

To cite this article: Güngüneş A, Çelik K, Şahin M, Özbek M, Çakal E, Çakır E, Yıldırım İS, Delibaşı T. Kardiyovasküler risk faktörü olarak fibrinojen, yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein ve lipid parametrelerinin subklinik hipotiroidili hastalardaki düzeyi. Turk J Clin Lab 2016;7(3): 65-71.

■ Original Article

Kardiyovasküler risk faktörü olarak fibrinojen, yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein ve lipid parametrelerinin subklinik hipotiroidili hastalardaki düzeyi

Levels of fibrinogen, high sensitive C-reactive protein and lipid parameters as a cardiovascular risk factor in subclinical hypothyroid patients

Aşkın GÜNGÜNEŞ^{1a}, Kudret ÇELİK², Mustafa ŞAHİN³, Mustafa ÖZBEK⁴, Erman ÇAKAL⁴, Evrim ÇAKIR⁴, İsmail Safa YILDIRIM², Tuncay DELİBAŞI⁴.

¹Kırıkkale Üniveristesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Kırıkkale,

²SB Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği, Ankara,

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara,

⁴SB Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Subklinik hipotiroidi hafif orta tiroid yetmezlik durumudur. Kardiyovasküler risk artışı ile ilişkili bir durumdur. Dislipidemi ve koagülasyonla ilgili parametrelerdeki değişiklikler subklinik hipotiroidide potansiyel olarak ateroskleroz gelişiminden sorumlu olabilir. Bu çalışmada, subklinik hipotiroidili hastalar ile kontrol grubu arasında kardiyovasküler risk faktörü olarak fibrinojen, yüksek duyarlılıklı C-reaktif Protein ve lipid parametreleri bakımından fark olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Yeni tanı almış 44 subklinik hipotiroidili hasta ve kontrol grubu olarak ise bilinen herhangi bir hastalığı olmayan sağlıklı 44 kişi çalışmaya alındı. Sigara ve alkol kullananlar çalışmaya dahil edilmedi. Serbest tiroid hormonları normal sınırlarda iken serum TSH değerinin 4 mIU/L'den büyük olması subklinik hipotiroidi olarak tanımlandı. Vaka ve kontrol grubu fibrinojen, yüksek duyarlılıklı C-reaktif Protein ve lipid parametreleri bakımından birbiriyle karşılaştırıldı.

Bulgular: Vaka grubunda fibrinojen, yüksek duyarlılıklı C-reaktif Protein ve total kolesterol düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,042$, sırasıyla). Vaka grubunda ortalama TSH düzeyi 6,3 mIU/L olup TSH düzeyine göre alt gruplar incelendiğinde fibrinojen, yüksek duyarlılıklı C-reaktif Protein ve total kolesterol bakımından TSH değeri 6-10 mIU/L arasında olan grupla 10 mIU/L 'dan büyük olan grup arasında anlamlı fark izlenmedi ($p = 0,283$, $p = 0,140$, $p = 0,283$, sırasıyla).

Sonuçlar: Bu çalışmanın sonuçları fibrinojen, yüksek duyarlılıklı C-reaktif Protein ve total kolesterol düzeylerinin subklinik hipotiroidili hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek olduğunu gösterdi. Bu faktörler, subklinik hipotiroidi varlığında artmış ateroskleroz riskine katkıda bulunabilir.

Anahtar kelimeler: Hipotiroidi fibrinojen, C-reaktif protein, kolesterol, ateroskleroz, subklinik bozukluklar

Corresponding Author: Dr. Aşkın Güngüneş, Kırıkkale Üniveristesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Kırıkkale, TURKEY

Phone:+90 505 492 10 53 e-mail: askn79@yahoo.com

Received 16.02.2016, accepted 20.03.2016

doi. 10.18663/tjcl.34283

This paper was presented as a poster in "32. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi 2010: 13-17 Ekim, P198"

ABSTRACT

Aim: Subclinical hypothyroidism is defined as mild thyroid failure and it is associated with an increase in cardiovascular risk. The changes in the parameters related to dyslipidemia and coagulation may potentially contribute to the development of atherosclerosis in subclinical hypothyroidism. In this study, we aimed to investigate the difference between the subclinical hypothyroid patients and the control group in terms of fibrinogen, high sensitive C-reactive protein and lipid parameters as a cardiovascular risk factor.

Material and Methods: The participants of this study were 44 newly-diagnosed subclinical hypothyroid patients. The control group was composed of 44 healthy subjects with no specific disease. Smokers and alcohol consumers were not included in the study. Serum TSH level greater than 4 mIU/L was defined as subclinical hypothyroidism while free thyroid hormones within normal limits. The patient and the control group were compared in terms of fibrinogen, high sensitive C-reactive protein and lipid parameters.

