



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SUBKLİNİK HİPOTİROİDİLİ HASTALARDA AORTİK ELASTİK
ÖZELLİKLER VE EKOKARDİYOĞRAFİK PARAMETRELERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Ali EVSEN
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DİYARBAKIR-2020



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**SUBKLİNİK HİPOTİROİDİLİ HASTALARDA AORTİK ELASTİK
ÖZELLİKLER VE EKOKARDİYOĞRAFİK PARAMETRELERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ali EVSEN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. Mustafa OYLUMLU

DİYARBAKIR-2020

ÖNSÖZ

Kardiyoloji uzmanlık eğitimimde her konuda desteğini esirgemeyen ve yetişmemde büyük emekleri olan çok değerli Anabilim Dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Nizamettin Toprak'a,

Uzmanlık eğitimimin başından itibaren desteğini esirgemeyen, bilgisi, sabrı, hoşgörüsüyle bana çok büyük katkıları olan, tez sürecimin en yorucu zamanlarında danışmanım olarak daima yol gösteren çok değerli tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Mustafa Oylumlu'ya,

Hastanemiz Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda öğretim üyesi olarak çalışan ve asistanlık sürecinde yardımlarını esirgemeyen çok değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Aziz Karabulut'a, Sayın Prof. Dr. Faruk Ertaş'a, Sayın Doç. Dr. Hakkı Şimşek'e, Sayın Doç. Dr. M. Ata Akıl'a, Sayın Doç. Dr. M. Zihni Bilik'e, Sayın Doç. Dr. Nihat Polat'a, Sayın Doç. Dr. Halit Acet'e, Sayın Doç. Dr. Muhammed Oylumlu'ya, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Özbek'e, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Muhammed Demir'e engin bilgi ve tecrübelerinden faydalanma fırsatı verdikleri, yaşamımın her alanında kullanacağım insani ve ahlaki öğretileri ve eğitim sürecimde göstermiş oldukları ilgi, destek, sabır ve hoşgörü için minnetlerimi ve saygılarımı sunar, çok teşekkür ederim.

Her zaman vakit geçirmekten büyük zevk aldığım ve ebediyen dostum olarak kalacak değerli asistan arkadaşlarıma, yoğun çalışma hayatında birlikte çalıştığımız tüm hemşire, personel ve teknisyenlerimize çok teşekkür ederim.

Meslek hayatımın başlarında tanıştığım bu zorlu, yorucu süreçte her zaman yanımda olan ve tüm hayatımı, zorluklarına rağmen güzelleştiren tüm asistanlık hayatım ve tez sürecinde en büyük destekçilerimden olan hayat arkadaşım, yoldaşım, canım eşim Gamze Akın EVSEN'e, Hayatımızdaki en anlatılmaz duyguları bize yaşatan en değerlimiz, mutluluk kaynağımız bitanecik canım oğlum Eymen Yamaç EVSEN'e, bugünlere gelmemi sağlayan ve hayatımın her döneminde hep yanımda olan sevgili canım aileme gönülden sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Ali EVSEN

ÖZET

Giriş ve Amaç: Hipotiroidi, doku düzeyinde tiroid hormonu eksikliği veya nadiren de olsa etkisizliği sonucu meydana gelen, metabolik yavaşlama ile giden bir hastalıktır. Hipotiroidi kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi etkilemektedir. Subklinik hipotiroidi ise serumda serbest tiroid hormon seviyeleri normal iken yüksek TSH düzeylerinin saptandığı biyokimyasal bir tanımlamadır. Amacımız yaşadığımız popülasyonda en sık rastlanılan endokrin sistem hastalıklarından biri olan ancak çoğunluğunun semptom oluşturmadığı için tanı konulamadığı ve atlandığı subklinik hipotiroidinin, arteriyel sertlik gibi yapılan birçok çalışmada kardiyovasküler morbidite ve mortalite için risk faktörü olduğu kabul edilen bir süreçle ilişkisinin olup olmadığını iki farklı yöntemle non-invaziv olarak incelemektir.

Materyal ve Metod: Çalışmaya yeni tanı almış 33 subklinik hipotiroidili hasta ile cinsiyet ve yaş bakımından birbirine yakın olacak şekilde rastgele seçilen 34 kişilik sağlıklı kontrol grubu eklendi. 2D Transtorasik Ekokardiyografi ile aortun sistolik ve diyastolik çapları ve elastik parametreleri hesaplandı. Epikardiyal yağ dokusu (EFT) kalınlığı ve diğer basic ekokardiyografi parametreleri ölçüldü. Hasta gruplarının santral kan basınçları ve aortik sertlik (stiffness) değerleri brakial arterden Mobil-O-Graph arteriyograf cihazı ile non-invazif olarak ölçüldü. Arteriyel sertlik göstergeleri olarak nabız dalga hızı (PWV) ve Augmentasyon indexi (Aix) kullanıldı.

Bulgular: Kontrol grubu ile subklinik hipotiroidi arasında cinsiyet, yaş ve vücut kütle indeksi açısından fark yoktu. Aortun elastik parametrelerinden olan aortik strain ve aortik distensibilite, subklinik hipotiroidi grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p<0,001$). 2D Transtorasik Ekokardiyografi ile ölçülen Interventriküler septum (IVS) kalınlığı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), sol ventrikül sistol sonu çap (LVESD), sol ventrikül diyastol sonu çap (LVEDD), parasternal uzun eksen (PSLAX) sol atriyum çapı (LA), Mitral E/A, sol ventrikül septal E'/A', sol ventrikül lateral E'/A', deselerasyon zamanı (DT), aortun sistolik çapları, AP4 boşlukta bakılan sağ atriyum (RA) ve sağ ventrikül (RV) çapları ve triküspid annular plane systolic excursion (TAPSE)

değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$). 2D Transtorasik Ekokardiyografi ile ölçülen epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ise subklinik hipotiroidi grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde artmış bulundu ($p<0,05$).

Osilometrik yöntem olan Mobil-O-Graph arteriyograf cihazı ile ölçülen ve arteriyel sertlik göstergesi olarak kabul edilen PWV ve Aix subklinik hipotiroidi grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0,05$).

Sonuç: Diğer kardiyovasküler risk faktörleri ekarte edilecek şekilde subklinik hipotiroidili hastalarda aortun elastik parametrelerinde bozulma ve epikardiyal yağ dokusunda artış mevcuttur.

Anahtar Kelimeler: Arteriyel sertlik; Nabız dalga hızı; Augmentasyon indeksi; Aortik strain; Aortik distensibilite; Epikardiyal yağ dokusu.

SUMMARY

Introduction and Aim: Hypothyroidism is a disease that occurs as a result of thyroid hormone deficiency or rarely ineffectiveness at tissue level, and that goes by metabolic slowdown. Hypothyroidism affects cardiovascular morbidity and mortality. Subclinical hypothyroidism is a biochemical definition in which serum free thyroid hormone levels are normal and high TSH levels are detected. Our aim is the subclinical hypothyroidism, which is one of the most common endocrine system diseases in the population we live in, but it is not diagnosed and missed because the majority of it does not cause symptoms, In many studies such as arterial stiffness, it is non-invasively to examine whether it is related to a process considered to be a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality by two different methods.

Material and Method: The study included 33 newly diagnosed subclinical hypothyroid patients and 34 healthy control groups randomly selected to match gender and age. Systolic and diastolic diameters and elastic parameters of the aorta were calculated by 2D Transthoracic Echocardiography. EFT (epicardial fatty tissue) thickness and other basic echocardiography parameters were measured. Central blood pressure and aortic stiffness values of patient groups were measured non-invasively from the brachial artery using the Mobil-O-Graph arteriograph device. Pulse wave velocity (PWV) and augmentation index (Aix) were used as arterial stiffness indicators.

