındaki grup ile TSH 10 IU/L üstündeki grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmedi. Her iki grupta istatistiksel olarak karotis intima media kalınlığında azalma tespit edilmiştir. Klinik hipotiroidi grubunda ise levotiroksin tedavisi sonrası ortalama karotis intima media kalınlığında anlamlı bir azalma tespit edilmedi ($p > 0,05$).

Subklinik hipotiroidi grubunda levotiroksin tedavisi sonrası FT3’ deki değişimle olmasa da ($p > 0,05$) FT4’ deki artış ile bel kalınlığındaki azalma arasında bir negatif korelasyon tespit edildi ve multipl regresyon analizi yapıldığında ($\beta = 0,480$, $p = 0,015$) olarak bulundu. Levotiroksin tedavi süresi ile bel çevresi arasında negatif korelasyon saptandı ($p=0,042$). Multipl regresyon analizi yapıldığında levotiroksin tedavisi altında bel kalınlığında azalma olduğu tespit edildi ($\beta = - 0,378$, $p=0,030$). Subklinik hipotiroidi grubunda bel kalınlığındaki azalma ile ötiroid sol common karotis arter kalınlığı ile pozitif korele ($p = 0,036$) idi ve regresyon analizinde ($\beta = 0.582$, $p = 0,002$) olarak bulundu. Tedavi sonrası subklinik hipotiroidi grubunda bel kalınlığındaki azalma ile ötiroid common karotis intima media arasında da korelasyon tespit edildi ($p = 0,04$). Bu bulgu regresyon analizinde değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi ($\beta = 0,532$, $p = 0,006$).



Şekil 11. Levotiroksin tedavisi öncesi ve sonrası subklinik ve klinik hipotiroidi olguların kontrol grubuyla ortalama karotis intima media kalınlıkları açısından karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda primer klinik hipotiroidili ve subklinik hipotiroidili hastalarda plazma paraoksonaz-1 düzeyleri, hs-CRP ve common karotis arter intima media kalınlığı benzer demografik özelliklere sahip sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında farklı bulunmadı. Subklinik ve klinik hipotiroidili hastalarda kontrol vakalara göre anlamlı ölçüde artmış ateroskleroz bulgusu saptamadık. Levotiroksin tedavisinin hipotiroidi olgularındaki etkisini araştırmak için yaptığımız çalışmamızda, subklinik hipotiroidi ve klinik hipotiroidi grubunda, levotiroksin replasmanı ortalama dört ay önce başlandı, ötiroidizm elde edildikten ortalama iki ay sonra değerlendirilen paraoksonaz-1 aktivite düzeyi ve hs-CRP' de istatistiksel olarak anlamlı oranlarda değişiklik saptanmamıştır. Ancak levotiroksin tedavisi altında subklinik hipotiroidili hastaların KİMK değerlerinde anlamlı gerileme saptandı. Klinik hipotiroidili olgularda RCCA distal bölgesinde klinik azalma saptanmasına rağmen, ortalama ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma yoktu. Bu durum klinik hipotiroidi grubunda, muhtemelen vaka sayısı azlığından tespit edilememiştir.

Literatürde hipotiroidinin kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisini araştıran bir çok çalışmalar da vardır (6-8, 59, 102, 180-182). Hipotiroidili olgularda LDL kolesterol absorpsiyonunun artması, endotel disfonksiyonu hiperkoagulabilite, diastolik hipertansiyon gibi klasik risk faktörlerinin koroner arter hastalık riskini arttırabileceği üzerinde durulmasına rağmen (59), artmış kardiyovasküler riskin mekanizması henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Büyük hasta sayılarına dair veriler ise popülasyonda daha sık olması ve tedavisinin günümüzde bile tartışmalı olması nedeniyle subklinik hipotiroidi grubuna aittir. Subklinik hipotiroidi olguları kapsayan Rotterdam çalışmasında yaşlı kadınlarda subklinik hipotiroidi ile ateroskleroz ve myokard infarktüsü prevalansı doğru orantılı bulunurken (5), literatürde bu görüşü desteklemeyen veriler de mevcuttur (47, 60). Son yıllarda yapılan çalışmalarda lipid parametrelerindeki kantitatif değişikliklerin yanı sıra kalitatif değişiklikler, enzim ve reseptör aktivitesi değişiklikleri üzerinde de durulmaktadır. HDL-ilişkili bir enzim olan paraoksonaz-1'in (PON-1) HDL'nin lipoproteinlerin oksidasyonunu önleyici aktivitesinden sorumlu olduğu bildirilmektedir (18). Mackness ve ark. Tip 1 diyabetli olgularda PON-1 aktivite düzeylerinin, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında daha düşük tespit etmişlerdir (183) ve ateroskleroz gelişimi açısından risk faktörü olabileceği üzerinde durmuşlardır (183). PON-1 aktivite düzeyinin

azalmasının kardiyovasküler hastalık gelişimindeki önemi tartışmalı bir konudur. Son dönemde ötiroid hastalarda yapılan çalışmalarda PON-1 aktivitesinin düzeyinin azalmasının koroner arter hastalığı gelişimine neden olabileceği vurgulanmasına rağmen (23, 27) bu görüşün aksine PON-1 aktivite düzeyi ile koroner arter hastalığı gelişimi açısından risk faktörü olmadığını gösteren çalışmalarda mevcuttur (184, 185).

Mackness ve ark. (23, 27) İngiltere’de gerçekleştirilen bu çalışmalarda PON-1 aktivite düzeyi koroner arter hastalığı olanlarda 122,8 U/L bulunurken kontrol grubunda 214,6 U/L olarak bulunmuştur.

İran’da yapılan Azizi F ve ark.(185) araştırmasında koroner arter hastalığı olan hastaları, kontrol grubu ile karşılaştırdı ve her iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi. PON-1 aktivite düzeyi koroner arter hastalığı olanlarda 67 ± 37 IU/ml olarak bulunmuşken, kontrol grubunda 61 ± 28 olarak bulunmuştur. PON-1 düzeylerinde anlamlı bir fark ortaya konmamasının nedeni olarak etnik farklılıkların PON-1 aktivite düzeylerini düşük saptanmasına neden olduğu düşünülmüştür. Bu literatürlerin ışığı altında batı ülkelerinde PON-1 aktivite düzeylerinin ortalamasının İran’da yapılan bu çalışmalardan hem kontrol gruplarının hem de hasta gruplarının daha yüksek PON-1 aktivite düzeylerine sahip oldukları bulunmuştur.

Yakın zamanda yapılmış Azizi F ve ark yaptığı çalışmada PON1 aktivite düzeyi klinik hipotiroidili hastalarda azaldığı gösterilmiştir. Ancak hastaların ateroskleroz varlığı durumları ve levotiroksin tedavisiyle PON-1 aktivite düzeylerininin değişiminin olup olmadığı incelenmemiştir (28). Çalışmamızda PON-1 aktivite düzeyi, subklinik hipotiroidi, klinik hipotiroidi ve kontrol grubu ile karşılaştırdık. Subklinik hipotiroidi grubunda paraoksonaz aktivite düzeyini 77,4 U/L, klinik hipotiroid grubunda 46,8 U/L ve kontrol grubunda ise 58,7 U/L olarak bulunmuştur. PON-1 aktivite düzeyini azaltabileceği bilinen yaş (133), sigara içimi (186), BMI (157), dislipidemi (15) gibi faktörler gruplar arasında anlamlı değildi. Klinik hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatikselsel bir farka ulaşılmasına rağmen, klinik hipotiroidi grubunda PON-1 aktivite düzeyleri subklinik hipotiroidi ve kontrol grubundan daha düşük düzeylerdeydi. PON-1 aktivite düzeyinin klinik hipotiroidi grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulunması Azizi ve ark gerçekleştirdiği araştırma ile uyumlu olsada istatikselsel anlama ulaşmamıştır. Araştırmamızdaki PON-1 aktivite düzeyleri klinik hipotiroidi

olgulara kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel bir farka ulaşmaması nedeni olarak klinik hipotiroidi grubunun sekiz kişiyle sınırlı olması, kontrol grubunun PON-1 düzeylerinin beklenenden daha düşük düzeylerde olmasının rol oynayabileceğini düşündürmektedir. PON-1 aktivite düzeyi sağlıklı kontrol grubunda batı ülkelerinde çok daha yüksek düzeylerdeyken bizim çalışmamızda muhtemelen etnik faktörlerin etkisi ile PON-1 düzeyi oldukça düşük bulunmuştur. Bizde araştırmamızın sunucunda Azizi ve ark araştırmalarında olduğu gibi etnik faktörün PON-1 aktivite düzeyinde önemli olabileceğini düşünmekteyiz. Levotiroksin tedavisi ile ötroidizm elde edildikten iki ay sonra değerlendirilen PON-1 aktivite düzeyinde subklinik ve klinik olgularda anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi.