Results: Fibrinogen, high sensitive C-reactive protein and total cholesterol levels in the patient group were found statistically higher than those of the control group ($P < 0.001$, $P < 0.001$, $P = 0.042$, respectively). The average TSH level was 6.3 mIU/L in the patient group. When the sub-groups were examined according to their TSH levels in terms of fibrinogen, high sensitive CRP and total cholesterol, we observed no statistically significant difference between the group with TSH level between 6-10 mIU/L and the group with TSH level higher than 10 mIU/L ($P = 0.283$, $P = 0.140$, $P = 0.283$, respectively).

Conclusion: The results of this study showed that, in the subclinical hypothyroid patients fibrinogen, high sensitive C-reactive protein and total cholesterol levels were statistically higher than those of the control group. These factors may contribute to increased atherosclerosis in subclinical hypothyroidism.

Key words: Hypothyroidism, fibrinogen, C-reactive protein, cholesterol, atherosclerosis, subclinical disturbances

Giriş

Subklinik hipotiroidi, serum TSH düzeyindeki ılımlı artışla birlikte serum serbest tiroid hormon düzeylerinin normal olduğu hafif orta tiroid yetmezlik durumudur [1,2]. Kardiyovasküler sistem tiroid hormonlarının major hedef dokularından biridir [3,4]. Tiroid hormon eksikliğinde artmış ateroskleroz riskinin varlığı yapılan otopsisler ve epidemiyolojik çalışmalarla gösterilmiştir. Bu durumun bir kısmı hiperkolesterolemiye özellikle de düşük dansiteli lipoprotein (LDL) artışına bağlı olabilir [5,6]. Dahası sistemik vasküler rezistans artışına bağlı meydana gelen diyastolik hipertansiyon, artmış arteriyel sertlik, endotelial disfonksiyon, koagülasyon parametrelerindeki değişimler ve C-reaktif proteinin (CRP) artmış düzeyleri aşikar ve muhtemelen de subklinik hipotiroidide kardiyovasküler risk artışı ile ilişkili olabilecek diğer faktörlerdir [6,7]. Fibrinojen, multifonksiyonel kompleks bir glikoproteindir. Fibrinojen ve kardiyovasküler hastalık riski arasında güçlü ve bağımsız bir ilişki mevcuttur [8-10]. Subklinik hipotiroidi varlığında fibrinojen ve diğer koagülasyon parametrelerinde bazı değişikliklerin olduğu daha önceki çalışmalarda rapor edilmiştir [11-13]. Bu çalışmanın amacı, subklinik hipotiroidi tanısı almış ve henüz tedavi başlanmamış hastalar ile sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunu, kardiyovasküler hastalık gelişiminde risk faktörü olabilecek fibrinojen, yüksek duyarlılıklı CRP (Hs CRP) ve lipid parametreleri bakımından karşılaştırmak ve gruplar arasında bir fark olup olmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye polikliniğine başvuran 44 subklinik hipotiroidili hasta ve kontrol grubu olarak da herhangi bir yakınması olmayan, tiroid fonksiyonları normal olan sağlıklı 44 birey çalışmaya dahil edildi. Subklinik hipotiroidili hastalar yeni tanı almış ve bu nedenle henüz tedavi başlanmamış vakalar arasından seçildi. Koroner arter hastalığı, diabetes mellitus, hipertansiyon, kanser, böbrek yetersizliği, kronik karaciğer hastalığı olanlar ve gebeler ile sigara, alkol kullanımı olanlar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan olguların anamnezleri alındıktan sonra fizik muayeneleri yapıldı. Tüm olgulardan metabolik durumlarının tespiti amacıyla hemogram, kan şekeri, üre, kreatinin, transaminazlar, lipid parametreleri, anti-TG (anti-Tiroglobulin antikor), anti-TPO (anti-Tiroid peroksidaz antikor), serbest tiroid hormonları (ST3 ve ST4), TSH, Hs CRP ve fibrinojen için 10-12 saatlik açlığın ardından sabah 08:00 - 08:30 arası venöz kan örneği alındı. Parametreler Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi biyokimya ve mikrobiyoloji laboratuvarlarında çalışıldı. Fibrinojen, SysmaxCa 1500 cihazı kullanılarak indirekt olarak ölçülürken, 170-400 mg/dl arası değerler normal olarak kabul edildi. Serum total kolesterol (TK), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve trigliserid (TG) değeri Roche (RocheDiagnosticsGmbH, D- 68298 Mannheim) Hitachi modüler analitik sistemi kullanılarak, enzimatik kalorimetrik yöntemle ölçüldü. Serum LDL değeri ise Freidewald formülü ile hesaplandı. CRP