Findings: There was no difference between subclinical hypothyroidism and control group in terms of age, gender and body mass index. Aortic strain and aortic distensibility, one of the elastic parameters of the aorta, were statistically significantly lower in the subclinical hypothyroid group than in the control group ($P < 0.001$).

Interventricular septum (IVS) thickness, left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end systole diameter (LVESD), left ventricular end diastole diameter (LVEDD), parasternal long axis (PSLAX) left atrium (LA) diameter, Mitral E / A, left ventricular septal E ' / A', left ventricular lateral E ' / A', deceleration time (DT), systolic diameters of the aorta, right atrium (RA) and right ventricle (RV)

diameters and tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) values in AP4 cavity measured by 2D Transthoracic Echocardiography no statistically significant difference was found between them ($P > 0.05$). Epicardial fatty tissue (EFT) thickness measured by 2D Transthoracic Echocardiography was found to be statistically significantly increased in the subclinical hypothyroid group compared to the control group ($p < 0.05$). In the PWV and Aix, which was measured by the oscillometric method, the Mobil-O-Graph arteriograph device, and was accepted as an indicator of arterial stiffness, it was found statistically significantly subclinical hypothyroid group higher than the control group ($p < 0.05$).

Conclusion: Patients with subclinical hypothyroidism have impaired elastic parameters and an increase in epicardial adipose tissue so that other cardiovascular risk factors are excluded.

Key words: Arterial stiffness; Pulse wave velocity; Augmentation index; Aortic strain; Aortic distensibility; Epicardial fatty tissue.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLOLAR DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
KISALTMALAR.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tiroid.....	3
2.1.1. Tiroid Bezi Embriyoloji, Anatomi ve Histolojisi.....	3
2.1.2. Tiroid Hormonlarının Patofizyolojisi.....	4
2.1.2.1. Tiroid Hormonlarının Sentezi.....	4
2.1.3. Tiroid Hormonlarının Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri	10
2.1.4. Tiroid Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi.....	12
2.1.4.1. Serum TSH.....	13
2.1.4.2. Tiroid Hormon Ölçümü.....	14
2.1.4.3. Serbest T4 ve Serbest T3 Ölçümleri.....	14
2.1.5. Subklinik hipotiroidi.....	15
2.1.5.1. Tanım.....	15
2.1.5.2. Epidemiyoloji.....	15
2.1.5.3. Etyoloji.....	16
2.1.5.4. Klinik.....	16
2.1.5.5. Tanı.....	17
2.1.5.6. Tiroid Yetersizliği Evreleri.....	18
2.1.5.7. Ayırıcı tanı.....	18
2.1.5.8. Subklinik Hipotiroidi Sonuçları.....	20
2.1.5.8.1. Aşık Hipotiroidizme ilerleme.....	20
2.1.5.8.2. Kardiyovasküler hastalık.....	20
2.1.5.8.3. Koroner Kalp Hastalığı.....	21

2.1.5.8.4. Mortalite.....	22
2.1.5.9. Subklinik Hipotiroidide Tedavi.....	22
2.1.5.9.1. Subklinik Hipotiroidide Tedavi Yönetimi.....	24
2.2. Aorta.....	27
2.2.1. Aorta Anatomi, Histoloji ve Fizyolojisi.....	27
2.2.2. Aortun Elastik Özellikleri.....	31
2.2.3. Arteriyel Sertlik.....	32
2.2.3.1. Tanımlar ve Genel Bilgiler.....	32
2.2.3.2. Patofizyoloji.....	33
2.2.3.3. Arteriyel Sertliği Etkileyen Faktörler.....	36
2.2.3.4. Fizyolojik Özellikler.....	37
2.2.3.5. Çevresel Faktörler.....	37
2.2.3.6. Hastalıklar.....	38
2.2.3.7. Arteriyel Sertliğin Ölçüm Yöntemleri.....	39
2.2.3.8. Arteriyel Sertliğin Bölgesel Değerlendirilmesi.....	40
2.2.3.9. Arteriyel Sertliğin Osilometrik Yöntemle Değerlendirilmesi.....	41
2.2.3.9.1. Arteriograf Aracılığıyla Ölçülebilen Parametrelerden Bazıları	41
2.2.3.10. Arteriyel Sertlik İndeksleri.....	42
2.2.4. Nabız Dalga Hızı (Pulse Wave Velocity).....	43
2.2.5. Geri Yansıma (Refleksiyon) Dalgalarının Değerlendirilmesi.....	46
2.2.6. Augmentasyon İndeksi (Aix).....	47
2.2.7. Nabız Basıncı.....	50
2.2.8. Arteriyel Stiffness ve Klinik Önemi.....	51
2.2.9. Epikardiyal Yağ Dokusu (EFT).....	52
2.2.9.1. Tanım, Genel Bilgiler ve Fizyolojisi.....	52
2.2.9.2. Epikardiyal Yağ Dokusunun Klinik Önemi.....	54
2.2.9.3. Epikardiyal Yağ Dokusunun Görüntülenmesi.....	55
3. MATERYAL VE METOD.....	57
3.1. Etik Kurul Onayı.....	57
3.2. Çalışmanın Özellikleri.....	57

3.3. Ekokardiyografi.....	58
3.3.1. M- mode ekokardiyografi.....	58
3.4. Kan Basıncı ve Ossilometrik Yöntemle Arteriyel Sertlik Ölçümleri.....	61
3.5. İstatistiksel Yöntem.....	63
4. BULGULAR.....	64
5. TARTIŞMA.....	70
6. SONUÇ.....	77
7. KAYNAKLAR.....	78



TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfalar

Tablo 1. Tiroksin bağlayan globulin(TBG) düzeylerini etkileyen durumlar	8
Tablo 2. Subklinik hipotiroidizm nedenleri.....	16
Tablo 3. Arteriyel sertliği değerlendirmek için en sık kullanılan parametreler.....	43
Tablo 4. Grupların demografik özellikleri.....	64
Tablo 5. Gruplara göre TSH,T3 ve T4 değerlerinin karşılaştırılması.....	65
Tablo 6. Grupların ekokardiyografik parametreleri ve EFT ölçümleri.....	65
Tablo 7. Grupların ossilometrik yöntemle ölçülen kan basınçları ve arteriyel sertlik parametreleri.....	67

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfalar

Şekil 1. Tiroid hormon sentezi.....	6
Şekil 2. Tiroksin metabolizması.....	7
Şekil 3. Hipotalamik-Hipofizyal-Tiroidal Aks.....	9
Şekil 4. Tiroid hormonunun kardiyovasküler etkileri	11
Şekil 5. Triiyodotironinin kardiyak miyositler üzerindeki etki yerleri.....	12
Şekil 6. Subklinik hipotiroidizm olan gebe olmayan erişkinlerde tiroid hormon replasmanının endikasyonları.....	24
Şekil 7. Normal torasik aorta.....	30
Şekil 8. Normal abdominal aorta	31
Şekil 9. Arteriyel sertlik oluşum mekanizmaları (AGE: Glikolizasyon son ürünleri, MMP: Matriks metalloproteinazlar, TGF- β : Tümör Growth Faktör, VDT: Vasküler düz kas tonusu).....	34
Şekil 10. Sağlıklı ve uyumlu arterlerde amplifikasyon fenomeni.....	35
Şekil 11. P1 ilk sistolik dalga, P2 geç sistolik periferden geri dönen dalga, P3 diyastolde kalbe geri dönen dalga.....	44
Şekil 12. Karotis-femoral NDH'nın foot to foot yöntemiyle ölçülmesi.....	45
Şekil 13. Karotis arterden kaydedilen nabız dalgasının şematik gösterimi (P1: İlk sistolik dalga, P2: Geç sistolik dalga).....	48
Şekil 14. Tensiomed cihazıyla ölçülen sağlıklı bireye ait normal nabız dalga analizi ve aterosklerotik bireye ait patolojik nabız dalga analizi....	49
Şekil 15. Epikardiyal yağ dokusunun makroskopik görünümü. A- Normal kalbin önden görünümü B- Normal kalbin arkadan görünümü C-Hipertrofik kalbin önden görünümü D-Hipertrofik kalbin arkadan görünümü	54
Şekil 16. M-mode ekokardiyografi ile aorta çapları ölçümü.....	59
Şekil 17. Transtorasik ekokardiyografide parasternal uzun eksen görüntüsünde sağ ventrikül serbest duvarı üzerinde myokardiyumun dış duvarı ile perikardiyumun visseral tabakası arasındaki ekojenitesi olmayan alan epikardiyal yağ dokusu.....	60

