

HASHİMOTO TİROİDİTLİ HASTALARDA ATEROSKLEROZ İLE İLİŞKİLİ PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

THE EVALUATION OF ATHEROSCLEROSIS RELATED PARAMETERS IN PATIENTS WITH HASHIMOTO'S THYROIDITIS

Hakan YÜCEL¹, Suzan TABUR², Sadettin ÖZTÜRK², Mustafa ARAZ², Hale ÇOLAKOĞLU ER³, Ertan VURUŞKAN⁴

¹ Şehitkamil Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, GAZİANTEP

² Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, GAZİANTEP

³ Ufuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, ANKARA

⁴ Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, GAZİANTEP

Cite this article as: Yücel H, Tabur S, Öztürk S, Araz M, Çolakoğlu Er H, Vuruşkan E. The Evaluation of Atherosclerosis Related Parameters in Patients with Hashimoto's Thyroiditis. Med J SDU 2021; 28(3): 449-454.

Öz

Amaç

Hashimoto tiroiditi otoimmün tiroid hastalığıdır. Aterosklerozda arterlerin subintima tabakasında lipidler, karbonhidratlar, fibröz doku, kalsiyum gibi maddelerin lokal birikimlerinin oluşturduğu patolojik bir durum söz konusudur. Vasküler endotelial büyüme faktör (VEGF) özellikle hipoksi varlığında seçici olarak endotel hücrelerinde mitojenik etki ile damar gelişimini uyarak yeni damar oluşumunda yaşamsal rol oynar. Biz bu çalışmamızda ötiroid hashimoto hastalarında serum VEGF düzeyi ile akım aracılı dilatasyon (flow-mediated dilation, FMD) ve karotis intima media kalınlığı (KİMK) ölçümü yaparak, otoimmünitenin tiroid hastalarında ateroskleroz ile ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Kliniği'nde Hashimoto tiroiditi tanısı almış 40 hasta ile yaş ve cinsiyet uyumlu 40 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Serum örneklerinde VEGF düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçüldü. Hasta ve kontrol grubunda ultrason eşliğinde KİMK ve FMD değerlendirilerek mevcut sonuçlarla ilişkili olup olmadığı tespit edildi.

Bulgular

Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri benzerdi. Hasta ve kontrol grupları arasında FMD ve KİMK ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,001$; $p=0,033$). VEGF düzeyinin de hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,024$).

Sonuç

Tüm bu sonuçlar tiroid hormon eksikliği olmadan da otoimmüniteye sekonder ateroskleroz gelişebileceğini ve hashimoto hastalarının erken dönem takiplerinde noninvaziv uygulanabilen FMD, KİMK ölçümlerinin ve VEGF düzeylerinin prediktif değerinin olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Hashimoto tiroiditi, ateroskleroz, VEGF, KİMT, FMD

Abstract

Objective

Hashimoto thyroiditis is an autoimmune thyroid disease. Atherosclerosis is a pathological condition characterized by local accumulation of substances such as lipids, carbohydrates, fibrous tissue and

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: suzan2471@yahoo.com.tr

Müracaat tarihi/Application Date: 23.01.2021 • Kabul tarihi/Accepted Date: 05.02.2021

ORCID IDs of the authors: H.Y: 0000-0003-4711-1405; S.D: 0000-0002-5936-2888;

S.Ö: 0000-00002-2992-1511; M.A: 0000-0003-3298-5011; H.Ç.E: 0000-0002-5210-734X;

E.V: 0000-0001-6820-3582

calcium in the subintima layer of arteries. In this study, we aimed to reveal the relationship between autoimmunity and atherosclerosis by measuring serum VEGF levels, flow-mediated dilation (FMD) and carotid intima-media thickness (CIMT) in euthyroid patients with Hashimoto thyroiditis.

Materials and Methods

Forty patients diagnosed with Hashimoto thyroiditis in the Internal Medicine Clinic of Gaziantep University Medical Faculty and 40 healthy volunteers matched for age and gender were included in the study. VEGF levels were measured by ELISA method in serum samples. CIMT and FMD were evaluated with ultrasound guidance in the patient and control groups and it was determined whether there was an association with the present results.