ölçümleri DadeBehring'in BN II cihazında yüksek duyarlılık olarak immünelometrik yöntemle gerçekleştirildi, tiroid hormonları Roche' nin (RocheDiagnosticsGmbH, D- 68298 Mannheim) Modular Analytics E 170 cihazıyla electrochemiluminescenceimmünassay yöntemiyle çalışıldı. Normal serum değerleri hastane biyokimya laboratuvar ölçütlerine uygun olarak; TSH: 0,4-4,0 mIU/ml, ST3: 1,8- 4,2 pg/ml, ST4: 0,8- 1,9 ng/dl arasında ise normal kabul edildi. Subklinik hipotiroidi varlığı serum TSH değerinin 4,0 mIU/ml'den büyük ve ST3 ve ST4 değerinin normal sınırlarda olması ile belirlendi. Çalışma Helsinki Deklarasyonuna uyumlu şekilde yürütülmüştür. Çalışmaya dahil edilen bireylerin hepsi bilgilendirilmiş onay formunu imzaladılar.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11,5 paket programında yapıldı. Sürekli ölçümlü değişkenlerin dağılımının normale uygun olup olmadığı Shapiro-Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ölçümlü değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum – maksimum) olarak nominal değişkenler ise gözlem sayısı ve (%) olarak gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile ortancalar yönünden farkın anlamlılığı ise Mann Whitney U testi ile incelendi. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler arasındaki doğrusal ilişkinin büyüklüğü Spearman'ın "rho" katsayısı ve önemlilik düzeyi hesaplanarak incelendi. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda Fibrinojen ve Hs CRP üzerinde etkili olan veya etkili olabilceği düşünülen faktörlerin birlikte etkilerini incelemek amacıyla çoklu doğrusal regresyon analizi kullanıldı. Her bir değişkene ilişkin regresyon katsayısı, %95 güven aralığı ve önemlilik düzeyleri saptandı. Fibrinojen ve HsCRP düzeyleri normal dağılmadığı için doğrusal regresyon analizlerinde logaritmik dönüşüm değerleri kullanıldı. $P < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Vaka grubunun yaş ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksekti ($P = 0,003$). Gruplar arasında cinsiyet dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($P = 0,042$) kadınların vaka grubunda erkeklerin ise ağırlıklı olarak kontrol grubunda bulunduğu görüldü (Tablo 1).

Tablo 1. Demografik veriler

Değişkenler	Kontrol Grubu (n=44)	Vaka Grubu (n=44)	P
Yaş (yıl)	30,8 \pm 9,7	39,2 \pm 15,4	0,003 ^a
Cinsiyet			0,042 ^b
<i>Kadın</i>	30 (%68,2)	38 (%86,4)	
<i>Erkek</i>	14 (%31,8)	6 (%13,6)	

^aStudent's t testi, ^bPearson Ki-Kare testi

Gruplar arasında hemoglobin, hematokrit, ST3, ST4 ve HDL ortalamaları ile TG ve LDL ortancaları istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $P = 0,118$, $P = 0,183$, $P = 0,882$, $P = 0,646$, $P = 0,601$, $P = 0,189$ ve $P = 0,079$). Vaka grubunun platelet, açlık kan şekeri (AKŞ), TSH ve TK düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek idi (sırasıyla $P = 0,004$, $P < 0,001$, $p < 0,001$ ve $P = 0,042$) (Tablo 2).

Tablo 2. Hemogram, tiroid fonksiyonları ve lipid parametrelerinin gruplar arasında dağılımı

Değişkenler	Kontrol Grubu (n=44)	Vaka Grubu (n=44)	P
Hb (g/dl)	14,0 \pm 1,5	13,5 \pm 1,6	0,118 ^a
Htc (%)	40,6 \pm 4,2	39,4 \pm 4,3	0,183 ^a
Platelet (x103/ μ l)	245 (151–333)	276,5 (156–552)	0,004 ^b
AKŞ (mg/dl)	82,6 \pm 10,4	91,0 \pm 10,1	$< 0,001$ ^a
ST3 (pg/ml)	3,3 \pm 0,7	3,4 \pm 0,7	0,882 ^a
ST4 (ng/dl)	1,3 \pm 0,2	1,3 \pm 0,6	0,646 ^a
TSH (mIU/ml)	1,7 (0,6–4,2)	6,3 (4,1–30,1)	$< 0,001$ ^b
TG (mg/dl)	96,5 (42–430)	121 (46–260)	0,189 ^b
TK (mg/dl)	158,5 (110–260)	178,5 (113–298)	0,042 ^b
LDL (mg/dl)	93,3 (50–182)	108,6 (50–199)	0,079 ^b
HDL (mg/dl)	47,7 \pm 8,9	46,7 \pm 9,7	0,601 ^a

^aStudent's t testi, ^b Mann Whitney U testi

Vaka grubunun Fibrinojen düzeyi ve Hs CRP düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek idi ($P < 0,001$) (Tablo 3).