Şekil 18. Transmitral akım örneği elde etmek için apikal 4 boşluk görüntüde mitral yaprakçıkların ucuna yerleştirilen örnek volüme ait PW spektral görüntüde Mitral E, A ve DT ölçümü gösterilmiştir.....	61
Şekil 19. Kliniğimizde kullanılan tek manşonlu Mobil-O-Graph arteriyograf cihazı..	62
Şekil 20. Mobil-O-Graph 24 h PWA monitör sonuç sayfası.....	63
Şekil 21. İki grup arasındaki EFT (epikardiyal fatty tissue) ölçümünün box plot grafiği.....	66
Şekil 22. Arteriyel sertlik değerlendirilmesinde kullanılan parametrelerden NDH'nın box plot grafiği.....	68
Şekil 23. SKH grubu ile kontrol grubu arasındaki Aix box plot grafiği.....	69

KISALTMALAR

2D	: İki Boyutlu
AACE	: Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği
AGE	: İleri Glikasyon Son Ürünü
Aix	: Augmentasyon İndeksi
AS	: Arteriyel Sertlik
ASE	: Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti
ATA	: Amerikan Tiroid Birliği
ATP	: Adenozin Trifosfat
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CVD	: Kardiyovasküler Hastalık
CHD	: Koroner Kalp Hastalığı
DBP	: Diyastolik Kan Basıncı
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
DM	: Diyabetes Mellitus
DT	: Deselerasyon Zamanı
ECM	: Extra Celüler Matrix
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EFT	: Epikardiyal Yağ Dokusu
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
GAG	: Glikozaminoglikan
HT	: Hipertansiyon
ICMA	: İmmünokemilüminisans
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1

Ig	: İmmünglobulin
IgG	: İmmünglobulin G
IVS	: İnterventriküler Septum
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KB	: Kan Basıncı
KBY	: Kronik Böbrek Yetersizliği
KH	: Kalp Hızı
KKH	: Koroner Kalp Hastalığı
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KV	: Kardiyovasküler
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
KY	: Kalp Yetmezliği
LA	: Sol Atrium
LV	: Sol Ventrikül
LVEDD	: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çap
LVEF	: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
LVESD	: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çap
MI	: Miyokard İnfarktüsü
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NB	: Nabız Basıncı
NDH	: Nabız Dalga Hızı
OAB	: Ortalama Arter Basıncı
PSLAX	: Parasternal Uzun Eksen
PSSAX	: Parasternal Kısa Eksen
PWV	: Pulse Wave Velosite

RA	: Sağ Atriyum
RV	: Sağ Ventrikül
SDBH	: Son Dönem Böbrek Hastalığı
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SKH	: Subklinik Hipotiroidi
SVH	: Serebrovasküler Hastalık
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tiroksin
TAPSE	: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
TBG	: Tiroksin Bağlayıcı Globülin
TBP	: Tiroksin Bağlayıcı Protein
TDI	: Doku Doppler Görüntüleme
TG	: Tiroglobulin
TRH	: Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSH	: Tiroid Uyarıcı Hormon
TTR	: Transtiretin
USG	: Ultrasonografi
VAAT	: Visseral Abdominal Yağ Dokusu Kalınlığı
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipotiroidi, doku seviyesinde tiroid hormonu eksikliği veya nadiren de olsa etkisizliği sonucu meydana gelen, metabolik yavaşlama ile giden bir hastalıktır. Hipotiroidi kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi etkilemektedir. Subklinik hipotiroidi (SKH) ise serumda serbest tiroid hormon seviyeleri normal iken yüksek TSH (tiroid uyarıcı hormon) düzeylerinin saptandığı biyokimyasal bir tanımlamadır. Çoğu durumda, tiroid hastalığı için ilk tarama testi serum TSH' dir.

Subklinik hipotiroidi prevalansı tüm dünya genelinde % 4-10 arasında olmakla birlikte, yaş ve cinsiyete bağlı olarak prevalansı değişmektedir. Subklinik hipotiroidi, genellikle semptom vermez. Ancak hastaların %30'unda hipotiroidiyi düşündürecek semptomlar olabilir (1). Hastalarda en sık gözlenen şikayetler; halsizlik, cilt kuruması, hafızada azalma, soğuk intoleransı, kas güçsüzlüğü, gözlerde ödem, konstipasyon ve ses kabalaşması olarak saptanmıştır. Tedavi konusunda yan etkiler ve fayda zarar hesap edilerek karar verilmesi gerekmektedir.

Subklinik hipotiroidinin etyolojisinde endojen (geçirilmiş subakut veya sessiz tiroidit, Hashimoto tiroiditi) veya ekzojen (tiroidektomi, antitiroid ilaç kullanımı, lityum, hipotiroidi hastalarında L-tiroksin replasmanının yetersiz kalması, iyot 131 tedavisi) nedenler rol oynayabilir (2).

Subklinik hipotiroidili hastalarda arter elastikiyetinde dejenerasyonun birkaç nedeni vardır. Endotel kaynaklı relaksasyona yardımcı faktörlerde gelişen bozulmaya bağlı endotel disfonksiyonu gelişmektedir (3-4). Ayrıca TSH'nin doğrudan arter cidarı düz kası hücrelerine etkisi de arter elastikiyeti üzerine etkili olabilir. Bunun yanında subklinik hipotiroidili hastalarda hiperhomosisteinemi ve dislipidemi gibi klasik ateroskleroz gelişimi risk faktörlerine daha sık rastlanmaktadır (5-6).

Yapılan geniş ölçekli çalışmalardan biri olan Rotterdam çalışmasında subklinik hipotiroidinin ateroskleroz ve miyokard infarktüsü (MI) açısından önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmekle beraber bu riskin en az sigara, diyabetes mellitus (DM) ve hiperkolesterolemi kadar yüksek olduğu belirtilmiştir (7).

Arteriyel sertlik; hipertansiyon (HT), ileri yaş, sigara kullanımı, diabetes mellitus (DM), hiperkolesterolemi, ateroskleroz gibi sebeplerle aortun elastikiyetinin ve kompliyansının (uyumunun) azalarak hemodinamik fonksiyonlarında dejenerasyon ile sonuçlanan bir süreçtir. Arteriyel sertleşme, yaşlanma sürecinin ve aterosklerozun bir özelliğidir ve normal aort uyumunda bir azalma gösterir.