Results

The demographic characteristics of the patient and control groups were similar. There was a significant difference between the patients and healthy control group in terms of FMD and CIMT measurements ($p = 0.001$; $p = 0.033$). It was also found that VEGF levels of patients were higher than those in the control group ($p = 0.024$).

Conclusion

All these results show autoimmunity may lead to atherosclerosis even without thyroid hormone deficiency and also noninvasive FMD, CIMT measurements and VEGF levels may have predictive value in the early follow-up of Hashimoto patients.

Keywords: Hashimoto's thyroiditis, Atherosclerosis, VEGF, CIMT, FMD

Giriş

Hashimoto tiroiditi tiroid bezinde yaygın lenfositler infiltrasyonunun olduğu bir otoimmün tiroid hastalığıdır (1). Populasyonda %2'lik oran ile yaygın olarak görülen bir hastalık olan Hashimoto tiroiditinin sıklığı giderek artmaktadır. Olguların yaklaşık %95'i kadın olup, kadınlarda erkeklere kıyasla 8-10 kat daha sık görülmektedir (2).

Ateroskleroz, dünyada en sık görülen ölüm nedenidir ve ciddi morbiditeye neden olur (3). Aterosklerozda arterlerin subintima tabakasında lipidler, karbonhidratlar, fibröz doku, kalsiyum gibi maddelerin lokal birikimlerinin oluşturduğu patolojik bir durum söz konusudur (4,5). Aterosklerozun hastalık süreci primer olarak arter duvarının intima tabakasına sınırlıdır. Bu tabaka lipidler ve inflamatuvar hücreler tarafından infiltratör ve değişik derecelerde fibrozis gelişir. Arteriyel tıkanıklığın tamamına yakınının intima tabakası içinde gelişmesinin nedeni bilinmemektedir (6).

VEGF büyüme faktörlerinden biri olup vazodilatasyon, vasküler permeabilite ve endotel hücre proliferasyonunda görev alır. Bu etkiler, VEGF'nin anjiogenezde yani yeni kan damarları gelişiminde önem taşır, hipoksi-iskemiye sekonder ateroskleroz gelişiminin önüne geçer (7).

Karotis intima media kalınlığı (KİMK) aterosklerozu belirlemede yeni bir parametre olarak kullanılmaya başlanmıştır (8). İntima media kalınlığının (İMK) artışı intima ve media tabakasının kalınlaşması sonucunda olmaktadır. İntimal kalınlaşmadan primer olarak endo-

tel fonksiyon bozukluğu sonucu gelişen ateroskleroz, medianın kalınlaşmasından ise daha çok hipertansiyona sekonder oluşan düz kas hipertrofisi sorumlu tutulmaktadır (9).

Endotel ilişkili vazomotor yanıtın değerlendirilmesinde basit ve ucuz bir teknik olan akım aracılı dilatasyon (flow-mediated dilation, FMD) kullanılır. Ön kolda, brakial arter üzerinde akım aracılı dilatasyonun ultrasonografik olarak ölçülmesi esasına dayanır (10). Günümüzde altın standart olarak kabul edilmektedir. Reaktif hiperemi, damar duvarında stresi artırarak vazomotor mediatörlerin salınımına ve akım ilişkili vazodilatasyona neden olmaktadır. Brakial arter çaplarının stres artışı öncesinde ve sonrasında doppler ultrasonografi ile ölçülmesi ile test sonuçları elde edilmektedir. Yapılan çalışmalarda FMD ile gösterilen endotel disfonksiyonunun kardiyak hastalıklar için iyi bir prediktör olduğu gösterilmiştir (11).

Biz bu çalışmamızda Hashimoto tiroiditli hastalarda ve sağlıklı gönüllülerde serum VEGF düzeyi ile KİMK ve FMD ölçümü yaparak bu parametrelerin ateroskleroz ile ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi, Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi dahiliye polikliniklerinde takip edilen Hashimoto tiroiditi tanılı hastalar ile hiçbir ek hastalığı olmayan sağlıklı gönüllüler alındı. Gönüllülerden yazılı onamaları alındı. Hashimoto tiroiditi tanısı anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) ve anti-tiroglobulin (anti-TG) değerleri ve tiroid bezinin ultra-

sonografik verileri değerlendirilerek konuldu. Hasta grubu ötiroidi ve levotiroksin tedavisi almıyordu. Çalışmaya 18-50 yaş aralığında premenapozal kadınlar ve erkek gönüllüler dahil edildi.