Tablo 3. Fibrinojen ve Hs CRP değerlerinin gruplar arasında dağılımı

Değişkenler	Kontrol Grubu (n=44)	Vaka Grubu (n=44)	P
Fibrinojen (mg/dl)	286 (120–370)	347,5 (198–910)	$< 0,001$ ^a
Hs CRP (mg/l)	0,8 (0,2–8,7)	2,7 (0,2–18,0)	$< 0,001$ ^a

^aMann Whitney U testi

Yaş ile fibrinojen arasında aynı yönlü istatistiksel olarak anlamlı doğrusal korelasyon saptandı ($\rho = 0,227$ ve $P = 0,034$). Kadınların ortanca fibrinojen düzeyi 323 (198–910) mg/dl iken erkeklerin fibrinojen ortancası 247 (120–390) mg/dl olup erkeklere göre kadınların fibrinojen düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha büyük idi ($P < 0,001$).

Vaka grubu içerisinde TSH düzeyi 6 ile 10 mIU/ml arasında olan alt grup ile TSH düzeyi 10 mIU/ml'den büyük olan alt grup arasında fibrinojen, Hs CRP, TG, TK, LDL ve HDL düzeyleri istatistiksel olarak benzer idi (sırasıyla $P = 0,283$, $P = 0,140$, $P = 0,974$, $P = 0,283$, $P = 0,314$ ve $P = 0,265$) (Tablo 4).

Tablo 4. Fibrinojen, Hs CRP ve lipid parametrelerinin vaka grubu içerisinde TSH 6-10 mIU/ml arasında olan grup ile TSH >10 mIU/ml olan grup arasında dağılımı

Değişkenler	TSH 6-10 mIU/ml arası	TSH >10 mIU/ml	P
Fibrinojen (mg/dl)	312,5 (198–910)	347,5 (278–706)	0,283 ^a
Hs CRP (mg/l)	2,2 (0,2–6,7)	4,2 (0,8–18,0)	0,140 ^a
TG (mg/dl)	119 (46–260)	113,5 (64–208)	0,974 ^a
TK (mg/dl)	170 (136–284)	185 (113–298)	0,283 ^a
LDL (mg/dl)	99,8 (76,8–199)	115 (67–163)	0,314 ^a
HDL (mg/dl)	44,9 ± 11,2	50,1 ± 10,0	0,265 ^b

^aMann Whitney U testi, ^bStudent's t testi

Tek değişkenli test istatistikleri sonucunda fibrinojen üzerinde anlamlı etkiye sahip olan vaka olmak, yaşın ilerlemesi ve kadın cinsiyet faktörü ile fibrinojen üzerinde etkili olabileceği düşünülen TK ve LDL'nin fibrinojen üzerindeki çoklu etkileri incelendiğinde diğer koşullar sabit bırakıldığında kontrole vaka olmanın fibrinojen düzeyini istatistiksel anlamlı olarak artırmaya devam ettiği saptandı. Benzer şekilde erkeklere göre kadın faktörünün de fibrinojen düzeyini istatistiksel anlamlı olarak artırmaya devam ettiği görüldü (Tablo 5).

Tablo 5. Çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları (Fibrinojen için)				
Bağımsız Değişkenler	Regresyon Katsayısı (B)	P	%95 Güven Aralığı (B)	
Gruplar (Vaka)	0,173	0,004	Alt Sınır	Üst Sınır
Yaş	0,002	0,424	0,057	0,290
Cinsiyet (Kadın Faktör)	0,236	< 0,001	-0,003	0,007
TK	0,000	0,869	0,103	0,368
LDL	-0,001	0,809	-0,003	0,004
			-0,005	0,004

Tartışma

Subklinik hipotiroidi, kardiyovasküler risk artışı ile ilişkili bir durumdur. Dislipidemi, hipertansiyon, artmış metabolik sendrom prevalansı, endotelial disfonksiyon, insülin rezistansı, artmış karotis intima media kalınlığı, hiperkoagülabilite ve oksidatif stres bu hastalardaki kardiyovasküler risk artışının muhtemel nedenleri arasındadır [14-17].