Arteriyel sertlik kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi etkilemektedir (8). Arteriyel sertlik, total mortalitenin bir belirteci olmasının yanısıra; stroke, demans, renal hastalık, kalp yetmezliği (KY) ve MI gibi vasküler hastalıklar için de kritik önem taşımaktadır (9). Arteriyel sertleşmenin varlığı sol ventrikül iş yükünü artırmakta ve koroner perfüzyonu bozmaktadır.

Arteriyel sertlik değerlendirilmesinde farklı metodlar tespit edilmiştir. Kateterle yapılan girişimsel ölçümlerin zor ve pahalı olması sebebi ile girişimsel olmayan metodlar geliştirilmiştir. Bu metodlardan en sık kullanılanlarından biri de M-mode ekokardiyografi yöntemi ile ölçülen aortun sistolik ve diyastolik çapları ile hesaplanan aortik strain ve aortik distensibilitedir. Bunun yanısıra arteriyel tonometri ve son zamanlarda sık kullanılan bizim de çalışmamızda kullandığımız osilometrik arteriograf cihazlarıyla non-invaziv olarak ölçülen nabız dalga hızı (PWV) ve augmentasyon indeksi (Aix) arteriyel sertlik saptanmasında kullanılan en sık ve en önemli parametrelerdir.

Bizim yaptığımız çalışmamızdaki amaç; subklinik hipotiroidi gibi toplumda sık görülen ancak çoğunluğunun semptom oluşturmadığı için tanı konulamadığı ve atlandığı bir hastalığın, arteriyel sertlik gibi yapılan birçok çalışmada kardiyovasküler morbidite ve mortalite için risk faktörü olduğu kabul edilen bir süreçle ilişkisinin olup olmadığını iki farklı yöntemle non-invaziv olarak incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezi

2.1.1. Tiroid Bezi Embriyoloji, Anatomi ve Histolojisi

Tiroid bezi, endokrin bezler arasında ilk oluşan bezdir. Gestasyonun 24. gününde gelişmeye başlar. Bez, gelişen farenks tabanının median yüzünde endodermal epitel hücrelerinin proliferasyonu ile oluşmaya başlar. Tuberkulum impar ve kopula isimli iki adet önemli yapının arasında olan bu gelişen bölge foramen çekum olarak isimlendirilir. Tiroid bezi ilk olarak median lokalizasyonda basit bir epitel kalınlaşması olarak görülmeye başlar ve gelişerek başlangıçta myokardiyal hücrelere bitişik tiroid divertikülünü oluşturur. Gelişim süresince bu tiroid divertikülü miyokard hücrelerini takip ederek kaudale doğru yer değiştirmeye başlar. Bu primordial hücreleri dil kökü-farengeal tabandaki orijinal yerine bağlayan primitif sap uzayarak tiroglossal duktusu oluşturur. Kaudal yer değiştirme sırasında bu primordial yapı önce içi boş bir yapı iken daha sonra içi dolup matür bilobar bir şekil alır. Boyundaki son pozisyonuna 50.günde ulaşır. Boyunda inişi sırasında bez önce hyoid kemiğin sonrasında larengeal kıkırdakların önünden geçer. Tiroid Bezi gestasyonun 7. haftasında inişini tamamlamış olup trakeanın önündeki son yerine ulaşmış olur (10-11-12). Normal gelişim sürecinde tiroglossal duktus konsepsiyonun ikinci ayında regrese olur ve sadece orta hatta foramen çekum adında bir girinti şeklinde kalır. Distal ucundaki hücreler ise tiroid dokusuna dönüşerek piramidal lobu oluşturur. Konsepsiyonun 3. Ayında ise bez içindeki hücreler tübüler yapılara dönüşerek önce kolloidsiz foliküller ve nihayetinde 12-13. Haftalarda içi kolloid dolu foliküller ortaya çıkar. Bu foliküler yapılar içerisinde gestasyonun 29. Gününden itibaren tiroglobulin oluşumu görülür ancak tiroksin sentezi 11. Gestasyonel haftaya kadar görülmez (13).

Vaskülaritesi yüksek bir yapı olan tiroid bezi 2 lateral lob ve iki lateral lobu birbirine bağlayan istmik bölge ve bazı bireylerde istmik bölgeden yukarı doğru konik olarak uzanım gösteren piramidal lobdan (bireylerin %40' ında görülmektedir) oluşmaktadır. Lokalizasyon olarak 5. Servikal vertebra ile 1. torasik vertebralar arasındadır. Endokrin bezlerin en büyüğü olmakla beraber komşuluğunda farinks,

larinks, özefagus ve trakea olması ile de önem arz etmektedir. Her lobun uzunluğu 2,5-4 cm, genişliği 1,5-2 cm, kalınlığı 1-1,5 cm'dir. Ortalama 25 gram olmakla beraber bireyler arasında farklı boyutlarda da olabilmektedir (10-13-14).

Tiroid bezinin sağlı sollu iki çift arteri vardır. Bunlar ; A.carotis eksternanın ilk dalı olan a.tiroidea süperior ve a.subclavianın 3. Dalı olan a.tiroidea inferiordur. %3-10 varyasyonda görülen brakiosefalik arter, arcus aorta ya da sol common karotisten çıkan diğer bir arterde a.tiroidea imadır. Tiroid bezinin 3 ven çifti mevcuttur. A. Tiroidea süperior ve a.tiroidea media internal juguler vene , a.tiroidea inferior ise sağ ve sol brakiosefalik venlere dökülür.

Tiroid bezi, N.vagusun dalları olan superior laringeal sinir ve inferior (rekürren) laringeal sinir ile innerve olur (15).

Histolojik olarak içi protein yapıda kolloid adı verilen yapılarla dolu etrafı bez sekresyon yaparken kübik inaktif iken düz olan tek katlı epitel ile çevrili foliküllerden ve parafoliküler (C hücreleri) hücrelerden oluşur. Bu folikül hücreleri içerisinde tiroglobulin (TG) sentezlenir. Epitel hücreleri içerisinde sentezi yapılan TG' ler folikül hücrelerinin yüzey mikrovillusları tarafından folikül boşluğuna geçirilerek depo edilir. Parafoliküler hücreler ise kalsitonin salgılayarak kalsiyum dengesini sağlamaya yardımcı olur (16).

2.1.2. Tiroid Hormonlarının Patofizyolojisi

2.1.2.1. Tiroid Hormonlarının Sentezi

Tiroid hormonları, bebeklerde ve yetişkinlerde metabolik aktivitenin beyin ve somatik gelişiminin kritik belirleyicileridir; Ayrıca hemen hemen her organ sisteminin işlevini de etkilerler. Bu işlevleri yerine getirmek için tiroid hormonları sürekli mevcut olmalıdır. Bu öneminden dolayı, dolaşımda ve tiroid bezinde büyük miktarda tiroid hormonu depoları vardır. Ayrıca, tiroid hormonu biyosentezi ve salgılanması, dolaşımdaki hormon konsantrasyonlarındaki küçük değişikliklere karşı çok hassas olan bir düzenleme mekanizması ile dar sınırlar içerisinde tutulmaktadır. Biyolojik olarak aktif 2 tiroid hormonu mevcuttur. Bunlar: tiroksin (T4) ve 3,5,3'-triiodothyronine (T3)' tür. Her ikisi de, tirozin (iç) halkalarında iki iyot atomuna sahiptir. T4'ün fenil (dış) halkasında iki iyot atomu olduğu, ancak T3'ün sadece bir

