

Aşık ve subklinik hipotiroidili hastalarda karotis arter intima media kalınlığı ve nötrofil lenfosit oranı

Carotid intima-media thickness and neutrophils/lymphocytes ratio in patients with overt and subclinical hypothyroidism

Fahri Güneş¹, Mehmet Aşık², Burak Altun³, Hacer Şen¹, Emine Binnetoğlu¹, Erdem Akbal⁴, Şengül Özçelik¹, Kubilay Ukinç²

ÖZET

Amaç: Hipotiroidizmin ister aşık ister subklinik olsun kardiyovasküler sistem üzerine çeşitli etkileri vardır. Nötrofil-lenfosit (N/L) oranı, kardiyovasküler hastalıklar ve ateroskleroz ile ilişkili bulunmuştur. Biz çalışmamızda, aşık ve subklinik hipotiroidili hastalarda karotis arter intima media (KİM) kalınlığı ve N/L oranı arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntemler: Çalışmamız 36 subklinik hipotiroidi (SH) ve 28 aşık hipotiroidi (AH) tanılı hasta ve 30 sağlıklı gönüllüyü içermektedir. Tüm vakaların KİM kalınlığı, tiroid hormon seviyeleri, tam kan sayımı ve lipit parametreleri ölçüldü. N/L oranları için korelasyon ve lineer regresyon analizleri uygulandı.

Bulgular: Kontrol grubunda, SH ve AH'li hastalarda ortalama KİM kalınlığı sırasıyla $0,51 \pm 0,15$, $0,58 \pm 0,16$, $0,67 \pm 0,24$ mm bulundu. AH'li hastalarda KİM kalınlığı, sağlıklı gönüllülere göre daha yüksekti ($p < 0,05$). Ancak, SH'li hastalarda KİM kalınlığı, diğer gruplardan farklı bulunmadı ($p > 0,05$). KİM kalınlığı ile N/L oranı arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı ($p < 0,05$).

Sonuç: Aşık ve subklinik hipotiroidisi bulunan hastalarda N/L oranları benzerdi ve aterosklerotik belirteçlerle ilişkisi saptanmadı.

Anahtar kelimeler: Hipotiroidi, karotis arteri, intima-media kalınlığı, nötrofil/lenfosit oranı

GİRİŞ

Aşık hipotiroidi (AH) ile kardiyovasküler hastalıklar ve risk faktörleri arasındaki ilişkiyi gösteren çok sayıda kanıt vardır [1-4]. Bu hastalarda saptanan dislipidemi, diastolik hipertansiyon, koagülasyon

ABSTRACT

Objective: Hypothyroidism, whether overt or subclinical, has multiple effects on the cardiovascular system. Neutrophil-lymphocyte (N/L) rate is closely related to cardiovascular disorders and atherosclerosis. Our study aimed to assess N/L rate and carotid artery intima-media thickness (CIMT) in patients with overt and subclinical hypothyroidism (SCH).

Methods: The study included 36 patients with SCH and 28 patients with overt hypothyroidism (OH) as well as 30 healthy controls. CIMT, thyroid hormone levels, complete blood count and lipid parameters were measured in all subjects. Correlation analysis and linear regression analysis were performed for N/L rate.

Results: Mean CIMT was 0.51 ± 0.15 , 0.58 ± 0.16 , 0.67 ± 0.24 mm in control, SCH, and OH groups, respectively. CIMT of OH patients was high compared with control subjects ($P < 0.05$). CIMT of SCH patients were not different compared with control subjects and OH patients ($P > 0.05$). It was no correlation that CIMT between N/L ratio ($p > 0.05$).