Çalışmamız Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 24.07.2017 tarihli 2017/271 nolu kararına göre etik açıdan uygun bulunmuştur.

Vücut kitle indeksi (VKI) >30 kg/m², diabetes mellitus, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer yetmezliği, ciddi hiperlipidemi (düşük dansiteli lipoprotein (LDL)>190 mg/dl, ailesel hiperlipidemi), koroner arter hastalığı gibi ateroskleroz için risk oluşturan hastalığı bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Biyokimyasal parametreler (total kolesterol, LDL, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), trigliserit, kreatinin) ve tiroid fonksiyon testleri için alınan ve biyokimya tüplerine konan kan örnekleri oda ısısında koagüle oluncaya kadar 20 dk. bekletildi, 4000 devirde 5 dk santrifüj edilerek ayrılan serumda Beckman Coulter Dxl 800 cihazında immunoassay sistemiyle çalışıldı. VEGF düzeyleri santrifüj edilip 80 derecede saklandı. Tam kan sayımı için EDTA (Etilen Diamin Tetra Asetik asit)' lı tüpe 4 cc kan alındı ve Cell-Dyne 3700 cihazında çalışıldı. Tüm hasta ve sağlıklı kontrol grubunun, -80 derecede dondurularak saklanan serum örnekleri uygun ısıda ve ortamda çözülerek Biotek ELx800 cihazında çalışıldı.

Her bir olgunun KİMK ölçümü radyoloji anabilim dalında supin pozisyonda ultrasonografik olarak yapıldı. Ultrasonografik ölçümler Acusan S-2000 (siemens medikal solution, mountain view, CAUS) ultrason sistemine ait 9L4 Multi D prob kullanılarak her iki ana karotis arterin bifurkasyon öncesi 1 cm'lik düzeyin posterior duvarından 3 ölçüm yapılarak ortalaması alındı ve KİMK olarak kaydedildi.

FMD ölçümü, brakial arterin ultrasonografik ölçüm tekniğiyle gerçekleştirildi. FMD ölçüm öncesi 10 dk istirahat sonrası hastaların sistolik ve diastolik kan basınçları ölçüldü. Hastalar sırt üstü rahat bir pozisyonda yatırıldı ve brakial arter longitudinal düzlemde antekübital fossanın tam üzerinde palpe edildi. Vivid 7 Dimension ekokardiyografi cihazı ile 7.5 MHz'lik transduser kullanıldı. Transduser sağ brakial arter trasesi üzerine üzerine konularak brakial arterin, tortuozitenin olmadığı ve en iyi görüntünün alındığı bölgede longitudinal olarak görüntülendi. Brakial arter çapı intimadan intimaya 3 kere ölçüldü ve bu ölçümlerin ortalaması bazal çap (BC) olarak kaydedildi. Brakial arterden alınan bu ölçümler EKG monitorizasyonuna göre diastol sonunda alındı. Brakial arter akım uyarını oluşturmak için tansiyon aletinin

manşonu sağ antekübital fossanın üst kısmına yerleştirildi. Bazal ölçümler kaydedildikten sonra arter akımının tam olarak kesilmesi için manşon basıncı hastanın sistolik kan basıncının 50 mmHg üzerine çıkartıldı ve antegrad kan akımı kesildikten sonra 5 dk bu pozisyonda manşon tutuldu. Antegrad kan akımı kesilerek iskemi oluşturuldu. Manşon indirildikten sonra, brakial arterin longitudinal planda 60 saniye sonrasına kadar 2 boyutlu görüntüler alındı. 3 farklı ölçümün ortalaması akım sonrası brakial arter lümen çapı (endotel bağımlı vazodilatör yanıt-EBVY) kaydedildi. FMD, bazal damar çapına (BC) göre yüzde artış olarak ifade edildi. Endotel bağımlı dilastasyon $FMD = \frac{(EBVY - BC)}{BC} \times 100$ eşitliği ile hesaplandı. Sağlıklı insanlarda yapılan çalışmalarda, kardiyovasküler riski önleyebilmesi için FMD değerinin %10'un üzerinde olması gerekmektedir (12)..