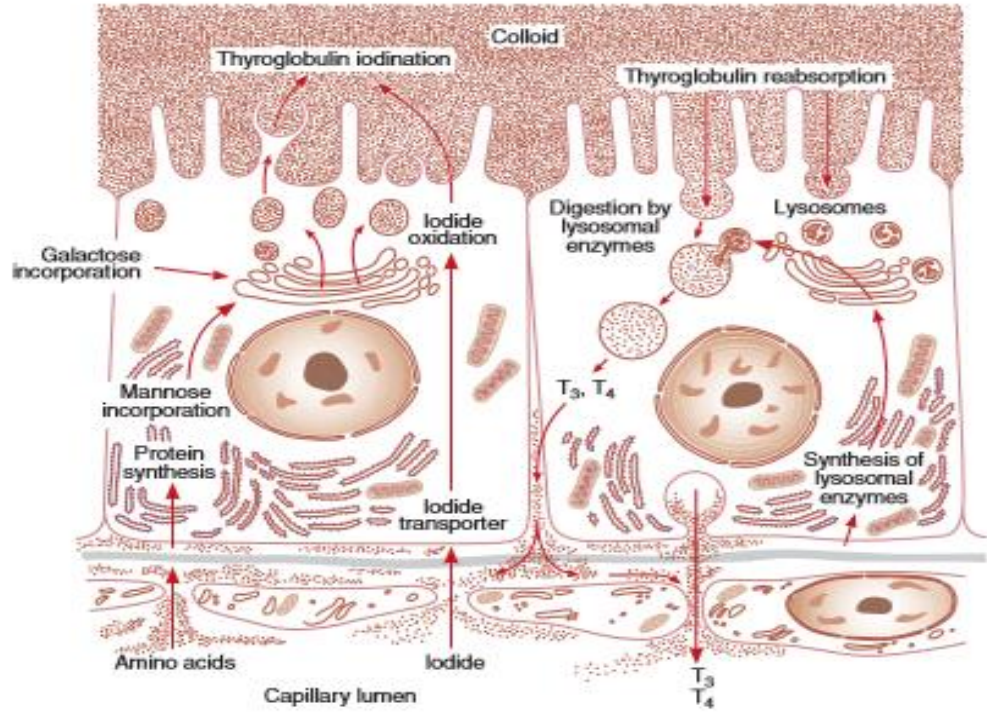
tane olduğu için farklıdır. T4 yalnızca tiroid dokusundan salgılanırken, T3 T4'ün deiyodinasyonu ile tiroid ve ekstratiroidal dokularda üretilebilmektedir. Üretilen T3'ün yaklaşık yüzde 80' i extrathyroidal dokudaki T4'ün 5'-deiyodinasyonu (dış halka deiyodinasyonu) ile oluşturulur.

Tiroid glandı, hem hormon sentezinin yapıldığı hem de depolandığı bir protein olan tiroglobulin (TG)'e bağlı çok miktarda T4 ve T3 içerir. Bu şekilde ihtiyaç dahilinde hızlı bir şekilde salınabilmektedir (17).

Gestasyonun 10.haftasında fetal tiroid glandı iyod konsantrasyonu ve organifikasyonu yeteneği kazanarak T4 hormonu üretmeye başlarken hipofiz-tiroid aksı da gelişmeye başlar. Böylece bu hafta itibariyle TSH ve T4 kanda saptanabilir düzeye gelir. Fetal hipofiz- tiroid aksı maternal sistem ile bağımlı olmayan bir mekanizmadır. Anneden fetüse maternal TRH (tirotropin salgılatıcı hormon) geçebilmekle beraber TSH ve T4 ün geçişi azdır. Fetal T3 fetüsün plazmasında gebeliğin 10.haftasından itibaren saptanmakla beraber fetüsün kullandığı esas tiroid hormonu T4' dür (16).

Tiroid hormonları, eter bağıyla birleştirilen iki tirozin parçasından oluşan iyotlu tironinlerdir. Tiroid bezinin foliküler hücreleri, büyük hormonal prekürsör protein TG sentezi, dolaşımdan iodyürü hücre içine yoğunlaştırma ve TSH bağlayan reseptörleri eksprese etme konusunda özelleşmişlerdir. Tiroid bezinde T3 ve T4 sentezi 6 basamakta meydana gelir (16) (Şekil 1).

- 1) İodinın tiroid hücre bazal membranından aktif transport ile hücre içine alınması
- 2) İodinın oksidasyonu ve TG içindeki tirozil rezidülerinin iodinasyonu (organifikasyon)
- 3) İyodotironinlerin T3 ve T4'ü oluşturmak için TG içindeki iyodotirozin moleküllerinin bağlanması
- 4) Pinositoz ve sonrasında TG proteolizi ile ortaya çıkan iodyotironin ve iodyotirozinlerin dolaşımına verilmesi
- 5) Serbest kalan iodyürün korunması ve yeniden kullanımı ile tiroid hücresi içindeki iyodotirosinlerin deiyodinasyonu
- 5'-deiyodinasyon ile intratiroidal T4 ten T3 oluşumu.

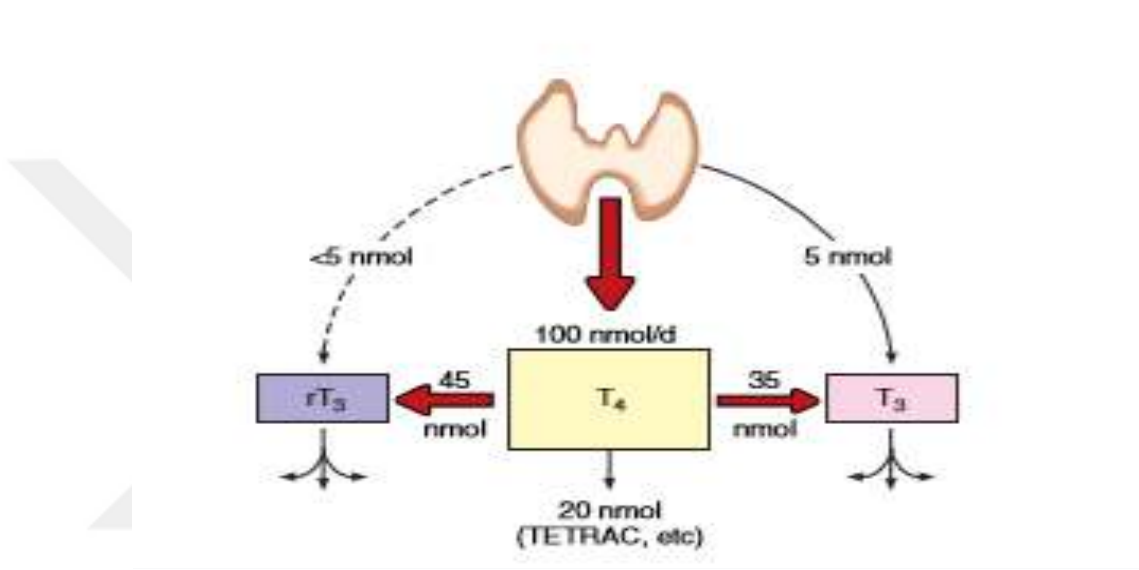


Şekil 1. Tiroid hormon sentezi (16)

Hipotalamik thyrotropin releasing hormon (TRH), hipotalamusun supraoptik ve supraventriküler nukleuslarında sentezlenen tripeptit yapısında bir hormondur. Sentezlenen hormon yine hipotalamusun median eminence bölgesinde depolanır ve portal venöz sistem yolu ile hipofizin anterior bölgesini etkileyerek TSH salınımını uyarır. Anterior hipofizdeki tirotropik hücreleri tiroid glandı gelişimi ve hormon sekresyonu için stimule eder TRH ile uyarılmış TSH salınımı pulsatildir ve sirkadiyen bir ritmi vardır. Normal bir bireyde salınım genliği 0,6 mU/L/2 saat ve pik zamanı gece yarısı ile saat 04:00 sularıdır. Bu diüurnal ritm TSH ölçüm değişikliğine yol açmaz. TSH glikoprotein yapıda alfa ve beta subunitleri olan glikoprotein yapıda bir hormondur. TSH tiroid gland hücrelerinde bazolateral membran üzerinde bulunan kendine özel reseptörlere bağlanarak etki göstermektedir. Tiroid bezine iyot alımı, hormon üretimi yapılması ve bezin büyümesi bu reseptör TSH kompleksinin yarattığı etkinin sonucudur. TSH uyarılması ile salınan tiroid hormonları hipofizer gland üzerindeki TRH reseptör sayısını down-regülasyon ile azaltarak negatif feedback etki gösterir (16).