Tiroid hormonları LDL reseptörünü aktive ederek LDL degradasyonunu stimüle eder [18]. Aşırı hipotiroidizm LDL reseptör sayısında azalma ile birlikte karaciğerde LDL klirensini azaltır ve hiperkolesterolemi ve LDL düzeylerinde belirgin artışa neden olur. Ayrıca, hipotiroidizm kolesterol ester transfer protein (CETP) ve hepatik lipaz aktivitesinde azalmaya neden olur, HDL düzeyleri normal veya artmış bulunur. CETP ve özellikle hepatik lipaz aktivitesinin azalması kolesterol esterlerinin HDL (2) den VLDL ve IDL ye taşınmasında

azalmaya neden olur. Ayrıca HDL (2) den HDL (3) olan taşınma işlemi de azalır. Dahası, hipotiroidizm plazma kolesterollerinin oksidasyonunu artırır [19]. Hepatik lipaz ve lipoprotein lipaz aktivitelerindeki azalma hipotiroidizm varlığında gözlenen dislipoproteineminin patogenezinde rol oynayan önemli faktörlerdendir [20]. İlaveten, bir diğer çalışmada tiroid hormonunun LDL reseptör sentezinin transkripsiyonel aktivatörü olan sterol regulatory element binding-protein-2 (SREBP-2) molekülünü direk olarak regüle ettiği gösterilmiştir. Nükleer SREBP-2 düzeyinde azalmaya neden olan durumlar veya ilaçlar hiperkolesterolemiye neden olabilir [21]. Subklinik hipotiroidili hastalarda tiroid hormon düzeyleri normal iken sadece TSH düzeylerinde artış olduğundan tek başına TSH yüksekliğinin hiperkolesterolemi gelişiminde direk rolü olabileceği düşünülüyor [22]. Nitekim TSH reseptörlerinin tiroid follikül hücreleri dışında lenfositler, testis, böbrek, beyin, adipoz doku ve fibroblastlar gibi diğer birçok ekstra tiroidal dokuda bulunduğu biliniyor. İn vitro olarak TSH'nin, kolesterol sentezinin hız sınırlayıcı enzimi olan 3-hidroksi-3-metil glutaril koenzim A redüktazın transkripsiyonel aktivitesini CAMP/PKA/CREB yolağı (cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A/cyclic adenosine monophosphate-responsive element binding protein) aracılığıyla indüklediği [23], aynı zamanda cerrahi olarak tiroid bezi çıkarılan ratlara TSH verilmesinin serum TK düzeylerini artırdığı in vivo olarak gösterilmiştir [23].

Subklinik hipotiroidi genel olarak TSH düzeylerine göre hafif (4-10 mIU/ml) ve ciddi (> 10 mIU/ml) olmak üzere sınıflandırılır [24]. Subklinik hipotiroidi varlığında dislipidemi sıklıkla TSH düzeyi > 10 mIU/ml olan vakalarda gözlenmekle birlikte hafif subklinik hipotiroidili (TSH düzeyi < 10 mIU/ml) vakalarda da anormal lipid düzeylerinin varlığını gösterir bazı çalışmalar mevcuttur [25,26]. İlaveten TSH düzeyindeki 1 mIU/ml'lik artışın bile TG, TK ve LDL düzeyinde artış ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir [27].

Çalışmamızda vaka grubunda lipid parametreleri içinde yalnızca TK düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Bununla birlikte, vaka grubunda ortalama TSH değeri 6,3 mIU/ml olup vaka grubu içerisinde TSH değeri 6 ile 10 mIU/ml arasında olan alt grup ile TSH değeri 10 mIU/ml'den büyük olan alt grup arasında TG, TK, LDL ve HDL düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Daha önce yapılmış başka bir çalışmada, bizim verilerimizle uyumlu olacak şekilde serum TK düzeyinin subklinik hipotiroidili grupta kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha yüksek olduğu bildirilmiştir [28].

Levotiroksin tedavisinin subklinik hipotiroidili hastalarda lipid düzeyleri üzerine etkilerini araştıran çalışmaların sonuçları heterojen olmakla birlikte özellikle TSH düzeyi > 10 mIU/ml olan vakalarda tedavinin etkinliği gösterilmiştir. İlaveten, TSH düzeyi < 10 mIU/ml olan vakalarda da levotiroksin tedavisinin lipid profili üzerinde anlamlı düzeltmelere yol açtığını gösteren çalışmalar mevcuttur [15,29,30].

Fibrinojenin aterogenezde rol oynadığını düşündürür birçok bulgu mevcuttur [31-35]. Fibrinojen ve kardiyovasküler hastalık riski arasında güçlü ve bağımsız bir ilişkinin olduğu yapılan prospektif, epidemiyolojik, klinik çalışmalar ve meta analizlerle gösterilmiştir [8-10]. PRIME çalışmasında, klasik risk faktörlerinin koroner kalp hastalığı için %25'lik risk artışına neden olduğu gözlenirken fibrinojenin tek başına %30'luk risk artışı ile birlikte olduğu gösterilmiştir [35]. Strong Heart Study'de koroner arter hastalığının klinik kanıtlarına sahip olmayan erişkinlerde, fibrinojen düzeylerinin daha sonra gelişebilecek kardiyovasküler olaylar ve hedef organ hasarını konvansiyonel risk faktörlerinden bağımsız olarak ön görmede etkili olduğu saptanmıştır [36,37]. Ayrıca akut koroner sendromlu hastalarda artmış troponin ve fibrinojen düzeylerinin kötü klinik gidişle ilişkili olduğu tespit edilmiştir [38]. Başka bir çalışmada ise miyokard infarktüsünün (MI) akut fazı esnasında ölçülen fibrinojen düzeylerinin kardiyovasküler ölüm veya yeni MI gelişimiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir [39].