Literatür gözden geçirildiğinde subklinik hipotiroidi olgularda PON-1 aktivite düzeyinin araştırıldığı bir çalışma mevcuttur (178). Bu çalışmada bizim araştırmamızda olduğu gibi subklinik hipotiroidi olgularında PON-1 aktivite düzeyleri açısından kontrol grubundan farklı bulunmamıştır. Haralampos J ve ark bu çalışmada, TSH düzeyi 10 IU/L'nin üstünde 28 subklinik hipotiroidi hastası ile 30 kontrol vakasını PON-1 aktivitesi, lipid düzeyleri ve trombosit aktivatör faktör asetil hidrolaz düzeyi açısından değerlendirmiştir. PON-1 aktivite düzeyini ve total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL lipid parametrelerinin levotiroksin tedavi öncesi ve tedavi sonrasında da kontrol grubundan farklı bulmamışlardır. Bunun nedenin çalışmadaki HDL düzeylerinin levotiroksin tedavisi sonrası artış göstermediğini vurgulamışlardır (178). PON-1' aktivite düzeyinin HDL düzeyleri ile korele olduğu ve HDL düzeyindeki artışla PON-1 aktivite düzeyinde artış olduğunu daha önceki yayınlarda da vurgulanmıştır (18). Çalışmamızda subklinik hipotiroidi ve klinik hipotiroidi olgularında, Haralampos J ve ark çalışmasına benzer şekilde, PON-1 aktivite düzeyleri levotiroksin tedavisi sonrasında da artışın olmaması HDL düzeylerinin azalması nedeniyle olabileceğini düşündürmektedir.

Birçok klinik çalışmada KİMK artışı koroner ateroskleroz için gösterge olarak kabul edilmiştir (29, 187, 188). Diğer büyük arterlerdeki kalsifikasyon ve plak varlığının koroner arterlerdeki kalsifikasyonu ve plak varlığını gösterdiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (189, 190).

Baldassarre ve ark. KİMK'nı etkileyen faktörleri araştırmıştır. Araştırmalarında cinsiyet, yaş, sistolik kan basıncı, total kolesterol, trigliserid düzeylerinin pozitif

belirleyiciler, HDL kolesterol düzeylerinin negatif belirleyici olduğu bulunmuştur (29). Baldassarre (29) ve Folsom (123) karotis intima media kalınlığını alırken sadece sağ veya sol karotis arterleri değil, karotis görüntülerinin her iki segmentin proksimal ve distal bölgeleri ile ortalamalarının önemli olduğunu vurgulamıştır.

KİMK ölçüm yöntemleri arasında farklılıklar mevcuttur. En çok kabul gören ortalama KİMK çalışmamızda esas olarak değerlendirilmiştir. Daha önce Nagaski ve ark klinik hipotiroidili olgularda levotiroksin tedavisinin KİMK’da düzelme meydana getirdiği gösterilmiştir (125). Karotis intima media kalınlığı hipotiroidi ve kontrol grubunda en önemli predikte eden parametrenin yaş olduğu tespit edilmiştir. Klinik hipotiroidi grubunda ötiroidizm elde edildikten sonra KİMK ile TSH ve FT4 arasında bir korelasyon tespit edilmemiştir. Lipid profilindeki azalmanın karotis intima media değişikliğine yol açabileceği üzerinde durulmuştur.

Monzani ve ark. 45 subklinik hastayı 32 sağlıklı kontrolü karotis intima media kalınlığı açısından karşılaştırdı (126). Subklinik hipotiroidi grubunda karotis arter intima media kalınlığının kontrol grubundan yüksek olduğu ve ötiroidizm elde edildikten altı ay sonra yapılan karotis intima media kalınlığının azaldığını gösterdi. Subklinik hipotiroidi grubunda tedavi öncesinde LDL-kolesterol, T.kolesterolün ve trigliserid düzeylerinin kontrol vakalarına göre daha yüksek olduğu ve bu bulgunun subklinik hipotiroidi grubunda karotis intima media kalınlığını arttırdığı ve ötiroidizm elde edildikten sonra lipid düzeyleri normale dönmesinin karotis intima media kalınlığında azalma olduğunu vurgulamışlardır. TSH değerlerine göre hastalar ayrıldığında TSH değeri 10 U/L altında ve üstünde olan her iki grupta da karotis intima kalınlığında anlamlı azalma tespit edilmiştir.

Çalışmamızda karotis intima media kalınlıkları açısından subklinik, klinik ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Bunun nedeni olarak hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi gruplarında karotis arterin intima media kalınlığında artmasına neden olabilecek lipid farkı bizim çalışmamızda mevcut değildi. KİMK’ nın artmasına en önemli belirteçlerinde yaş ve lipid düzeyleri olduğu vurgulanmıştır (125, 126).

Subklinik hipotiroidi grubunda levotiroksin tedavisi sonrası ötiroidizm elde edildikten sonra RCCA proximal, LCCA prox, RCCA distal kalınlıklarında azalma tespit

edilmemesine rağmen, LCCA distal bölgesinde anlamlı bir azalma tespit edildi. Sağ ve sol common arterlerdeki karotis intima media kalınlığı değerlendirildiğinde sağ common arterde bir değişiklik gözlenmezken, sol common karotis arter karotis intima media kalınlığında anlamlı bir azalma tespit edildi. Klinik hipotiroidi grubu ötiroidizm elde edildikten sonra RCCA distal kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmesine rağmen, RCCA proximal, LCCA proximal, LCCA distal bölgelerinde değişiklik tespit edilmedi. Klinik hipotiroidi grubunda levotiroksin tedavisi sonrası sağ ve sol common karotis arterlerdeki intima media kalınlığı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik tespit edilmemesine rağmen sağ common karotis arter intima media kalınlığında azalma tespit edildi.

Levotiroksin tedavisi sonrası subklinik hipotiroidi ve klinik hipotiroidi gruplarında common karotis intima media kalınlığını tek bir veri olarak hesaplamak için RRCA proksimal, RRCA distal ve LCCA proksimal ve LCCA distal kalınlıkları toplanıp aritmetik ortalamaları alınarak common karotis arter intima mediası hesaplandı. Subklinik hipotiroidi grubu levotiroksin tedavisi ile ötiroidizm elde edildikten sonra common karotis arterin intima media kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edildi. Klinik hipotiroidi grubunda ise levotiroksin tedavisi sonrası karotis intima media kalınlığında anlamlı bir azalma tespit edilmedi. Subklinik hipotiroidi grubunun common karotis intima media kalınlığındaki azalması, TSH değeri 10 IU/L altındaki grup ile TSH 10 IU/L üstündeki gruba karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmedi.

Bizim araştırmamızda Monzani ve ark bulgularına paralel olarak subklinik hipotiroidi olgularında levotiroksin tedavisi altında KİMK azalma tespit edilmiştir. Levotiroksin tedavisinin KİMK'nın azalmasında olumlu etkilerinin olduğu göstermektedir. Bizim çalışmamızda da Nagasaki ve ark yaptıkları araştırmada olduğu gibi KİMK'nı predikte eden en önemli parametrenin yaş olduğu tespit edilmiştir.