Conclusion: Neutrophil-lymphocyte rate was not found to be useful indicator of early atherosclerosis in SCH and OH patients. *J Clin Exp Invest* 2013; 4 (4): 463-467

Key words: Hypothyroidism, carotid artery, intima media thickness, neutrophil lymphocyte ratio

parametrelerinde değişiklikler en temel kardiyovasküler sistem bozukluklarıdır [1,2]. Bunların yanı sıra hiperhomosisteinemi, endotelial disfonksiyon, karotis arter intima media (KİM) ve epikardial yağ doku kalınlığında artışların olduğu çalışmalarda da bu ilişki gösterilmiştir [1,3]. Subklinik hipotiroidinin

¹ Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi İç Hastalıkları AD, Çanakkale, Türkiye

² Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, Çanakkale, Türkiye

³ Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Kardiyoloji AD, Çanakkale, Türkiye

⁴ Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Gastroenteroloji BD, Çanakkale, Türkiye

Correspondence: Fahri Güneş,

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye Email: drfgunes@gmail.com

Received: 03.08.2013, Accepted: 18.09.2013

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2013, All rights reserved

(SH) de benzer şekilde aterosklerozla ilişkisi gösterilmiştir [4,5]. Ancak SH'nin kardiyovasküler mortalite üzerindeki etkileri konusunda şüpheler devam etmektedir [3].

Son zamanlardaki çalışmalarda karotis arter intima media kalınlığının (KİMK) kardiyovasküler olayları tahmin etmede kullanılabileceği gösterilmiştir [6,7]. Üstelik KİMK'ın majör kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi kanıtlanmıştır [7]. Ayrıca KİMK'in aşikar hipotiroidi hastalarında yükseldiği gösterilmiştir [3,8]. Ancak subklinik hipotiroidili hastalarda KİMK ile ilgili çalışmalarda çelişkiler mevcuttur [3].

Çeşitli inflamatuvar belirteçlerin aterosklerozu olan hastalarda arttığı gösterilmiştir [9]. Son zamanlarda aterosklerotik hastalıklarda çalışılan, nötrofil lenfosit (N/L) oranı yeni bir inflamatuvar belirteçtir. Yapılan çalışmalarda N/L oranı ile kardiyovasküler hastalıklar ve mortalite arasında ilişki olduğu gösterilmiştir [9-12].

Aterosklerozun artış gösterdiği subklinik ve aşikar hipotiroidide, inflamatuvar bir belirteç olarak gösterilen N/L oranı ve bu hastalıklardaki KİMK'yla ilişkisi bilinmemektedir. Biz bu çalışmada kolay uygulanabilir olan bu belirteçlerin bir ateroskleroz belirteci olarak kullanılıp kullanılmayacağını değerlendirmeyi amaçladık.

YÖNTEMLER

Çalışmaya Otuz altı SH, 28 AH tanılı hasta ve 30 kontrol grubu (KG) alındı. Aşikar primer hipotiroidi için serum TSH düzeyi 4 uIU/mL'nin üzerinde, sT3 2,3 pg/mL'nin, sT4 0,89 ng/dL'nin altında olan değerler kabul edildi. SH için TSH düzeyi 4 uIU/mL'nin üzerinde, sT3 2,3-1,76 pg/mL, sT4 0,89-1,76 ng/dL arasında değerleri olan hastalar kabul edildi.

Kontrol grubuna dahil edilen hastalar diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık veya herhangi bir tiroid ve kronik sistemik hastalığı olmayan sağlıklı gönüllüler arasından seçildi. Hastaların ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, sistolik-diastolik kan basıncı düzeyleri kaydedildi.

Kardiyovasküler hastalık, aktif enfeksiyon, diabetes mellitus ya da herhangi bir kronik sistemik hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalar çalışmaya Helsinki deklarasyonuna uygun olarak alındı. Etik kurul onayı Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi'nden alındı.

Tüm vakalarda hemoglobün (g/dl), nötrofil mm³ ve lenfosit mm³ sayıları kaydedildi. N/L oranı hesaplandı. Hastaların kan basınçları sessiz bir odada, en az 15 dakika dinlendikten sonra ölçüldü.