İstatistiksel Analiz

Analizlerde SPSS 22.0 version kullanılmıştır. Bu çalışmanın örnek genişliğini hesaplamada, her değişken için power (testin gücü) en az 0,80 ve 1. tip hata 0,05 alınarak belirlendi. Veriler ortalama \pm standart sapma (SS) şeklinde sunulmuştur. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma şeklinde verilmiştir. P<0,05 anlamlı kabul edilmiştir. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shaphiro Wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılıma uyan iki bağımsız grup arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği parametrik Student t testi ile normal dağılıma uymayan değişkenler ise non-parametrik Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılan bağımlı ölçümler arasındaki fark eşleştirilmiş T testi ile test edilmiştir.

Bulgular

Bu çalışmaya 40 hasta ve 40 sağlıklı gönüllünün olduğu 80 kişi alınmıştır. Hasta ve sağlıklı grup arasında yaş, cinsiyet, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, vücut kitle indeksi, sedimantasyon, kreatinin, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserit ve tiroid fonksiyon testleri açısından farklılık yoktu. Hasta grubunu ötiroid Hashimoto tanılı hastalar oluşturmakta olup anti-TPO ve anti-TG değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (p=0,001) (Tablo.1).

Bu çalışmada, Hashimoto olguları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında KİMK ve VEGF anlamlı olarak yüksek; FMD ise anlamlı olarak düşük saptanmıştır (p=0,033), p=0,024, p=0,011) (Tablo 2). Hashimoto olgularının ortalama FMD değeri %9,2 olup; normalden düşük olarak hesaplanmıştır.

Tablo 1

Hashimoto tiroiditli hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında demografik verilerin ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Kontrol (n=40)	Hasta (n=40)	P
Yaş (yıl)	30,2± 9,6	31,8± 7,1	0,25
Cinsiyet (E/K)	10/30	10/30	0,73
SKB (mmhg)	116 ± 10	115 ± 9	0,83
DKB (mmhg)	71 ± 9,6	68 ± 7,1	0,08
VKI (kg/m ²)	23,4 ± 2,7	24,5 ± 2,7	0,08
ESH (mm/h)	10 ± 9	15± 9	0,15
Kreatinin (mg/dl)	0,72 ± 0,16	0,62 ± 0,10	0,56
TK (mg/dl)	184± 32	196 ± 31	0,08
LDL (mg/dl)	120± 27	126± 24	0,29
HDL (mg/dl)	48± 11	53±10	0,11
TG (mg/dl)	121± 54	118± 51	0,79
TSH (µIU/ml)	1,91 ± 1,08	2,66 ± 1,53	0,22
ST4 (ng/dL)	0,85 ± 0,16	0,87 ± 0,15	0,86
ST3 (ng/dL)	3,61 ± 0,38	3,45 ± 0,49	0,17
Anti-TPO (IU/ml)	1,4 ± 1,6	459 ± 385	0,001*
Anti-TG (IU/ml)	0,67 ± 0,85	189,73 ± 434,08	0,001*

SKB:Sistolik Kan Basıncı, DKB:Diastolik Kan Basıncı, E/K: Erkek/Kadın, VKI:Vücut Kitle İndeksi, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, TK:Total Kolesterol, LDL:Low Density Lipoprotein, HDL:High Density Lipoprotein, TG:trigliserid, TSH:Tiroid Stimulan Hormon, ST4:SerbestT4, St3: SerbestT3, Anti-TPO:Anti Tiroid Peroksidaz, Anti-TG:Anti Tiroglobulin, *p<0.05 ,ortalama + standart sapma

Tablo 2

Aterosklerozu değerlendirmede kullanılan parametrelerin Hashimoto tiroiditli hasta ve sağlıklı kontrol gruplarında karşılaştırılması