Subklinik hipotiroidide birçok klinik TSH 10 mU/L'nin üzerindeki olguları tedavi etmektedir (55). TSH'nin 5–10 mU/L arasında olduğu olgularda tedavi ile bir düzelme tespit edilmemiş çalışmalar olmasına rağmen (56, 57). Monzani ve ark araştırması ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda subklinik hipotiroidi olgularında TSH değerlerinden bağımsız olarak karotis intima kalınlığında anlamlı azalma tespit edilmiştir. Subklinik hipotiroidi olgularındaki bel kalınlığının tedavi sonrası azalması ile karotis arter intima kalınlığının

azalması arasında korelasyon tespit edilmiştir. Bu sonuç Hak ve ark çalışmasındaki bulgularla benzer bir durumdur. Hak ve ark.(191) karotis intima media kalınlığını arttıran en önemli faktörlerin bel, kalça ve VKI olduğunu tespit etmiştir. Bizim çalışmamızda bel kalınlığında 1.8 cm gibi bir azalmanın karotis arter intima media kalınlığında değişiklik meydana getirmiştir.

Çalışmamızda PON-1 aktivite düzeyinin koroner arter hastalığı gelişimine etkisi karotis intima media kalınlığındaki değişime bakılarak değerlendirildi. Subklinik, klinik ve kontrol gruplarında PON-1 aktivite düzeyinin karotis intima media kalınlığına etkisi gözden geçirildi. PON-1 aktivite düzeyinin, klinik ve subklinik hipotiroidi olgularında levotiroksin tedavi öncesinde ve sonrasında karotis intima media kalınlığına etkisi olmadığı tespit edildi.

KİMK ile PON-1 aktivitesi arasındaki ilişki daha önceki birkaç araştırmada da ele alınmıştır. Çalışmamızda subklinik hipotiroidi grubunda levotiroksin tedavisi sonrası karotis intima media kalınlığında azalma tespit edilmesine rağmen, PON-1 aktivite düzeyinde bir değişim tespit edilmemesinin nedeni PON-1 aktivitesinin değişik polimorfizm (192) ve etnik farklılıklardan etkilenmesi yanında (185), Van Himbergen ve ark (193) savundukları teori gibi, erken aterosklerozda PON-1 aktivitesinin rol oynamadığı geç dönemde daha etkili olduğu düşünülmüştür.

Hs-CRP'nin aterosklerotik sürecin belirleyicisi olduğu gösterilmiştir. Bizde araştırmamızda KİMK, PON-1 ile genel risk faktörleri yanında hs- CRP düzeylerine bakıldı. Hs-CRP düzeyleri gerek klinik gerekse subklinik hipotiroidi olgular kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı. Subklinik hipotiroidi olgularında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hs- CRP düzeylerini yüksek tespit eden çalışmalar (92, 99, 194) olduğu gibi, kontrol gruplarından farksız bulan çalışmalarda (57, 195) mevcuttur. Bizim çalışmamızda da bu bulgulara benzer sonuçlar elde edilmiştir. Hs-CRP düzeyi yüksek bulan çalışmalardaki ortak özellikler hipotiroidi olgularında dislipidemisinin mevcut olmasıdır. Dislipidemisinin hs-CRP düzeyini etkilediği daha önce yapılmış araştırmalarda gösterilmiştir (29). Dislipidemisinin stabil plağın, stabil olmayan hale gelmesine neden olarak hs-CRP düzeylerini arttırmaktadır (123, 124). Bizim çalışmamızda ise subklinik grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında belirgin bir dislipidemi tespit

edilmemiştir. Kanımızca hs-CRP düzeylerinin farklı bulunmamasının en önemli nedeni budur.

Çalışmamızda hs-CRP ile PON-1 aktivite düzeyi arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Literatür gözden geçirildiğinde, ötiroid hastalarda Van Himbergen ve ark. (193) araştırmasında da hs-CRP ve PON-1 aktivitesi arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda lipid parametreleri açısından değerlendirildiğinde klinik hipotiroidi grubunda total kolesterol ve LDL kolesterol değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu. Klinik hipotiroidli olgularda diğer lipid parametreleri arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri ateroskleroz için önemli risk faktörleridir (196). Literatür verileri de benzer olarak klinik hipotiroidili hastalarda yüksek total kolesterol değerlerini işaret etmektedir. Mayo klinikte yapılan bir araştırmada 268 overt hipotiroidili hastanın lipid ölçümler değerlendirildiğinde % 91,4 hastada anormallik bulunmuştur (197). Karaciğer hücre yüzeyindeki LDL reseptör sayısının azalması LDL'nin azalmış katabolizmasına neden olmakta ve bu durum da kolesterol ekskresyonunun azalması ve apo B100 lipoproteinlerindeki artış ile sonuçlanmaktadır (198).

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 (59, 199).

Hastalarımızın bazal ölçümlerinde trigliserid ve HDL kolesterol düzeyleri gruplar arasında benzer bulundu.

Levotiroksin replasmanı sonrasında ise klinik hipotiroidi grubunda serum total kolesterol, istatistiksel olarak anlamlı oranlarda azaldı. Böylece klinik hipotiroidi grubunda daha az aterojenik bir lipid profili elde edildi. Subklinik hipotiroidi grubunda HDL düzeylerinde anlamlı düşme saptandı. Diğer lipid parametrelerinde anlamlı değişiklik gözlenmedi. Martinez ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi birçok çalışmada

hipotiroidi hastalarda levotiroksin replasmanı ile benzer lipid değişimleri bildirilmiştir (200-202). Bununla birlikte literatürde HDL düzeylerinin levotiroksin replasmanı ile değişmediği ve yine total kolesterol/HDL oranında farklılık saptanmadığını bildiren çalışmalar da vardır (181, 203).

Hipotiroidili olgularda diyastolik hipertansiyon sıklığının arttığı görülmektedir. Saioto ve ark klinik hipotiroidi 169 hastanın ötiroid kontrol grubuna göre üç kat daha fazla görüldüğünü tespit etmişlerdir (8). Yine klinik hipotiroidi ile diyastolik hipertansiyon gelişiminin arttığı gösteren diğer bir çalışmada Fommei (85) ve ark gerçekleştirdiği çalışmadır. Bu çalışmada tiroidektomi uygulanmadan önce normotensif olan olguların, tiroidektomi uygulama sonrası diyastolik hipertansiyon geliştiği ve levotiroksin tedavisi sonrası normotensif duruma tekrar geri döndükleridir. Bir başka çalışmada diyastolik kan basıncının sadece klinik hipotiroidli olgularda değil, subklinik hipotiroidili hastalarda da arttığını göstermiştir (87). Bizim çalışmamızda da Saioto, Fommei ve Luboshizky gerçekleştirdiği çalışmalardaki gibi, klinik ve subklinik hipotiroidi olgularının kontrol grubu ile karşılaştırıldığında diyastolik kan basıncının kontrol grubundan daha yüksek olduğu tespit edildi. Subklinik hipotiroidi grubunda diyastolik kan basıncı, kontrol grubundan ortalama dört kat fazla iken, klinik hipotiroidi grubunda kontrol grubundan iki kat fazla idi. Bu diyastolik kan basıncında artma nedeni olarak literatürler gözden geçirildiğinde hipotiroidi olgularda periferik vasküler resistansın artması ve arteryel sertleşme olabileceği görülmektedir (88, 89). Bir başka hipotezde hipotiroidi olgularda noradrenalin düzeylerinin arttığı ve vazodilatasyon meydana getiren iskelet kasındaki β adrenerjik reseptörlerde azalma tespit edilmesidir (8).