Normal tiroid bezi günlük yaklaşık 100 nmol T4 ve sadece 5 nmol T3 salgılar; 5 nmol'den daha az metabolik olarak inaktif reverse T3 (rT3) üretilir. T3'ün

plazma havuzunun çoğu (% 80), ekstratiroidal dokularda, özellikle karaciğer, böbrek ve iskelet kası dokusunda T4'ün periferik dış halkası veya 5'-monodeiodinasyonundan elde edilir. T3'ün tiroid hormonunun etkisini etkileyen nükleer T3 reseptörleri için daha yüksek bir bağlanma afinitesine sahip olması nedeniyle, bu 5'-monodeiodinasyon biyolojik olarak daha aktif bir iyodotironin üretir. Ayrıca T4'ün iç halkasının deiodinasyonu (5-deiodinasyon), metabolik olarak inert olan 3,3', 5'-triiodotironin veya reverse T3 (rT3) üretir (16) (şekil-2).



Şekil 2. Tiroksin metabolizması (16)

Serum T4 ün %99,95'i ve T3'ün %99,50' si tiroksin binding protein (TBP), transtiretin (TTR), albümin ve lipoprotein gibi plazma proteinlerine bağlı taşınır (18).

T4'ün yaklaşık yüzde 75'i TBG'ye, yüzde 10' u TTR' ye, yüzde 12' si albümin ve yüzde 3' ü lipoproteinlere bağlanır. Serumdaki T4' ün yaklaşık yüzde 0,02' si veya 2 ng / dL (25 pmol / L) serbesttir. T3' ün ise, yaklaşık yüzde 80' i TBG'ye, yüzde 5' i TTR'ye ve yüzde 15' i albümin ve lipoproteinlere bağlanır. Serumda T3'ün yaklaşık yüzde 0,5' i veya 0,4 ng / dL (6 pmol / L) serbesttir. Serumdaki T4 ve T3' ün hemen hemen hepsinin bağlı olması nedeniyle, bağlayıcı proteinlerin özellikle de TBG' nin serum konsantrasyonlarındaki değişikliklerin serum total T4 ve T3 konsantrasyonları ve T4 ve T3' ün fraksiyonel metabolizması üzerinde büyük bir etkisi vardır. Bununla

birlikte, serbest hormon konsantrasyonlarını veya T4 ve T3' ün mutlak metabolizma oranlarını değıştirmeıler.

Hormonların biyolojik aktivitesini belirleyen, serum T4 ve T3 konsantrasyonlarıdır. Bağlayıcı proteinler serum serbest T4 ve T3 konsantrasyonlarını dar sınırlar içinde tutulmasını sağlarken T4 ve T3'ün dokular için hemen ve sürekli olarak kullanılabilir olmasını sağlar. Bu nedenle bu proteinler hem depolama hem de tampon fonksiyonlarına sahiptir (19). Östrojen tedavisi altında olan hastalarda, gebelerde ve ayrıca çeşitli ilaçlar ile tedavi sonrası TBG seviyeleri yükselir. Glukokortikoidler, L-asparaginaz, androjenler ve danazol de TBG düzeylerini azaltır. Salisilat, antikonvulzan olan fenitoin ve mitotan da T3 ve T4 ün TBG' ye bağlanmasını inhibe ederek TBG konsantrasyonunun azalması ile benzer etki yaratır (16) (Tablo-1).

Tablo 1. Tiroksin bağlayan globulin (TBG) düzeylerini etkileyen durumlar (16)

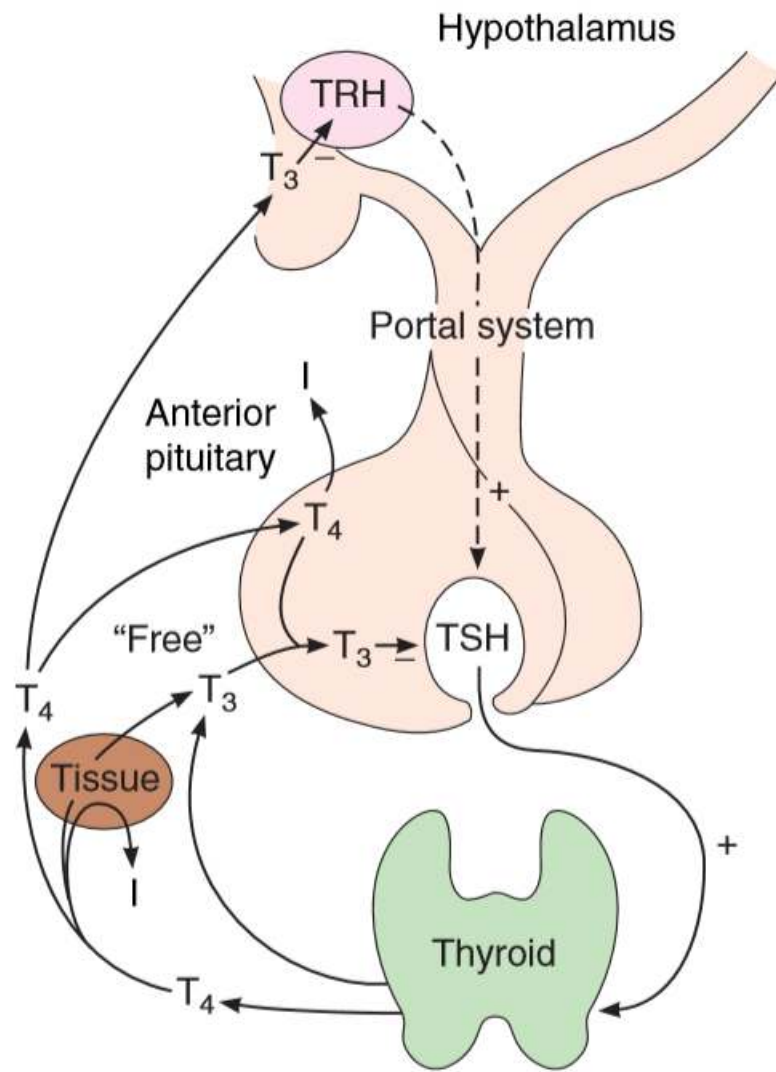
TBG Azalmasına Bağlı Ötiroid Hipotiroksinemi	TBG Artmasına Bağlı Ötiroid Hipertiroksinemi
Konjenital	Hereditör (X-linked)
Androjen	Östrojen, tamoksifen, raloksifen gebelik,
İlaçlar (L-asparaginaz, fenitoin, nikotinik asit)	Eroin
Glukokortikoid	Fenotiazin, klofibrat, 5-florurasil
Malnütrisyon, hipoproteinemi, nefrotik sendrom, protein kaybettirici enteropati, ağır kronik hastalıklar	Östrojen salgılayan tümörler Hepatit(akut, kronik, aktif)
Renal dializ, siroz	HIV

Tiroid hormon üretimi regülasyonu 2 yolla meydana gelir (Şekil-3).