Biyokimyasal ölçümler

Kan örnekleri sabah 08-10 saatleri arasında, en az 8 saatlik açlığı takiben alındı. Açlık kan şekeri (AKŞ), total kolesterol (TC), yüksek dansiteli (HDL)-düşük dansiteli (LDL) lipoprotein kolesterolleri, trigliserid (TG) düzeyleri ölçüldü. TSH, Anti-TPO, ve FT4 chemiluminometric method kullanılarak ADVIA Centaur (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Tarrytown, NY, USA) ile ölçüldü.

Karotis intima-media kalınlığının ölçümü

Karotis intima-media kalınlığı ölçümü için hastalar, sırtüstü, başları arkaya doğru hafif eğimli olacak şekilde yatırıldı. KİMK 2.5-Mhz proba sahip ekokardiyografi makinesiyle ölçüldü (VIVID 7; Vingmed electronic, GE, Horten, Norway). Bilateral ana karotis arter bifurkasyonunun 10 mm'lik proksimalindeki alandan KİMK 3 farklı alandan ölçülerek ortalamaları alındı. Tüm ölçümler aynı kardiyolog tarafından ve çift kör yöntemle gerçekleştirildi.

İstatistiksel analiz

Verilerin analizi SPSS 19.0 programı ile yapıldı. Sürekli değişkenler; yaş, AKŞ, BMI, HDL, LDL, total kolesterol ortalama \pm standart sapma olarak, TG median (minimum-maksimum), katagorik değişkenler (cinsiyet, HT, DM, KOAH, KAH hikayesi) % olarak gösterildi. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnow testi ile değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubu arasında parametrik verilerin (yaş, AKŞ, BMI, bel çevresi, HDL, LDL, total kolesterol) karşılaştırılmasında Student's t testi kullanıldı. Testler için p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza 30 KG, 36 SH ve 28 AH tanısı konulan hasta dahil edildi. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması AH grubunda 38,13 \pm 14,2, SH grubunda 37,1 \pm 13,2 ve KG da 36,10 \pm 10,3 olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p=0,218). Çalışmaya dahil edilen KG ve hastaların cinsiyet ve BMI açısından benzer özelliklere sahipti ve istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmedi (Tablo 1). AH ve KG kolesterol değerleri açısından karşılaştırıldığında, AH'li grupta TC, LDL ve TG istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edildi (p<0,001). SH'li hasta grubunda ise KG'na göre sadece TC anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,048). AH ile SH tanılı hasta grubu karşılaştırıldığında TC, LDL, TG ve HDL açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,068).

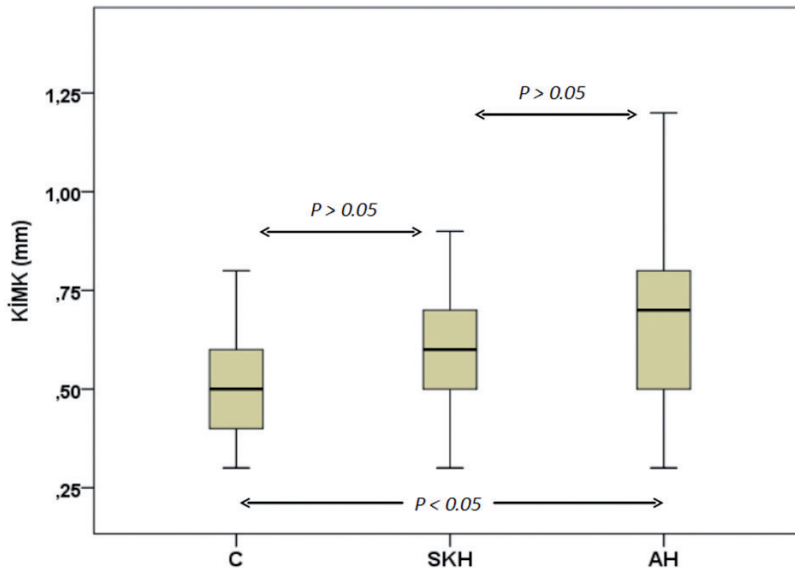
Serum TSH seviyeleri AH grubunda $60,03 \pm 43,52$ uIU/mL, SH grubunda $7,83 \pm 3,80$ uIU/mL ve KG'da $2,03 \pm 1,27$ uIU/mL olarak bulundu. Serbest T4 düzeyi AH'li hastalarda $0,54 \pm 0,27$ ng/dL, SH hastalarında $1,13 \pm 0,16$ ng/dL, sağlıklı kontrollerde $1,20 \pm 0,29$ ng/dL olarak saptandı. Serum TSH seviyeleri yüksek iken sT4 seviyeleri aşikar ve subkinik hipotroidi grubunda KG'na göre anlamlı düşük tespit edildi (Tablo 1).