Çalışmamızda levotiroksin tedavisi sonrası klinik ve subklinik hasta grubunda ötiroidizm elde edildikten iki ay sonra hastaların tansiyonları tekrar ölçüldü ve diyastolik kan basıncında anlamlı bir azalma tespit edildi. Levotiroksin tedavisi sonrası sistolik ve diastolik kan basınçlarındaki azalma ile TSH'daki azalma ile pozitif korele bulunmuştur. Çalışmamızdan çıkan bu sonuç levotiroksin tedavisi hem klinik hipotiroidi hem de subklinik hipotiroidi grubunda TSH düzeyini ne kadar normale yaklaştırabilirsek, reversibl olan diyastolik kan basıncını azaltabileceğimizi düşündürmektedir.

Çalışmamızda sigara içimi gruplar arasında farklı olmamasına rağmen, daha önce yapılan bir çok araştırmalarla benzer olarak sigara içen olgularda hs-CRP ve KİMK'da

içmeyenler göre daha yüksek bulundu (29, 30, 191). Sigara içimin PON-1 aktivite düzeyi veya PON / HDL oranı açısından etkisi incelendiğinde Azizi ve ark (28) araştırmalarına benzer şekilde aralarında bir ilişki bulunmamıştır.

Çalışmamızda menapozun PON-1 aktivitesi düzeyi üzerine etkisi değerlendirildiğinde aralarında bir korelasyonun olmadığı gözlenmiştir. PON-1 aktivite düzeyinin menapoz öncesi ve sonrasındaki kadınlarda karşılaştırıldığında anlamlı bir fark tespit edilmedi. Bu sonuç son zamanlarda yapılan araştırmalardaki bulgularla benzerdi (204). Menapozu olan hastalar, menapozu olmayan hastalarla karşılaştırıldığında total kolesterol ve LDL kolesterolleri daha yüksek olarak bulundu. Bu sonucun ve yaşın menapozu olan kadınlarda karotis intima media kalınlığının artmasının sebeplerinden birisi olduğunu düşünmekteyiz.

Tiroid otoantikokları koroner kalp hastalığı saptanan kişilerde genel populyasyondan daha fazladır (205). Yunanistan'da yapılan bir çalışmada hiperkolesterolemik bireylerin %25'inde normokolesterolemik bireylerin ise %6'sında oto Ab pozitif saptanmıştır (206). 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 otoimmunitte ile serum hs- CRP, paraoksonaz aktivite düzeyi, karotis intima media kalınlığı veya serum lipid profili arasında bir ilişki bulunamamıştır.

6. SONUÇ

Klinik ve subklinik hipotiroidili hastalar benzer klasik kardiyovasküler risk faktörlerine sahip kontrol vakalarıyla karşılaştırıldığında aterosklerotik süreç bakımından farklı bulunmadı. Ancak levotiroksin tedavisinin KİMK'da azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. PON-1 aktivite ve hs-CRP düzeyleri tedavi öncesi klinik ve subklinik hipotiroidi hastalarında kontrol vakalarından farklı bulunmamıştır. Levotiroksin tedavisinin de PON-1 aktivite ve hs-CRP düzeylerine etkisi olmadığı anlaşılmıştır.

KAYNAKLAR

1. **De Groot JL** 2001 Endocrinology, 14 ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia
2. **Roberts CG, Ladenson PW** 2004 Hypothyroidism. Lancet 363:793-803
3. **McDermott MT, Ridgway EC** 2001 Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. J Clin Endocrinol Metab 86:4585-90
4. **Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al.** 1996 The development of ischemic heart disease in relation to autoimmune thyroid disease in a 20-year follow-up study of an English community. Thyroid 6:155-60
5. **Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC** 2000 Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. Ann Intern Med 132:270-8
6. **Lindeman RD, Romero LJ, Schade DS, Wayne S, Baumgartner RN, Garry PJ** 2003 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 13:595-600
7. **Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR** 2000 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 85:2993-3001
8. **Saito I, Saruta T** 1994 Hypertension in thyroid disorders. Endocrinol Metab Clin North Am 23:379-86
9. **Muller B, Zulewski H, Huber P, Ratcliffe JG, Staub JJ** 1995 Impaired action of thyroid hormone associated with smoking in women with hypothyroidism. N Engl J Med 333:964-9
10. **Morris MS, Bostom AG, Jacques PF, Selhub J, Rosenberg IH** 2001 Hyperhomocysteinemia and hypercholesterolemia associated with hypothyroidism in the third US National Health and Nutrition Examination Survey. Atherosclerosis 155:195-200
11. **Papaioannou GI, Lagasse M, Mather JF, Thompson PD** 2004 Treating hypothyroidism improves endothelial function. Metabolism 53:278-9
12. **Mertens A, Holvoet P** 2001 Oxidized LDL and HDL: antagonists in atherothrombosis. FASEB J 15:2073-84

13. **Calabresi L, Gomaschi M, Franchini G** 2003 Endothelial protection by high-density lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23:1724-31
14. **Graham Annette HDG, Rafique S, Owen J.S** 1997 Evidence for paraoxonase-independent inhibition of low-density lipoprotein oxidation by high-density lipoprotein. *Atherosclerosis* 135:193-204.
15. **Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL** 1998 Paraoxonase inhibits High-density Lipoprotein Oxidation and Preserves its Functions. *J Clin Invest* 101:1581-1590
16. **Durrington PN, Mackness B, Mackness MI** 2001 Paraoxonase and Atherosclerosis. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 21:473-480
17. **Mackness MI, Durrington PN, Mackness B** 2004 The role of paraoksonase 1 activity in cardiovascular disease: potential for therapeutic intervention. *Am J Cardiovasc Drugs* 4:211-7
18. **Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Connely PW, Hegele RA** 1996 Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 7:69-76
19. **Rousselot DB, Therond P, Beaudoux JL, Peynet J, Legrand A, Delatre J** 1999 High density lipoproteins and the oxidative hypothesis of atherosclerosis. *Clin Chem Lab Med* 37:939-49
20. **Duntas LH** 2002 Thyroid Disease and Lipids. *Thyroid* 12:287-293
21. **Michalopoulou G, Alevizaki M** 1998 High Serum cholesterol levels in persons with 'high-normal' TSH levels: should one extend the definition of subclinical hypothyroidism? *Eur J Endocrinol* 138:141-145
22. **Libby P** 2001 Managing the Risk of Atherosclerosis: The role of High-Density Lipoprotein. *Am J Cardiol* 88:3-8
23. **Mackness B, Davies GK, Turkie W, Lee E** 2001 Paraoxonase Status in Coronary Heart Disease. Are Activity and Concentration More Important Than Genotype? *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 21:1451-1457
24. **Mackness M, Mackness B** 2004 Paraoxonase 1 and Atherosclerosis: Is the gene or the protein more important? *Free Radic Biol Med* 37:1317-1323
25. **Mackness B, Durrington PN, Mackness MI** 1998 Human Serum Paraoxonase. *Gen Pharmac* 31:329-336
26. **Azarsız E, Kayıkcıoğlu M, Payzın S** 2002 PON1 activities and oxidative markers of LDL in patients with angiographically proven coronary artery disease. *International Journal of Cardiology* 91:43-51