Subklinik hipotiroidide fibrinojen ve diğer koagülasyon parametrelerinde bazı değişikliklerin olduğu daha önceki çalışmalarda rapor edilmiştir. Bir çalışmada TSH değeri orta derecede yüksek olan kadınlarda düşük D-dimer düzeyleri ile birlikte, alfa-2 anti plasmin aktivitesi ve t-plasminojen aktivatör inhibitör antijen düzeyinde yükseklik saptanmıştır [11]. Başka bir çalışmada ise faktör VII aktivitesi ve faktör VII aktivitesi / faktör VII antijen oranı ötiroid kontrollerine göre subklinik hipotiroidili (TSH > 6 mIU/ml) kadınlarda anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur [12]. Cantürk ve ark. ise, subklinik hipotiroidiler de kontrol grubuna göre fibrinojen, plasminojen aktivatör inhibitör antijen ve faktör VII düzeyinde yükseklik, antitrombin III aktivitesinde ise düşüklük olduğunu gösterdiler [13]. Bir diğer çalışmada benzer şekilde subklinik hipotiroidi varlığında fibrinojen düzeyleri daha yüksek saptanmıştır [40]. Tüm bu veriler, subklinik hipotiroidili hastalarda potansiyel olarak ateroskleroz gelişiminde fibrinojen ve koagülasyon parametrelerindeki değişikliklerin de rolünün olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda subklinik hipotiroidili hastalar ve kontrol grubu arasında fibrinojen düzeyleri karşılaştırıldığında, vaka grubunun fibrinojen düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Bu sonuçlar Cantürk ve ark. yaptığı çalışmadaki sonuçlar ile uyumlu idi [13]. Erkekler için kadınlarda fibrinojen düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi. Bizim bulgularımızla uyumlu olacak şekilde fibrinojen düzeylerinin kadın cinsiyette erkekler için daha yüksek olduğu önceki bir çok çalışmada rapor edilmiştir [35,41-43].

Çalışmamızda yaş ile fibrinojen düzeyleri arasında aynı yönlü istatistiksel olarak anlamlı doğrusal korelasyon saptandı. Bulgularımıza benzer şekilde ileri yaş ve artmış fibrinojen

düzeyleri arasında ilişki olduğu daha önceki çalışmalarda da gösterilmiştir [44,45].

İlaveten, çalışmamızda Hs CRP düzeyleri subklinik hipotiroidili hasta grubunda kontrole grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Bu sonuçla benzer şekilde, subklinik hipotiroidizmin düşük düzeyde inflamasyon ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir [46]. Yakın zaman önce yapılan bir diğer çalışmada subklinik hipotiroidili hastalarda kontrole göre diyastolik kan basıncı, TK, LDL, ve Hs CRP düzeyleri anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur [47]. Sharma ve ark. yaptıkları çalışmada ise, Hs-CRP, lipoprotein a, TK ve LDL düzeylerinin subklinik hipotiroidili hastalarda kontrole kıyasla anlamlı oranda yüksek olduğu gösterilmiştir [48]. Benzer olarak, Kventy ve ark. çalışmalarında da düşük düzeyde inflamasyonun göstergesi olarak Hs-CRP düzeyleri subklinik hipotiroidizm varlığında yüksek bulunmuştur [49]. Yine yakın zaman önce yayınlanan bir diğer çalışmada subklinik hipotiroidili hastalarda kontrole kıyasla TK, LDL, TG düzeyleri yüksek bulunmuş, HDL düzeyi ise anlamlı oranda düşük bulunmuş, ilaveten TSH düzeylerinin inflamatuvar parametreler (IL-6, CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı) ile pozitif korelasyon gösterdiği ve vaka grubunda anlamlı oranda yüksek olduğu rapor edilmiştir [50].