Aşikar hipotroidi tanılı hasta grubu, kontrol grubu ile N/L açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,999$) (Tablo1). SH grubu ile KG karşılaştırıldığında ise benzer olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,736$). İki hastalık grubu olan AH ve SH grubu N/L açısından karşılaştırıldığında da fark saptanmadı ($p=0,765$).

Tablo 1. Çalışmaya katılanların demografik ve biyokimyasal verileri

	Kontrol grubu	Sublinik Hipotroidi	Aşikar Hipotroidi	p değeri
Yaş (yıl)	36.1 ± 10.3	37.19 ± 13.29	38.13 ± 14.2	0.218
Cinsiyet, (Kadın %)	76	75	71	0.163
BMI, (kg / m ²)	29.1 ± 5.7	27.4 ± 6.5	29.0 ± 5.3	0.453
TSH (uIU/mL)	2.03 ± 1.27	7.8 ± 3.8	60.0 ± 43.5	<0.001
sT4 (ng/dL)	1.20 ± 0.29	1.13 ± 0.16	0.54 ± 0.27	<0.001
T. Kol (mg/dl)	170.0 ± 35.5	200.3 ± 52.4	230.5 ± 52.0	<0.001
HDL (mg/dl)	51.6 ± 15.4	51.7 ± 11.5	48.2 ± 13.0	0.607
LDL (mg/dl)	104.8 ± 34.9	127.0 ± 44.2	150.0 ± 45.4	<0.001
TG (mg/dl)	111.0 ± 59.8	114.7 ± 52.0	149.2 ± 65.3	0.035
AKŞ/ mg/dL	89.6 ± 7.7	86.5 ± 8.3	91.7 ± 12.2	0.94
N/L oranı	1.97 ± 1.01	2.19 ± 1.32	1.98 ± 1.22	0.697
KIMK (mm)	0.51 ± 0.15	0.58 ± 0.16	0.67 ± 0.24	0.003
Sistolik KB (mmHg)	120.7 ± 18.8	116.1 ± 16.1	124.4 ± 14.2	0.154
Diastolik KB (mmHg)	78.2 ± 9.0	75.7 ± 9.0	78.1 ± 8.8	0.464

BMI: Body Mass Index, TSH: Troid-stimulan Hormon, sT4: Serbest T4, T.Kol: Total Kolesterol, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, TG: Trigliserit, AKŞ: Açlık kan şekeri, N/LOranı: Nötrofil/lenfosit oranı, KIMK: Karotis Arter İntimia Media Kalınlığı, KB: Kan basıncı



Şekil 1. Aşikar, sublinik hipotroidi ve control grubunda karotis arter intimia media kalınlıkları

KİMK, AH grubunda $0,67 \pm 0,24$ mm, KG'da $0,51 \pm 0,15$ mm olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış olarak saptandı ($p=0,003$, şekil 1). SH grubunda, KİMK $0,58 \pm 0,16$ mm olarak ölçüldü ve KG (KAİM: $0,51 \pm 0,15$) ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,230$, Şekil 1). Benzer şekilde KİMK, AH ve SH tanılı hasta grubunda karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0,171$, şekil 1). KİMK ile N/L oranı arasındaki ilişkiye bakıldığında ise aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,153$).