27. **Mackness B, Durrington PN, Mackness MI** 2003 Low paraoxonase Activity Predicts Coronary Events in the Caerphilly Prospective Study. *Circulation* 107:2775-2779
28. **Azizi F, Raiszadeh F, Solati M** 2003 Serum Paraoxonase 1 activity is decreased in thyroid dysfunction. *J Endocrinol Invest* 26:703-709
29. **Baldassarre D, et al** 2000 Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors. *Stroke* 31:2426-30
30. **Magyar MT, Szikszai Z** 2003 Early-Onset Carotid Atherosclerosis Is Associated With Increased Intima-Media Thickness and Elevated Serum Levels of Inflammatory Markers. *Stroke* 34:58-63
31. **O'Brien KD, Chait A** 1994 The biology of the artery wall in atherogenesis. *Med Clin North Am* 78:41-67
32. **Navab M, Fogelman AM, Berliner JA** 1995 Pathogenesis of atherosclerosis. *AM J Cardiol* 76:18C-23C
33. **Stein EA** 1986 Lipids, Lipoproteins and Apolipoproteins. In Tietz NW. *Textbook of Clinical Chemistry*. Philadelphia WB Saunders Comp:829-900
34. **Guyton JR** 2001 Lipids in atherosclerotic lesion progression. In: Fuster V. *The vulnerable atherosclerotic plaque*. Armonk NY, Futura Publ 2001
35. **Lemieux L, Lamarche B, Couillard C** 2001 Total Cholesterol/HDL Cholesterol Ratio vs LDL Cholesterol/HDL cholesterol ratio as indices of ischemic hearth disease risk in men: The Quebec Cardiovascular Study. *Arch Intern Med* 16:2685-92
36. **Colles SM, Maxson JM, Carlson SG, Chisolm SG** 2001 Oxidized LDL-induced injury and apoptosis in atherosclerosis, potential roles for oxysterols. *Atherosclerosis* 159:153-163
37. **Inoue T, Uchida T, Kamishirado H** 2001 Clinical significance of antibody against oxidized low density lipoprotein in patients with atherosclerotic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 37:775-9
38. **Taskinen MR, Yki-Jarvinen H** 2000 Endothelial dysfunction in men with small LDL particles. *Circulation* 102:716-21
39. **Bruce C, Chouinard RA, Tall AR** 1998 Plasma lipid transfer proteins, high density lipoproteins, and reverse cholesterol transport. *Annu Rev Nutr* 18:297-330

40. **Kelso GJ, Stuart WP, Richter RJ, Furlong CE** 1994 Apolipoprotein J is associated with paraoxonase in human plasma. *Biochemistry* 33:832-9
41. **De Backer G, de Bacquer KM** 1998 Epidemiological aspects of high density lipoprotein cholesterol. *Atherosclerosis* 137:S1
42. **Stein O, Stein Y** 1999 Atheroprotective mechanism of HDL. *Atherosclerosis* 144:285-301
43. **Glomset JA** 1968 The plasma lecitin: cholesterol acyltransferase reaction. *J Lipid Res* 9:155-167
44. **Assmann G, von Eckardstein A, Nofer JR** 1999 Role of HDL in reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 146:S1
45. **Huang Y, von Eckardstein WS** 1995 Cholesterol efflux, cholesterol esterification, and cholesteryl ester transfer by LpA-I and LpAI/AII in native plasma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15:1412-8
46. **Dugi KA, Brandauer K, Schmidt N** 2001 Low hepatic lipase activity is a novel risk factor for coronary artery disease. *Circulation* 104:3057-3062
47. **Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al.** 1995 The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 43:55-68
48. **Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al.** 2002 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* 87:489-99
49. **Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC** 2000 Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 15:270-278
50. **Dayan CM, Daniels GH** 1996 Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 335:99-107
51. **Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M** 1996 Current status and performance goals for serum thyrotropin (TSH) assays. *Clin Chem* 42:140-5
52. **Lindsay RS, Toft AD** 1997 Hypothyroidism. *Lancet* 349:413-417
53. **Helfand M, Redfern CC** 1998 Clinical guideline, part 2. Screening for thyroid disease: an update. American College of Physicians. *Ann Intern Med* 129:144-58

54. **Diekman T, Lansberg PJ, Kastelein JJ, Wiersinga WM** 1995 Prevalence and correction of hypothyroidism in a large cohort of patients referred for dyslipidemia. *Arch Intern Med* 155:1490-5
55. **Kahaly GJ** 2000 Cardiovascular and Atherogenic Aspects of Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid* 10:665-679
56. **Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ** 2005 Consensus statement:Subclinical Thyroid Dysfunction: A joint Statement on Management from the American Association of Clinical Endocrinologist,the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 90:581-585
57. **Perez A, Cubero N, Sucunza E** 2004 Emerging Cardiovascular Risk Factors in Subclinical Hypothyroidism: Lack of change after restoration of euthyroidism. *Metabolism* 53:1512-1515
58. **Vanderpump M** 2003 Subclinical hypothyroidism: the case against treatment. *Trends Endocrinol Metab* 14:262-6
59. **Cappola AR, Ladenson PW** 2003 Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 88:2438-44
60. **Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al.** 2004 Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 291:228-38
61. **Bauer DC EB, Browner WS.** 1998 Thyroid functions and serum lipids in older women: a population-based study. *Am J Med* 104:546-51
62. **Elder J MA, St. J O'reilly et al** 1990 The relationship between serum cholesterol and serum thyrotropin, thyroxine and tri-iodothyronine concentrations in suspected hypothyroidism. 1990 36:110-113
63. **Valdemarsson S, Hannsson P, Hedner P** 1983 Relations between thyroid function, hepatic and lipoprotein lipase activities and plasma lipoprotein concentrations. *Acta Endocrinol* 104:50-60
64. **Packard CJ, Sheppard J, Lindsay GM** 1993 Thyroid replacement therapy and its influence on postheparin lipases and apolipoprotein-B metabolism in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 76:1209-16
65. **Thompson GR, Souter AK** 1981 Defects in receptor- mediated low density lipoprotein catabolism in homozygous familial hypercholesterolemia and hypothyroidism in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 78:2591-5

66. **Scarabotto I, Trezzi PR, Catapano AL** 1986 Experimental hypothyroidism modulates the expression of low density lipoprotein receptor by the liver. *Atherosclerosis* 59:329-33
67. **Day R, Gebhard RS, H. et al** 1989 Time course of hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity and messenger ribonucleic acid, biliary lipid secretion and hepatic cholesterol content in metimazole-treated hypothyroid and hypophysectomized rats after triiodothyronine administration: Possible linkage of cholesterol synthesis to biliary secretion. *Endocrinol* 125:459-68
68. **Vierhapper H, Nardi A, Grösser P** 2000 Low-density lipoprotein cholesterol in subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 10:981-984
69. **Ladenson PW, Wilson MC, Gardin J** 1994 Relationship of subclinical hypothyroidism to cardiovascular risk factors and disease in an elderly population. *Thyroid* 4:S18
70. **Chu JW, Crapo LM** 2001 The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. *J Clin Endocrinol Metab* 86:4591-9
71. **Staub JJ, Althaus BU, Engler H** 1992 Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. *Am J Med* 92:631-642
72. **Sundaram V, Hana AT, Koneru L, Newman HAI, Falko JM** 1997 Both Hypothyroidism and Hyperthyroidism Enhance Low Density Lipoprotein Oxidation. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3421-3424
73. **Diekman T, Demacker PN, Kastelein JJ, Stalenhoef AF, Wiersinga WM** 1998 Increased oxidizability of low-density lipoproteins in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 83:1752-5
74. **Hajjar KA, Nachman RL** 1996 The role of lipoprotein(a) in atherogenesis and thrombosis. *Annu Rev Med.* 47:423-42
75. **Pazos F, Alvarez JJ, Rubies-Prat J, Varela C, Lasuncion MA** 1995 Long-term thyroid replacement therapy and levels of lipoprotein(a) and other lipoproteins. *J Clin Endocrinol Metab* 80:562-6
76. **Tzotzas T, Krassas GE, Konstantinidis T, Bougoulia M** 2000 Changes in lipoprotein(a) levels in overt and subclinical hypothyroidism before and during treatment. *Thyroid* 10:803-8