	Sağlıklı kontrol	Hashimoto tiroiditli hastalar	p
FMD-önce (mm)	36,35 ± 5,46	35,50 ± 4,21	0,094
FMD-sonra (mm)	41,95 ± 6,00	38,82 ± 4,57	0,011*
KİMK (mm)	0,53 ± 0,11	0,61 ± 0,15	0,033*
VEGF (pg/mL)	39,38 ± 41,14	63,56 ± 62,13	0,024*

FMD: flow-mediated dilation (akım aracılı dilatasyon), KİMK: Karotis intima media kalınlığı, VEGF:Vasküler endotelial büyüme faktör, *p<0.05 ,ortalama + standart sapma

Tartışma

Aterosklerozun erken subklinik döneminde görülen en önemli değişiklikler tüm arteriyel yatakta görülen endotelial disfonksiyon ve intima-media kalınlığının artmasıdır (13). Otoimmunitenin antijenlere karşı oluşturduğu otoantikolar damar duvarında inflamasyona ve bunun sonucunda endotel disfonksiyonuna neden olarak ateroskleroz gelişimi açısından risk oluşturmaktadır (14). Sistemik lupus eritematozis ve romatoid artrit gibi sistemik otoimmun hastalıklarda da erken dönemde ateroskleroz geliştiği saptanmıştır

(15). Bu duruma otoimmunitenin indüklediği inflamasyona bağlı endotel disfonksiyonun neden olduğu düşünülmektedir (16). Biz de bu çalışmada otoimmün bir tiroid hastalığı olan ötiroid Hashimoto olguları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında KİMK ve VEGF anlamlı olarak yüksek; FMD ise anlamlı olarak düşük saptanmıştır.

Aterosklerozun seviyesinin takibi için ultrasonografi ile non-invaziv olarak KİMK ölçümü yapılabilmektedir (14, 17). Nagaski ve ark klinik hipotiroidili olgularda, levotiroksin (LT4) tedavisinin KİMK'de düzelleme mey-

dana getirdiğini göstermiştir (18). Hipotiroidi hastalarının dahil edildiği bir çalışmada tedavi öncesi ve LT4 ile 1 yıllık tedavi sonrasında sonrasındaki KİMK değerleri karşılaştırılmıştır. Bazal KİMK, hipotiroidi hastalarında artmış, 1 yıl ötiroidi sonrası hastalarda da KİMK'de azalma izlenmiştir. Bunun yanı sıra subklinik hipotiroidi hastalarında levotiroksin replasmanı sonrası KİMK'de anlamlı düzeyde gerileme olmuştur (19). Tüm bu bulgular klinik ve subklinik hipotiroidinin ateroskleroz açısından risk faktörü olabileceğini gösterirken; tiroid fonksiyon testleri normal aralıktaki otoimmün tiroiditin eşlik ettiği hastalardaki ateroskleroz risk artışı ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Topaloğlu ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada otoimmün tiroiditi olan ötiroid premenapozal kadınlarda KİMK istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (20). Aynı çalışmada otoimmün tiroiditli hastalar TSH ≤ 2.5 ve >2.5-4.94 µIU/ml olmak üzere 2 gruba ayrılmış ancak tiroid fonksiyon testleri açısından KİMK değerlerinde farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda, ötiroid Hashimoto tiroiditli grup ve kontrol grubu arasında KİMK ölçümü arasında anlamlı farklılık saptadık. Bu sonuç tüm bu çalışmaları desteklemekte ve tiroid hormon seviyesi normal olsa bile mevcut otoantikörlerin ateroskleroz için risk oluşturabileceğini göstermektedir. Ateroskleroz ile ilgili belirteçler henüz kanda yükselmeden basit ve ucuz bir teknik olan usg ile KİMK ölçümü ateroskleroz gelişimi erken tanı ve tedavi için bize yol gösterici olacaktır.