TARTIŞMA

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda hipotiroidizmle ateroskleroz arasındaki ilişki artık aşıkardır [2]. Hipotiroidinin kardiyovasküler sistem üzerindeki olumsuz etkileri LDL kolesterol artışı, hiper koagülasyona ve obeziteye yol açması, kan basıncını artırıcı etkilerini içermektedir [1]. SH genellikle asemptomatik seyreden bir durum olsa da, kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğuna dair çok sayıda yayın mevcuttur [4,8]. LDL kolesterol düzeylerindeki artışlar hem aşıkardır hem de SH'li hastalarda sık gözlenen lipid bozukluklarından. Ancak TC artışı sıklıkla AH'de gözlenmektedir. TG ve HDL kolesterol düzeyleri ise her iki hastalıkta da sağlıklı bireylerle benzer düzeydedir [11]. Bizim çalışmamızda ise TG, total ve LDL kolesterol düzeyleri yalnız AH'li hastalarda, KG'na göre anlamlı olarak daha yüksek düzeylerdeydi [Tablo 1]. Subklinik hipotiroidili grupta ise sadece TC düzeyinde kontrol grubuna göre hafif fakat anlamlı bir yükseklik vardı.

Karotis intima media kalınlığı aterosklerozun erken ve noninvaziv bir göstergesi olarak kabul edilir. KİMK yaş, kolesterol, diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), sigara gibi ateroskleroz için risk faktörleri arttığında kalınlığı artmaktadır. Günümüze kadar yapılmış çalışmalarda, bunun diğer bir sebebi olarak AH olduğu gösterilmiştir [11]. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak AH'li hastalarda KİMK artmıştır. Fakat, SH nin KİMK üzerine olan etkilerinde tartışma söz konusudur. Yapılan bazı çalışmalarda KİMK artışı gösterilirken [11], diğerlerinde ise bu ilişki gösterilememiştir [3]. Bizim çalışmamızda ikinci gruptaki çalışmalara benzer şekilde SH'li hasta grubumuzda KİMK artışı olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bizim SH grubu ile KG arasında yaş, sigara, DM ve HT gibi kronik hastalıklar açısından fark yoktu. Ateroskleroz gelişimi ve KİMK artışında başlıca suçlanan kolesterol tipleri olan, LDL kolesterol ve TG

düzeyleri bu iki grup arasında benzerdi. SH grubu ile KG arasındaki KİMK düzeyi açısından fark olmamasının sebebinin bunlar olabileceğini düşündük.

Aterosklerozun her aşamasında, inflamasyon önemli rol oynar. Yapılan çalışmalar, N/L oranının, lökosit sayısının ve lökosit subtipinin, ateroskleroz gelişiminde bir belirteç olabileceğini göstermiştir. Ateroskleroz sonucu gelişen koroner arter hastalığında, N/L oranı ile yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Nihat Kalay ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, N/L oranının, koroner arterlerdeki aterosklerozun anjiyografik progresyonu göstermede etkili bir belirteç olduğunu göstermişlerdir [13]. N/L oranının yüksekliği yapılan çalışmalarda koroner arter hastalığı için bir risk faktörü olduğu ve akut koroner sendromda prognoz belirteci olarak gösterilmiştir [10]. Ayrıca, Demirkol S. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, N/L kardiyak sendrom X'li ve koroner arter hastalığı bulunan hastalarda anlamlı yüksek olarak bulunmuştur. Bu çalışmada KİMK ile N/L oranı arasında korelasyon saptanmıştır [12].