77. **Yildirimkaya M, Ozata M, Yilmaz K, Kilinc C, Gundogan MA, Kutluay T** 1996 Lipoprotein(a) concentration in subclinical hypothyroidism before and after levo-thyroxine therapy. *Endocr J* 43:731-6
78. **Klausen IC, Nielsen FE, Hegedus L, Gerdes LU, Charles P, Faergeman O** 1992 Treatment of hypothyroidism reduces low-density lipoproteins but not lipoprotein(a). *Metabolism* 41:911-4
79. **Meier C, Staub JJ, Roth CB, et al.** 2001 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* 86:4860-6
80. **Caraccio N, Ferrannini E, Monzani F** 2002 Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1533-8
81. **Althaus BU, Staub JJ, Ryff-De Leche A, Oberhansli A, Stahelin HB** 1988 LDL/HDL-changes in subclinical hypothyroidism: possible risk factors for coronary heart disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 28:157-63
82. **Caron P, Calazel C, Parra HJ** 1990 Decreased HDL cholesterol in subclinical hypothyroidism: the effect of L-thyroxine therapy. *Clin Endocrinol* 33:519-523
83. **Meier C, Staub JJ, Roth CB, et al.** 2001 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* 86:4860-6
84. **Weintraub M, Grosskopf I, Tronstanesky Y** 1999 Thyroxine replacement therapy enhances clearance of chylomicron remnants in patients with hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 84:2532-2536
85. **Fommei E, Lervasi G** 2002 The role of thyroid hormone in blood pressure homeostasis: evidence from short-term hypothyroidism in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1996-2000
86. **Lam KS, Chan MK, Yeung RT** 1986 High-density lipoprotein cholesterol, hepatic lipase and lipoprotein lipase activities in thyroid dysfunction-effects of treatment. *Q J Med* 59:513-521
87. **Luboshitzky R, Aviv A** 2002 Risk Factors for Cardiovascular Disease in Women with Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid* 12:421-425

88. **Graettinger JS MJ, Checchia CS et al** 1958 A correlation of clinical and hemodynamic studies in patients with hypothyroidism. *J Clin Invest* 9:502-510
89. **Obuobie K, Smith J, Evans LM** 2002 Increased central arterial stiffness in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4662-4666
90. **Ridgway EC, Cooper DS, Walker H, Rodbard D, Maloof F** 1981 Peripheral responses to thyroid hormone before and after l-thyroxine therapy in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 53:1238-42
91. **Bell GM, Todd WT, Forfar JC, Martyn C** 1985 End-organ responses to thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 22:83-9
92. **Crain M.C MC, Guglielmetti M et al** 2003 Elevated C-reactive protein and homocysteine values:cardiovascular risk factors in hypothyroidism?A cross-sectional and double-blind,placebo-controlled trial. *Atherosclerosis* 166:379-386
93. **Nedrebo BG, Ericsson UB, Nygard O, et al.** 1998 Plasma total homocysteine levels in hyperthyroid and hypothyroid patients. *Metabolism* 47:89-93
94. **Hussein WI, Green R, Jacobsen DW, Faiman C** 1999 Normalization of hyperhomocysteinemia with L-thyroxine in hypothyroidism. *Ann Intern Med* 131:348-51
95. **Lien EA, Nedrebo BG, Varhaug JE, Nygard O, Aakvaag A, Ueland PM** 2000 Plasma total homocysteine levels during short-term iatrogenic hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 85:1049-53
96. **Diekman MJ, van der Put NM, Blom HJ, Tijssen JG, Wiersinga WM** 2001 Determinants of changes in plasma homocysteine in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 54:197-204
97. **Barbe F, Klein M, Chango A, et al.** 2001 Homocysteine, folate, vitamin B12, and transcobalamins in patients undergoing successive hypo- and hyperthyroid states. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1845-6
98. **Deicher R, Vierhapper H** 2002 Homocysteine: a risk factor for cardiovascular disease in subclinical hypothyroidism? *Thyroid* 12:733-6
99. **Tuzcu A, Bahceci M, Gokalp D** 2005 Subclinical Hypothyroidism may be Associated with Elevated High-sensitive C-Reactive Protein (Low Grade Inflammation) and Fasting Hyperinsulinemia. *Endocr J.* 52:89-94
100. **Ozcan O, Cakir E, Yaman H, et al.** 2005 The effects of thyroxine replacement on the levels of serum asymmetric dimethylarginine (ADMA) and other biochemical

- cardiovascular risk markers in patients with subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 63:203-6
101. **Hueston WJ, King DE, Geesey ME** 2005 Serum biomarkers for cardiovascular inflammation in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 63:582-7
 102. **Luboshitzky R, Herer P** 2004 Cardiovascular risk factors in middle-aged women with subclinical hypothyroidism. *Neuro Endocrinol Lett* 25:262-6
 103. **Perez A, Cubero JM, Sucunza N, et al.** 2004 Emerging cardiovascular risk factors in subclinical hypothyroidism: lack of change after restoration of euthyroidism. *Metabolism* 53:1512-5
 104. **Masunaga R, Nagasaka A, Nakai A** 1997 Alteration of platelet aggregation in patients with thyroid disorders. *Metabolism* 46:1128-1131
 105. **Hellem AJ, Seggaard E, Solem JH** 1975 The adhesiveness of human blood platelets and thyroid function. *Acta Med Scand* 197:15-17
 106. **Chadarevian R, Bruckert E, Leenhardt L, Giral P, Ankri A, Turpin G** 2001 Components of the fibrinolytic system are differently altered in moderate and severe hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 86:732-7
 107. **Hanley AJ, Williams K, Stern MP, Haffner SM** 2002 Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 25:1177-84
 108. **Bakker SJ, ter Maaten JC, Popp-Snijders C, Slaets JP, Heine RJ, Gans RO** 2001 The relationship between thyrotropin and low density lipoprotein cholesterol is modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1206-11
 109. **Lekakis J, Papamichael C, Alevizaki M** 1997 Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilatation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism and high normal serum thyrotropin values. *Thyroid* 7:411-414
 110. **Britten MB, Zeiher AM, Schachinger V** 1999 Clinical importance of coronary endothelial vasodilator dysfunction and therapeutic options. *J Intern Med* 245:315-327
 111. **Papaioannou GI, Lagasse M** 2004 Treating Hypothyroidism Improves Endothelial Function. *Metabolism* 53:278-279
 112. **Taddei S, Caraccio N, Viridis A, et al.** 2003 Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 88:3731-7

113. **Hanna AN, Titterington LC, Lantry LE** 1995 Thyronines and probucol inhibition of human capillary endothelial cell-induced low-density lipoprotein oxidation. *Biochem Pharmacol* 50:1627-1633
114. **Hanna AN, Feller DR, Witiak DT** 1993 Inhibition of low density lipoprotein oxidation by thyronines and probucol. *Biochem Pharmacol* 45:753-762
115. **Benvenga S, Chanmann HJ, Robbins J** 1990 Localization of the thyroxine binding sites in apolipoprotein B-100 of human low-density lipoproteins. *Endocrinology* 127:2241-2246
116. **Oge A, Sozmen E, Karaoglu AO** 2004 Effect of thyroid function on LDL oxidation in hypothyroidism and hyperthyroidism. *Endocr Res* 30:481-489
117. **Glagov S WE, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ** 1987 Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 316:1371-1375
118. **Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R** 1986 Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 74:1399-1406
119. **Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond G** 1993 Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall: verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb* 13:482-486
120. **Crouse JR, Byington RP, Bond MG, et al.** 1995 Pravastatin, lipids, and atherosclerosis in the carotid arteries (PLAC-II). *Am J Cardiol* 75:455-459
121. **Salonen R, Salonen JT** 1990 Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonography study. *Atherosclerosis* 81:33-40
122. **Winbeck K, Kukla C, Poppert H** 2002 Elevated C-reactive protein is associated with an increased intima to media thickness of the common carotid artery. *Cerebrovasc Dis* 13:57-63
123. **Folsom AR, PharmD AN, Catellier D, Juneja HS, Wu KK** 2002 C-Reactive protein and incident coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Am Heart J* 144:233-8
124. **Cao JJ, Thach C, Manolio TA, Psaty BM** 2003 C-Reactive Protein, Carotid Intima-Media Thickness, and Incidence of Ischemic Stroke in the Elderly The Cardiovascular Health Study. *Circulation* 108:166-170