Trombosit kaynaklı büyüme faktörü ailesinin üyesi olan VEGF ailesi, endotel hücreleri için özgüdür (21). Aterosklerozda gelişen patolojik anjiyogenezde pro-anjiyojenik bir faktör olan VEGF önemli rol oynar (22, 23). VEGF inflamasyon ve ateroskleroz arasında anahtar bir role sahiptir (24). Psöriazis, koroner arter hastalığı gibi durumlarda ateroskleroz sırasında gelişen anjiyogenezde VEGF; hastalık şiddeti ile korele olarak yüksek bulunmuştur (25, 26). Tüm bu çalışmalar göstermektedir ki VEGF koroner arter hastalığındaki iskeminin tetiklediği anjiyogenez için bir belirteç olabilir. Çalışmamızda; hasta grubunda ultrasonografi ile ateroskleroz tespit edilmiş olup ateroskleroza sekonder gelişen iskemi sonucu VEGF hasta olan grupta anlamlı olarak yüksek tespit edildi.

Eş zamanlı olarak ötiroid hastalarda otoimmüniteye sekonder ateroskleroz gelişip gelişmediği anlayabilmek için endotel disfonksiyonun önemli bir belirteci olan FMD ile de değerlendirme yaptık. Sağlıklı insanlarda yapılan çalışmalarda, kardiyovasküler riski önleyebilmesi için FMD değerinin %10'un üzerinde olması gerektiği bulunmuştur (27). Çalışmamızda Hashimoto olgularının ortalama FMD ölçümleri düşük bulunmuştur (%9,2) ve bu ateroskleroz için anlamlı-

dır. Wuhan'da yapılan bir çalışmada hipotiroidisi ve ötiroidisi olan Hashimoto tiroiditi tanılı hastalar ile sağlıklı gönüllüler ateroskleroz değerlendirme amacıyla FMD ölçümleri yapılarak karşılaştırılmış ve FMD'nin hem ötiroid hem de hipotiroid hastalarda kontrol grubuna göre düşük olduğu tespit edilmiştir. Hipotiroid hastalarda FMD ötiroid gruba göre daha düşük saptanmıştır (28). Bu bulgular otoimmünitenin, bizim çalışmamızda olduğu gibi tiroid hormon düzeylerinden bağımsız olarak, çok daha erken dönemlerde Hashimoto hastalarında endotelial disfonksiyona yol açabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç

Sonuç olarak çalışmamızda Hashimoto tanısı olan ötiroid hastalarda serum VEGF ile KİMK ve FMD düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptadık. Tüm bu sonuçlar tiroid hormon eksikliği olmadan da otoimmüniteye sekonder ateroskleroz gelişebileceğini ve erken dönem tanı-takiplerde noninvaziv uygulanabilen FMD, KİMK ölçümlerinin ve VEGF düzeylerinin prediktif değerinin olabileceğini göstermektedir.

Çıkar Çatışması

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Teşekkür

Bu çalışma TF.UT.17.44 proje numarası ile Gaziantep Üniversitesi Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından desteklenmiştir.

Kaynaklar

1. Ahmed R, Al-Shaikh S, Akhtar M. Hashimoto thyroiditis: a century later. *Adv Anat Pathol* 2012;19(3):181-186.
2. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med* 2003;348:2455-2464.
3. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349(9063):1436-42.
4. Kumral E. Aterosklerozun Epidemiyolojisi ve Genel Özellikleri: Kumral E. Ateroskleroz ve Serebrovasküler Hastalıklar (1. Baskı) İstanbul, Tayf Matbaacılık, 2003; 3-9.
5. Erişim: www.tmc.edu/thi/cad.html Erişim Tarihi: 1/09/2005.
6. Kasper DL, Hauser SL, LongoDL, Jameson JL. Çeviri editörü: Sağlık Y. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (15. Baskı) İstanbul, Nobel Matbaacılık, 2004; 2060-75.
7. Wang Y, Nakayama M, Pitulescu ME, Schmidt TS. Ephrin-B2 Controls VEG İnduced Angiogenesis and Lymphangiogenesis. *Nature* 2010; 465: 483-486.
8. O'Leary DH, Polak JF. Intima-Media Thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol* 2002; 90: 18L-21L
9. Kingwell BA. Wall changes induced by blood pressure and antihypertensive drugs in large arteries: Touboul PJ, Hennerici M. Intima-Media Thickness, Drugs and Stroke (1. Baskı) 2002; 19-24.
10. Weissberg P. Mechanisms modifying atherosclerotic disease from lipids to vascular biology. *Atherosclerosis* 1999;147(1): 3-10.