- 1- Tiroid biyosentezi ve tiroksin (T4) ve triiyodotironinin (T3) salgılanmasının tirotropin (tiroid uyarıcı hormon [TSH]) tarafından düzenlenmesi. TSH salgılanması T4 ve T3 tarafından inhibe edilir ve tirotropin salgılayan hormon (TRH) tarafından uyarılır.

2- T4' ün T3' e ekstratiroroid dönüşümünün beslenme, hormonal ve hastalıklarla ilgili faktörlerle düzenlenmesi. Bu faktörlerin etkisi farklı dokularda farklılık gösterir.

İlk mekanizma, tiroid salgılanmasındaki değişikliklere karşı çok hassas bir savunma sağlarken, ikincisi ise, antiroidal hastalığa cevaben doku tiroid hormonu varlığında hızlı değişiklikler sağlar.



Şekil 3. Hipotalamik-Hipofizyal-Tiroidal Aks(16)

Thyrotropin releasing hormon'un TSH salınımı üzerine olan etkisi dışında TSH'yı etkileyen bazı faktörler de bulunmaktadır. TSH salgılanmasını etkileyen bu faktörler arasında somatostatin, dopamin, glukokortikoidler, iyot içeren ilaçlar, ekspektoranlar, kontrast ajanlar ve amiodaron bulunur. Amiodaron tiroid hormon üretimini her iki yönde de etkileyebilir. Somatostatin, dopamin ve glukokortikoidlerin inhibe edici etkilerinin TSH salgılanması üzerindeki genel etkisi çok geniş aralıkta değildir. Endojen dopamin, somatostatin veya glukokortikoid sekresyonundaki artışlar TSH sekresyonunu geçici olarak azaltabilirken, üretimindeki sürekli artışlar TSH sekresyonunda sürekli azalmaya yol açmaz. Serum T4 ve T3 konsantrasyonları düştüğünde, TSH salgılanmasının uyarılması inhibisyonundan daha baskın gelir. İyot içeren ilaçlar, ekspektoranlar ve kontrast ajanları tiroid fonksiyonlarını etkileyebilirler.

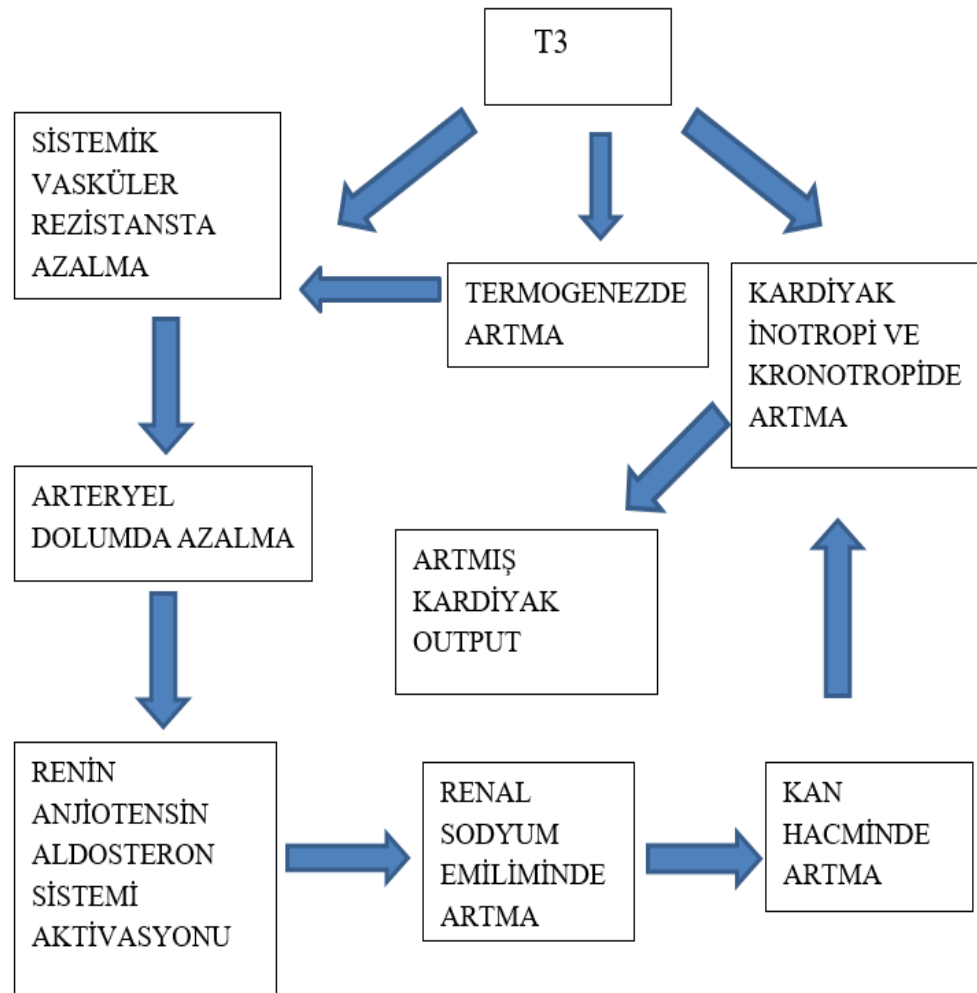
Tiroid büyümesine (guatr oluşumu) dahil olabilecek diğer faktörler epidermal büyüme faktörü (EGF) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1'i (IGF-1) içerir. Tiroid hücreleri bu maddeler için reseptör üretir ve bulundururlar.

2.1.3. Tiroid Hormonlarının Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Tiroid hormonu neredeyse tüm dokularda ve metabolik süreçlerde etkisini göstermesine rağmen etkilerine en belirgin olarak kardiyovasküler sistemde rastlanmaktadır. Tiroid kardiyovasküler sistem ilişkisi 200 yılı aşkın zamandır bilinmektedir (20-21). Tiroid hormonu kardiyovasküler etkilerini direkt ve indirekt olarak göstermektedir. Direkt etkilerini miyositleri reseptör ve nükleer seviyede etkileyerek, indirekt etkilerini ise otonom sinir sisteminde sempatik tonusu ve hemodinamiyi değiştirerek gösterir.