125. **Nagasaki T, Inaba M, Henmi Y** 2003 Decrease in carotid intima-media thickness in hypothyroid patients after normalization of thyroid function. *Clin Endocrinol* 59:607-612
126. **Monzani F, Caraccio M** 2004 Effect of Levothyroxine Replacement on Lipid Profile and Intima-Media Thickness in Subclinical Hypothyroidism:A Double-Blind,Placebo-Controlled Study. *The Journal Clinical Endocrinology & Metabolism* 89:2099-2106
127. **Hong-Liang L, De-Pei L, Chihj-Chuan L** 2003 Paraoxonase gene polymorphism, oxidative stress and diseases. *J Mol Med* 81:766-79
128. **Aviram M, Rosenblat M, Scott B, et al.** 1999 Human serum paraoxonase (PON 1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Rad Biol & Med* 26:892-904
129. **Sorenson RC, Bisgaier CL, Aviram M, Hsu C, Billecke S, La BN** 1999 Human serum paraoxonase/arylesterase's retained hydrophobic N-terminal leader sequence associates with HDLs by binding phospholipids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19:2214-25
130. **Baskol G, Kose K** 2004 Paraoksonaz: biyokimyasal özellikleri, fonksiyonları ve klinik önemi. *Erciyes Tıp Fakültesi Dergisi* 26:75-80
131. **Martinelli N, Girelli D, Oliveri O** 2004 Interaction between smoking and PON-2 Ser311Cys polymorphism as a determinant of the risk of myocardial infarction. *Eur J Clin Invest.* 2004 34:14-20
132. **Reddy ST, Wadleigh DJ, Grijalva V** 2001 Human paraoxonase-3 is an HDL - associated enzyme with biological activity similar to paraoxonase-1 protein but is not regulated by oxidized lipids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21:542-7
133. **Seres I, Paragh G, Deschene E, Fulop TJ, Khalil A** 2004 Study of factors influencing the decreased HDL associated PON1 activity with aging. *Exp Gerontol* 39:59-66
134. **Lourdes R, Bharti M, Durrington PN, Hernandez A, Mackness MI** 2001 Hydrolysis of platelet-activating factor by human serum paraoxonase. *Biochem J* 354:1-7
135. **Cathcart MK, McNally AK, Chisolm GM** 1991 Lipoxygenase-mediated transformation of human low density lipoprotein to oxidized and cytotoxic complex. *J Lipid Res* 32:63-70

136. **La Du BN, Aviram M, Billecke S, Navab M** 1999 Quantification of human serum paraoxonase by enzyme-linked immunoassay: population differences in protein concentrations. *Chem -Biol Inter* 119:379-88
137. **Rye KA, Clay MA, Barter PJ** 1999 Remodelling of high-density lipoproteins by plasma factors. *Atherosclerosis* 145:227-238
138. **Shoji T, Nishizawa Y, Fukumato M, et al.** 2000 Inverse relationship between circulating oxidized low density lipoprotein (OxLDL) and anti-oxidized LDL antibody levels in healthy subjects. *Atherosclerosis* 148:171-7
139. **Aviram M, Hardak E, Vaya J, et al.** 2000 Human serum paraoxonases (PON1) Q and R selectively decrease lipid peroxides in human coronary and carotid atherosclerotic lesions. *Circulation* 101:2510-17
140. **Mackness MI, Arrol S, Abbott C, Durrington PN** 1993 Protection of low-density lipoprotein against oxidative modification by high-density lipoprotein associated paraoxonase. *Atherosclerosis* 104:129-35
141. **Costa TG, Cole LG, Furlong CE** 2003 Polymorphisms of paraoxonase (PON1) and their significance in clinical toxicology of organophosphates. *J Toxicol Clin Toxicol* 41:37-45
142. **Mackness MI, Durrington PN, Mackness B** 2000 How high-density lipoprotein protects against the effects of lipid peroxidation. *Curr Opin Lipidol* 11:383-388
143. **Aviram M, Billecke S** 1998 Paraoxonase Active Site Required for Protection Against LDL Oxidation Involves Its Free Sulfhydryl Group and Is Different From That Required for Its Arylesterase/paraoxonase Activities. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 18:1617-1624
144. **Sanghera DK, Saha N, Aston CE, Kamboh MI** 1997 Genetic polymorphism of paraoxonase and risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17:1067-73
145. **Rao MN, Marmillot P, Gong M** 2003 Light, but not heavy alcohol drinking, stimulates paraoxonase by upregulating liver mRNA in rats and humans. *Metabolism* 52:1287-1294
146. **James RW, Leviev I, Ruiz J, Passa P, Froguel P, Blatter GMC** 2000 Promoter polymorphism T(-107)C of the paraoxonase PON1 gene is a risk factor for coronary heart disease in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 49:1390-1393

147. **Sutherland WH, Manning PJ, de Jong SA, Allum AR, Jones SD, Williams SM** 2001 Hormone-replacement therapy increases serum paraoxonase arylesterase activity in diabetic postmenopausal women. *Metabolism* 50:319-324
148. **Aviram M, Rosenblat M, Gaitini D** 2004 Pomegranate juice consumption for 3 years by patients with carotid artery stenosis reduces common carotid intima-media thickness, blood pressure and LDL oxidation. *Clin Nutr* 23:423-433
149. **Aviram M, Dornfeld L, Rosenblat M, Volkova N, Kaplan M, Coleman R** 2000 Pomegranate juice consumption reduces oxidative stress, atherogenic modifications to LDL, and platelet aggregation: studies in humans and in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice. *Am J Nutr* 71:1062-1076
150. **Gail PK** 2002 Vitamin C and E intake is associated with increased paraoxonase activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22:1329-1333
151. **James RW, Leviev I, Righetti A** 2000 Smoking is associated with reduced serum paraoxonase activity and concentration in patients with coronary artery disease. *Circulation* 101:2252-7
152. **Deakin SP, James RW** 2004 Genetic and environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-1. *Clin Sci* 107:435-47
153. **Costa LG, Vitalone A, Cole TB, Furlong CE** 2005 Modulation of paraoxonase (PON-1) activity. *Biochem Pharmacol* 69:541-50
154. **Shih DM, Reddy S, Lusa AJ** 2002 CHD and atherosclerosis: human epidemiological studies and transgenic mouse models. In: Costa LG, Furlong CE, eds. *Paraoxonase (PON1) in Health and Disease: Basic and Clinical Aspects*. Boston, Mass: Kluwer Academic Publishers:93-123
155. **Vincent-Viry M, Sass C, Bastien S** 2003 PON1-P192 phenotype and genotype assessments in 918 subjects of Stanislas cohort study. *Clin Chem Lab Med* 41:535-540
156. **Mackness B, Durrington PN, Boulton AJM, Mackness MI** 2000 Low paraoxonase activity in type II diabetes complicated by retinopathy. *Clin Sci* 98:355-363
157. **Senti M, Tomas M, Fito M** 2003 Antioxidant paraoxonase 1 activity in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 88:5422-5426

158. **Feingold K, Memon RA, Moser AH** 1998 Paraoxonase activity in the serum and hepatic mRNA levels decrease during the acute phase response. *Atherosclerosis* 139:307-315
159. **Navab M, Hama SY, Van Lenten BJ** 1997 Mildly oxidized LDL induces an increased apolipoprotein J/paraoxonase ratio. *J Clin Invest* 99:2005-20
160. **Kumon Y, Suehiro T, Ikeda Y** 2003 Human paraoxonase-1 gene expression by HepG2 cells is downregulated by interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha, but is upregulated by interleukin-6. *Life Sci* 73:2807-2815
161. **Mackness MI, Arrol S, Abbott C, Durrington PN** 1991 Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low density lipoprotein. *FEBS Lett* 286:152-4
162. **Mackness MI, Harty D, Bhatnagar D, Winocour PH AS, Ishola M., PN D** 1991 Serum paraoxonase activity in familial hypercholesterolaemia and insulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 86:193-199
163. **Hegele RA, Brunt JH, Connelly PW** 1995 A polymorphism of the paraoxonase gene associated with variation in plasma lipoproteins in a genetic isolate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15:89-95
164. **Ayub A, Mackness MI, Arrol S, Mackness B, Patel J, Durrington PN** 1999 Serum paraoxonase after myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19:330-335
165. **Mackness M, Durrington P, Mackness B** 2004 Paraoxonase 1 activity, concentration and genotype in cardiovascular disease. *Current Opinion in Lipidology* 15:399-404
166. **Shih DM, Gu L, Hama S** 1996 Genetic-dietary regulation of serum paraoxonase expression and its role in atherogenesis in a mouse model. *J Clin Invest* 97:1630-1639
167. **Rodrigo L MB, Durrington PN et al** 2001 Hydrolysis of platelet-activating factor by human serum paraoxonase. *Biochem J* 354:1-7
168. **Jarvik GP, Hatsukami TS, Carlson C, et al.** 2003 Paraoxonase activity, but not haplotype utilizing the linkage disequilibrium structure, predicts vascular disease. *ArteriosclerThromb Vas Biol* 23:1465-1471
169. **Watson AD, Berliner JA, Hama SY** 1995 Protective effect of high density lipoprotein associated paraoxonase-inhibition of the biological activity of minimally oxidised low-density lipoprotein. *J Clin Invest* 96:2882-2891