Çalışmamızın sonuçlarına göre vaka grubunun ortalama TSH değeri 6,3 mIU/ml olup, vaka grubu içerisinde TSH değeri 6 ile 10 mIU/ml arasında olan alt grup ile TSH değeri 10 mIU/ml'den büyük olan alt grup arasında fibrinojen, Hs CRP, TG, TK, LDL ve HDL düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Mevcut literatüre bakıldığında subklinik hipotiroidili hastalarda TSH düzeyi > 10 mIU/ml ise levotiroksin tedavisi genellikle önerilmekle birlikte TSH düzeyi < 10 mIU/ml olduğunda tedavinin ek yararı veya taşıdığı riskler konusunda görüş birliği bulunmamaktadır. Bununla birlikte, TSH yüksekliğinin derecesi, progresif TSH yüksekliği, guatr varlığı, anti-tiroid antikörlerin varlığı, hastanın tercihi, genç yaş, kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığı veya mevcut koroner kalp hastalığı, sigara, dislipidemi, bipolar bozukluk, depresyon, gebelik veya gebe kalma isteği, çocukluk çağı ve adölesan dönem, infertilite ve ovulatuvar disfonksiyon gibi faktörlerin varlığı hafif subklinik hipotiroidili hastalarda (TSH < 10 mIU/ml) levotiroksin tedavisi lehinedir [51].

Sonuç olarak, çalışmamızda subklinik hipotiroidili hasta grubunda kontrol grubuna göre fibrinojen, Hs CRP ve TK düzeylerinin anlamlı oranda daha yüksek bulunması subklinik hipotiroidizm varlığında artmış ateroskleroz riskine bu faktörlerin katkısını destekler niteliktedir.

Çıkar çatışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çatışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.



Kaynaklar

1. Cooper DS. Clinical practice. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001; 345: 260-5.
2. Ayala AR, Danese MD, Ladenson PW. When to treat mild hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 399-415.
3. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001; 344: 501-9.
4. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Prog Horm Res* 2004; 59: 31-50.
5. Becker C. Hypothyroidism and atherosclerotic heart disease: pathogenesis, medical management, and the role of coronary artery bypass surgery. *Endocr Rev* 1985; 6: 432-40.
6. Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2438-44.
7. Biondi B, Klein I. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine* 2004; 24: 1-13.
8. Iacoviello L, Vischetti M, Zito F, Donati MB. Genes encoding fibrinogen and cardiovascular risk. *Hypertension* 2001; 38: 1199-203.
9. Turek S, Rudan I, Smolej-Narancić N, et al. A large cross-sectional study of health attitudes, knowledge, behaviour and risks in the post-war Croatian population (the First Croatian Health Project). *Coll Antropol* 2001; 25: 77-96.
10. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *J Am Med Assoc* 1998; 279: 1477-82.
11. Chadarevian R, Bruckert E, Leenhardt L, Giral P, Ankri A, Turpin G. Components of the fibrinolytic system are differently altered in moderate and severe hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 732-7.
12. Müller B, Tsakiris DA, Roth CB, Guglielmetti M, Staub JJ, Marbet GA. Haemostatic profile in hypothyroidism as potential risk factor for vascular or thrombotic disease. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 131-7.
13. Cantürk Z, Cetinarıslan B, Tarkun I, Cantürk NZ, Ozden M, Duman C. Hemostatic system as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2003; 13: 971-7.
14. Monzani F, Di Bello V, Caraccio N, et al. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1110-5.
15. Razvi S, Ingoe L, Keeka G, Oates C, Mcmillan C, Weaver J. The beneficial effect of l-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1715-23.
16. Liu D, Jiang F, Shan Z, et al. A cross-sectional survey of relationship between serum TSH level and blood pressure. *J Hum Hypertens* 2010; 24: 134-8.
17. Baumgartner C, Blum M, Rodondi N. Subclinical hypothyroidism: summary of evidence in 2014. *Swiss Med Wkly* 2014; 144: w14058.
18. Chait A, Bierman EL, Albers JJ. Regulatory role of triiodothyronine in the degradation of low density lipoprotein by cultured human skin fibroblasts. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48: 887-9.
19. Duntas LH. Thyroid disease and lipids. *Thyroid* 2002; 12: 287-93.
20. Valdemarsson S, Hedner P, Nilsson-Ehle P. Reversal of decreased hepatic lipase and lipoprotein lipase activities after treatment of hypothyroidism. *Eur J Clin Invest*. 1982; 12: 423-8.
21. Shin DJ, Osborne TF. Thyroid hormone regulation and cholesterol metabolism are connected through Sterol Regulatory Element-Binding Protein-2 (SREBP-2). *J Biol Chem* 2003; 278: 34114-8.
22. Sun X, Sun Y, Li WC, et al. Association of Thyroid-stimulating Hormone and Cardiovascular Risk Factors. *Internal Medicine* 2015; 54: 2537-44.
23. Tian L, Song Y, Xing M, et al. A novel role for thyroid-stimulating hormone: up-regulation of hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase expression through the cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A/cyclic adenosine monophosphate-responsive element binding protein pathway. *Hepatology* 2010; 52: 1401-9.
24. Pearce S, Brabant G, Duntas L, et al. 2013 ETA guideline: management of subclinical hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2013; 2: 215-28.
25. Canaris G, Manowitz N, Mayor G, Ridgway E. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526-34.
26. Boekholdt S, Titan S, Wiersinga W, et al. Initial thyroid status and cardiovascular risk factors: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *Clin Endocrinol* 2010; 72: 404-10.
27. Bindels A, Westendorp R, Frolich M, Seidell J, Blokstra A, Smelt A. The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: a need for case-finding? *Clin Endocrinol* 1999; 50: 217-20.
28. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, et al. Thyroid dysfunction and serum lipids: a community-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 670-5.
29. Caraccio N, Ferrannini E, Monzani F. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1533-8.
30. Monzani F, Caraccio N, Kozakowa M, et al. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2099-106.
31. Tsakadze N L, Zhao Z D, D'Souza S E. Interactions of intercellular adhesion molecule-1 with fibrinogen. *Trends Cardiovasc Med* 2002; 12: 101-8.
32. Hicks RC, Gollidge J, Mir-hasseine R, Powel JT. Vasoactive effects of fibrinogen on saphenous vein. *Nature* 1996; 379: 818-20.