11. Yoshida T, Kawano H, Miyamoto S, Motoyama T, Fukushima H, Hirai N, Ogawa H. Prognostic value of flow-mediated dilation of the brachial artery in patients with cardiovascular disease. *Internal medicine* 2006; 45: 575-9.
12. Neunteufl T, Heher S, Katzenschlager R. Late prognostic value of FMD in the brachial artery of patients with chest pain. *Am J Cardiol* 2000; 86: 207-210.
13. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Koletis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *New England Journal of Medicine* 1987, 316 (22): 1371-1375.
14. Reinehr T, Kiess W, Sousa G, Stoffel-Wagner B, Wunsch R. Intima media thickness in childhood obesity: Relations to inflammatory marker, glucose metabolism, and blood pressure. *Metabolism. Clinical and Experimental* 2006;55:113- 118.
15. Frostegård J. Atherosclerosis in patients with autoimmune disorders. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(9):1776-85.
16. Taddei S, Caraccio N, Viridis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L ve ark. Low-grade systemic inflammation causes endothelial dysfunction in patients with Hashimoto's thyroiditis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006; 91(12):5076-5082.
17. Allan PL, Mowbray PI, Lee AJ. Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease. *Edinburgh Artery Study. Stroke* 1997; 28:348- 353
18. Nagasaki T, Inaba M, Henmi Y, Kumeda Y, Ueda M, Tahara H ve ark. Decrease in carotid intima-media thickness in hypothyroid patients after normalization of thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003; 59:607-12.
19. Monzani F, Caraccio N, Kozàkowà M, Dardano A, Vittone F, Viridis A ve ark. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 89(5): 2099-2106.
20. Topaloglu, Oya, et al. Is autoimmune thyroiditis a risk factor for early atherosclerosis in premenopausal women even if in euthyroid status?. *Endocrine* 2013; 44(1): 145-151.
21. Hofbauer LC, Kluger S, Kuhne CA, Dunstan CR, Burchert A, Schoppet M ve ark. Detection and characterization of RANK ligand and osteoprotegerin in the thyroid gland. *J Cell Biochem* 2002; 86: 642-50.
22. Armstrong AW, Voyles SV, Armstrong EJ, Fuller EN, Rutledge JC. Angiogenesis and oxidative stress: common mechanisms linking psoriasis with atherosclerosis. *J Dermatol Sci* 2011; 63: 1-9
23. Bhushan M, McLaughlin B, Weiss JB, Griffiths CE. Levels of endothelial cell stimulating angiogenesis factor and vascular endothelial growth factor are elevated in psoriasis. *Br J Dermatol* 1999; 141: 1054-1060.
24. Mohammad NS, Elsayed N, Bassiouny R. Increased production of vascular endothelial growth factor in the lesions of psoriasis—a new target for future therapy. *J Med Res Inst* 2008; 29: 81-86
25. Inoue M, Itoh H, Ueda M, Naruko T, Kojima A, Komatsu R ve ark. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in human coronary atherosclerotic lesions: possible pathophysiological significance of VEGF in progression of atherosclerosis. *Circulation* 1998; 98(20):2108-16.
26. Mohammad NS, Elsayed N, Bassiouny R. Increased production of vascular endothelial growth factor in the lesions of psoriasis—a new target for future therapy. *Journal Of Medical Research Institute* 2008; 29.1: 81-86.
27. Neunteufl T, Heher S, Katzenschlager R, Kostner K, Maurer G, Weidinger F. Late prognostic value of FMD in the brachial artery of patients with chest pain *Am J Cardiol* 2000;86:207-210
28. Xiang GD, He YS, Zhao LS, Hou J, Yue L, Xiang HJ. Impairment of endothelium-dependent arterial dilation in Hashimoto's thyroiditis patients with euthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64(6):698-702.