170. **Suc I, Escargueli-Blanc M, Troly R** 1997 HDL and apoA1 prevent cell death of endothelial cells induced by oxidized LDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17:2158-2166
171. **Mackness B, Hine D, Liu Y** 2004 Paraonase-1 inhibits oxidised LDL-induced MCP-1 production by endothelial cells. *Biochemical and Biophysical Research Communication* 318:680-683
172. **Navab M, Berliner G, Subbance G** 2001 HDL and the inflammatory response induced by LDL-derived oxidized phospholipids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21:481-488
173. **Williams KJ, Tabas I** 1995 The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15:551-61
174. **Berliner JA, Navab M, Fogelman AM** Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 91:2488-96
175. **Wilkins GM, Leae DS** 1994 The effects of free radical scavengers on the oxidation of low-density lipoproteins by macrophages. *Biochem Biophys Acta* 1215:250-258
176. **La Du BN** 1992 Human serum paraonase/arylesterase. In *Pharmacogenetics of Drug Metabolism. Pharmacogenetics of Drug Metabolism*. W. Kalow, editor. Pergamon Press, New York.:51-91
177. **Sarandol E, Tas S, Dirican M, Serdar Z** 2004 Oxidative stress and serum paraonase activity in experimental hypothyroidism : effect of vitamin E supplementation. *Cell Biochem Funct* in press
178. **Haralampos J, Milionis AP, Tambaki C, Kanioglu MSE, Alexandros D. Tselepis, and Agathocles Tsatsoulis** 2005 Thyroid Substitution Therapy Induces High-Density Lipoprotein–Associated Platelet-Activating Factor – Acetylhydrolase in Patients with Subclinical Hypothyroidism: A Potential Antiatherogenic Effect. *Thyroid* 15
179. **Elsa R, Drazenka S, Vera SR** 1999 Paraonase and arylesterase activities in the serum of two hyperlipoproteinemic patients after treated extracorporal lipid precipitation. *Chem Biol Inter* 119:405-9
180. **Christ-Crain M, Meier C, Guglielmetti M, et al.** 2003 Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis* 166:379-86

181. **Duntas LH** 2002 Thyroid disease and lipids. *Thyroid* 12:287-93
182. **Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, et al.** 2005 Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. *Arch Intern Med* 165:2460-6
183. **Mackness B, Durrington PN, Boulton AJM, Mackness MI** 2002 Serum paraoxonase activity in patients with type I diabetes compared to healthy controls. *Eur J Clin Invest* 259-264.32:259-264
184. **Rahmani M, Raiszadeh F, Allahverdian S, Kiaii S, Navab M, Azizi F** 2002 Coronary artery disease is associated with the ratio of apolipoprotein A-I/B and serum concentration of apolipoprotein B, but not with paraoxonase enzyme activity in Iranian subjects. *Atherosclerosis* 162:381–389
185. **Azizi F, Rahmani M, Raiszadeh F, Solati M, Navab M** 2002 Association of lipids, lipoproteins, apolipoproteins and paraoxonase enzyme activity with premature coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 13:9-16
186. **Boemi M, Sirolla C, Testa R, Cenerelli P, Fumelli P, James RW** 2004 Smoking is associated with reduced serum levels of the antioxidant enzyme, paraoxonase, in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 21:423-427
187. **O'Leary DG, Polak JF, Kronmal RA** 1992 Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the cardiovascular health study. *Stroke* 23:1752-1760
188. **Geroulakos G, O'Gorman D, Nicolaides A** 1994 Carotid intima-media thickness: correlation with the British regional heart study risk score. *J Intern Med* 235:431-433
189. **Sullivan DR, Marwick TH, Freedman SB** 1990 A new method of scoring coronary angiograms to reflect extent of coronary atherosclerosis and improve correlation with major risk factors. *Am Heart J* 119:1262-1266
190. **Burke GL, Evans GW, Riley WA** 1995 Arterial Wall Thickness Is Associated With Prevalent Cardiovascular Disease in Middle-Aged Adults. *Arteriosclerosis* 13:187-198
191. **Hak AE, Coen DA, Bots ML, Polderman KH** 1999 Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in Healthy, middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19:1986-1991

192. **Kiortsis DN, Tsouli S, Lourida ES, Xydis V** 2005 Lack of Association Between Carotid Intima-Media Thickness and PAF-Acetylhydrolase Mass and Activity in Patients with Primary Hyperlipidemia. *Angiology* 56:451-458
193. **Van Himbergen TM, Roest M, Graff J, Jansen EHJ, Hattori H, Kastelein JJP** 2005 Indications that paraoxonase-1 contributes to plasma high density lipoprotein levels in familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res* 46(3):445-451
194. **Kvetny J, Heldgaard PE, Bladbjerg EM, Gram J** 2004 Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. *Clin Endocrinol (Oxf)* 61:232-238
195. **Hueston WJ, King DE, Geesey ME** 2005 Serum biomarkers for cardiovascular inflammation in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 63:582-587
196. **SoRelle R** 2002 ATP III calls for more intensive low-density lipoprotein lowering in target groups. *Circulation* 106:e9068-8
197. **O'Brien T, Dinneen SF, O'Brien PC, Palumbo PJ** 1993 Hyperlipidemia in patients with primary and secondary hypothyroidism. *Mayo Clin Proc* 68:860-6
198. **Walton KW, Scott PJ, Dykes PW, Davies JW** 1965 The significance of alterations in serum lipids in thyroid dysfunction. II. Alterations of the metabolism and turnover of ¹³¹I-low-density lipoproteins in hypothyroidism and thyrotoxicosis. *Clin Sci* 29:217-38
199. **Lewin** 2002 Evidence Report: Management of subclinical thyroid disease. The Endocrine Society, pp 1-85
200. **Martinez-Triguero ML, Hernandez-Mijares A, Nguyen TT, et al.** 1998 Effect of thyroid hormone replacement on lipoprotein(a), lipids, and apolipoproteins in subjects with hypothyroidism. *Mayo Clin Proc* 73:837-41
201. **Sachs BA, Wolfman L, Murthy G** 1968 Lipid and clinical response to a new thyroid hormone combination. *Am J Med Sci* 256:232-8
202. **Scottolini AG, Bhagavan NV, Oshiro TH, Abe SY** 1980 Serum high-density lipoprotein cholesterol concentrations in hypo- and hyperthyroidism. *Clin Chem* 26:584-7
203. **Friis T, Pedersen LR** 1987 Serum lipids in hyper- and hypothyroidism before and after treatment. *Clin Chim Acta* 162:155-63
204. **Zago V, Sanguinetti S, Brites F** 2004 Impaired high density lipoprotein antioxidant activity in healthy postmenopausal women. *Atherosclerosis* 177:203-210

205. **Bastienie PA, Bonnyns M, Neve P, Vanhaelst L** 1972 Asymptomatic atrophic thyroiditis in coronary heart-disease. *Lancet* 1:1072
206. **Pallas D, Koutras DA, Adamopoulos P, et al.** 1991 Increased mean serum thyrotropin in apparently euthyroid hypercholesterolemic patients: does it mean occult hypothyroidism? *J Endocrinol Invest* 14:743-6