33. Retzinger G, Deangelis A P, Patuto S J. Adsorption of fibrinogen to droplets of liquid hydrophobic phases. Functionality of the bound protein and biological implications. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 19: 1948-57.
34. Lou XJ, Boonmark NW, Horrigan FT, Degen JL, Lawn RM. Fibrinogen deficiency reduces vascular accumulation of apolipoprotein(a) and development of atherosclerosis in apolipoprotein(a) transgenic mice. *Proc. Natl Acad Sci* 1998; 95: 12591-5.
35. Reinhart W H. Fibrinogen-marker or mediator of vascular disease? *Vasc Med* 2003; 8: 211-6.
36. Scarabin PY, Arveiler D, Amouyel P, et al. Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction, Plasma fibrinogen explains much of the difference in risk of coronary heart disease between France and Northern Ireland. *The PRIME study. Atherosclerosis*, 2003; 166: 103-9.
37. Palmieri V, Celentano A, Roman MJ, et al. Relation of fibrinogen to cardiovascular events is independent of preclinical cardiovascular disease: the Strong Heart Study. *Am Heart J* 2003; 145: 467-74.
38. Palmieri V, Celentano A, Roman MJ, et al. Fibrinogen and preclinical echocardiographic target organ damage: the strong heart study. *Hypertension* 2001; 38: 1068-74.
39. Gil M, Zarebinski M, Adamus J. Plasma fibrinogen and troponin I in acute coronary syndrome and stable angina. *Int J Cardiol* 2002; 83: 43-6.
40. Bennermo M, Held C, Hamsten A, et al. Prognostic value of plasma C-reactive protein and fibrinogen determinations in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *J Int Med* 2003; 254: 244-50.
41. Cakal B, Cakal E, Demirbaş B, et al. Homocysteine and fibrinogen changes with L-thyroxine in subclinical hypothyroid patients. *J Korean Med Sci* 2007; 22: 431-5.
42. Vorster H H. Fibrinogen and women's health. *Thromb Research* 1999; 95: 137-54.
43. Koenig W. Fibrin(ogen) in cardiovascular disease: an update. *Thromb Haemost* 2003; 89: 601-9.
44. Krobot K, Hense HW, Cremer P, Eberle E, Keil U. Determinants of plasma fibrinogen: relation to body weight, waist-to-hip ratio, smoking, alcohol, age, and sex. Results from the second MONICA Augsburg survey 1989-1990. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 780-8.
45. Wilkerson W R, Sane D C. Aging and thrombosis. *Sem Thromb Hemost* 2002; 28: 555-68.
46. Tuzcu A, Bahceci M, Gokalp D, Tuzun Y, Gunes K . Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high-sensitive C-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia. *Endocr J* 2005; 52: 89-94.
47. Rajendra KC, Khatiwada S, Deo Mehta K, Pandey P, Lamsal M, Majhi S. Cardiovascular risk factors in subclinical hypothyroidism: a case control study in Nepalese population. *J Thyroid Res* doi: 10.1155/2015/305241.
48. Sharma R, Sharma TK, Kaushik GG, Sharma S, Vardey SK, and Sinha M. Subclinical hypothyroidism and its association with cardiovascular risk factors. *Clin Lab* 2011; 57: 719-24.
49. Kvetny J, Heldgaard P. E, Bladbjerg EM, Gram J. Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. *Clin Endocrinol* 2004; 61, 232-8.
50. Gupta G, Sharma P, Kumar P, Itagappa M. Study on subclinical hypothyroidism and its association with various inflammatory markers. *J Clin Diagn Res.* 2015;9: BC04-6.
51. Javed Z, Sathyapalan T. Levothyroxine treatment of mild subclinical hypothyroidism: a review of potential risks and benefits. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2016; 7: 12-23.