Nötrofil lenfosit oranı son zamanlarda kolay ulaşılabılır, ucuz ve kolay tespit edilebilir oluşuyla sık olarak kullanılan yeni bir inflamatuvar belirteçtir. N/L oranı aterosklerozu göstermesi ile ilgili son zamanlarda yapılan çalışmalarda çelişkiler mevcuttur. Literatür incelendiğinde, bizim çalışmamız AH ve SH tanılı hastalarda N/L'nı araştıran ilk çalışmadır. Biz bu çalışmada AH ve SH tanılı hastalar ile KG arasında N/L oranı açısından anlamlı bir farklılık saptamadık. Hipotiroidi hastalığında subklinik bir inflamasyon oluşmaktadır. N/L oranında gruplar arasında anlamlı değişiklik olmayışını, bu inflamasyonun N/L oranını etkileyecek kadar aşıkardır olmadığına ve hasta sayısındaki kısıtlılığımıza bağlı olabileceğini düşündük. Bizim çalışmamızla benzer olarak, Habip Çil ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, koroner kolleteral dolaşımı bozulmuş hastalar ile KG arasında N/L oranı açısından anlamlı fark izlenmemiştir [14]. Son dönemdeki çalışmalarda aterosklerozun noninvaziv bir göstergesi olarak kabul edilen KİMK ile N/L oranı arasında ilişki saptayamadık. Ancak çalışmamız hipotiroidili hastalarda erken aterosklerozun bir göstergesi olabilecek N/L açısından, bir başlangıç çalışması olabilir. Gelecekte yapılacak daha geniş hasta sayıları ve daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, N/L oranının her ne kadar önceki çalışmalarda aterosklerotik süreçle ilişkili olduğu gösterilse de, aşıkardır ve subklinik hipotiroidili hastalarda biz böyle bir ilişki saptamadık.

KAYNAKLAR

1. Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2438-2344.
2. Mitu F, Cojocaru E, Tamba B, Leon MM. Prevalence of cardiovascular diseases in patients with hypothyroidism. *Rev Med Chir Soc Med Nat* 2012;116:413-418.
3. Asik M, Sahin S, Ozkul F, et al. Evaluation of Epicardial Fat Tissue Thickness in Patients with Hashimoto Thyroiditis. *Clin Endocrinol* 2013 doi: 10.1111/cen.12176.
4. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Annals of Internal Medicine* 2000;15:270-278.
5. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The development of ischemic heart disease in relation to autoimmune thyroid disease in a 20-year follow-up study of an English community. *Thyroid* 1996;6:155-160.
6. Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, et al. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *New England Journal of Medicine* 2011;21:213-221.
7. Kablak-Ziembicka A, Tracz W, Przewlocki T, et al. Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease. *Heart* 2004; 90:1286-1290.
8. Valentina V.N., Marijan B., Chedo D., et al. Subclinical hypothyroidism and risk to carotid atherosclerosis. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* 2011; 55:475-480.
9. Bhat T, Teli S, Rijal J, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases. *Rev Cardiovasc Ther* 2013;1:55-59.
10. Park JJ, Jang HJ, Oh IY, et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients presenting with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Thyroid* 2002;12:287-293.
11. Nagasaki T, Inaba M, Henmi Y, et al. Decrease in carotid intima-media thickness in hypothyroid patients after normalization of thyroid function. *Clinical Endocrinology* 2003; 59:607-612.
12. Demirkol S, Balta S, Unlu M, et al. Neutrophils/Lymphocytes Ratio in Patients With Cardiac Syndrome X and Its Association With Carotid Intima-Media Thickness. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012 Nov 26. [Epub ahead of print]
13. Doğdu O, Akpek M, Yarıoğlu M, et al. Relationship between hematologic parameters and left ventricular systolic dysfunction in stable patients with multi-vessel coronary artery disease. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2012;40:706-713.
14. Çil H, İslamoğlu Y, Yavuz C, et al. Nötrofil/lenfosit oranı ile koroner kollateral dolaşım arasındaki ilişki. *J Clin Exp Invest* 2012;3:29-32.