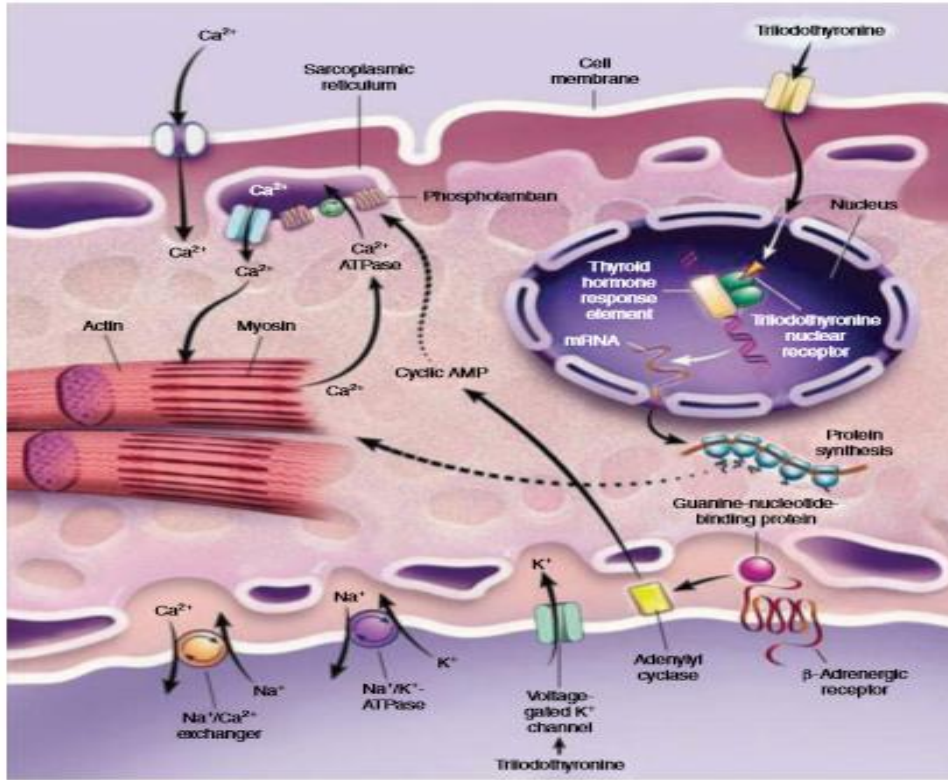
Tiroid hormonu periferik oksijen kullanımını ve substrat gereksinimini artırır, kardiyak kontraktiliteyi doğrudan ve dolaylı olarak etkiler, rezistans arteriyollerde dilatasyon yaparak sistemik vasküler rezistansı azaltır. Bu vasküler düz kaslarda gevşeme başlatıcı etkisine ve termogenezdaki artışa bağlıdır. Sistemik vasküler rezistanstaki azalma efektif arteriyel dolum azalmasına yol açar. Renin seviyesinde artış, anjiyotensin-aldosteron sisteminde aktivasyona yol açar, sonuçta renal sodyum ve su tutulumu olur, plazma hacmi artar. Ayrıca eritropoetin salınmasında ki artış da

eritrosit kitlesini artırır (22). Tiroid hormonunun kardiyovasküler etkileri Şekil-4'te özetlenmiştir.



Miyosit çekirdeğinde tiroid hormonu reseptörleri vardır. T3 bu nükleer reseptörlere ve steroid hormonları reseptör ailesinden diğer reseptörlere bağlanarak etki eder (23). Diğer koaktivatörler yardımıyla etkilerini ideal düzeyde tutar. Tiroid hormonu eksikliğinde bu reseptörlerin sayısı (T3 nükleer reseptör alfa 1) artarken, fazlalığında azalır. Tiroid hormonu miyositlerde ve düz kas hücrelerinde gen ekspresyonunu değiştirir. Miyositlerde yapısal ve fonksiyonel protein yapım oranlarını değiştirmesi kardiyak yapıda ve fonksiyonlarda değişikliğe yol açar.

Miyozin ağır zincir alfa oranını artırıp, beta oranını azaltarak kardiyak kontraktilitede artış sağlar. Sarkoplazmik retikulum proteinlerinden kalsiyum ATPase 2a'yı (SERCA 2a) artırırken fosfolambanı azaltır. Bu proteinler sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınım ve aktif geri alım hızını düzenler. Bu yolla kasılma ve gevşeme hızında ve fonksiyonunda değişiklik oluşturur. Ayrıca beta 1 adrenerjik reseptörleri ve guanin nukleotid düzenleyici proteinleri pozitif, adenilaz siklaz aktivitesini negatif yönde değiştirerek adrenerjik aktivitede artış yapar. Miyosit hücre zarında sodyum-potasyum ATPase (Na-K ATPase), sodyum-kalsiyum değiştiriciyi ve voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını etkileyerek hücre içi kalsiyum ve potasyum seviyelerini değiştirir, inotropi ve kronotropiyi etkiler (24). Uyarılabilirlik artışı ve ritim bozukluklarına zemin hazırlar.



Şekil 5. Triiyodotironinin kardiyak miyositler üzerindeki etki yerleri (16)

2.1.4. Tiroid Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi

Tiroid fonksiyonu, aşağıdaki testlerden biri veya birkaçı ile değerlendirilir:

- Serum TSH düzeyi

- Serum total T4 ve T3 düzeyleri
- Serbest T4 ve T3 konsantrasyonları

TSH, serbest T4, serbest T3, total T4 ve total T3' ü ölçmek için birçok yöntem vardır.

2.1.4.1. Serum TSH

Günümüzde TSH ölçümleri 3.jenerasyon immünoradyometrik (IRMA) yöntem veya immünokemiluminisans (ICMA) yöntemleri ile yapılmaktadır. Bu yöntemlerin analizi ve fonksiyonel hassasiyetleri 0.01mU/mL'den daha azdır. TSH sekresyonu sirkadiyen bir ritim izlemektedir. Sabahın erken saatlerinde TSH değeri en yüksek bulunurken, gece TSH konsantrasyonu düşme eğilimi gösterir. TSH'nin gün içindeki değişkenliği 2 ila 0,95mU/mL arasında olabilir. Sabah erken saatlerde hafifçe yüksek olan TSH, öğleden sonra normal sınırlarda bulunabilir. Bu durum tedavi kararlarını etkileyebilecek kadar önemlidir. Ayrıca aynı kişide TSH normal sınırlarda kalmak üzere günler içinde %40-50' ye varan değişkenlik gösterebilir. Daha pratik olarak söylemek gerekirse, kişinin farklı zamanlardaki TSH'sinin 0.2-1.6mU/mL arasındaki oynamalarını normal kabul etmek gerekir. Bunlara rağmen TSH ölçümleri genellikle güvenilirdir. TSH'nin normal değerlerinin ne olması gerektiği konusundaki tartışma bitmemiştir. Genel olarak laboratuvarlar TSH için normal değerlerin sınırlarını 0.35-4.5mU/mL arasında vermektedir. Fakat genç yetişkin, orta yaş birey için normal TSH sınırları 0.5-2.5 mU/mL arasındadır. Yaşla TSH fizyolojik olarak yükselir. TSH'nin normal laboratuvar sınırları kavramı ile, hipotiroidi tanısı konulup replasman tedavisi başlama sınırı farklıdır (gebelik hariç). Yaş gruplarına göre TSH'nin üst sınırları bilinmelidir. NHANES-III verilerine göre 20-29 yaş arasında TSH üst sınırı (97.5'uncu persantil) 3.5mU/mL, 50-70 yaş arası 4.5mU/mL, 80 yaş üzeri 7.5 mU/mL'dir. Yaşla birlikte TSH artışının adaptif bir mekanizma olabileceği ileri sürülmüştür. Ancak tanıda bu kadar önemli olan TSH'nin laboratuvardan kaynaklanan bazı nedenlerle yanlış ölçülebileceğini bilmek gerekir. Bir hastalık tanısı koymakta acele etmeden önce bu nedenleri gözden geçirmek doğru olur. Kanda bazı antikorların mevcudiyetinde TSH yalancı olarak yüksek ölçülebilir. Makro TSH denilen durumda TSH kanda mevcut olan bir Ig (immünglobulin) ile birleşmekte ve böbreklerden atılamayan büyük bir kompleks

oluşturmaktadır. Bu kompleks serumda artmaktadır. Biyoaktif olmayıp, immünoaktiftir. Bu durumda klinik olarak ötiroid olan bir kişi TSH yüksekliği sebebiyle subklinik hipotiroidi tanısı alabilir. Aynı şekilde kanda heterofil antikorların bulunması durumunda da TSH düzeyleri yalancı olarak yüksek bulunabilir. Bu durumda tiroid hormon değerleri normal sınırlarda olduğu için yine yanlışlıkla subklinik hipotiroidi tanısı konulabilir. TSH partikülünün yapısındaki heterojenite veya TSH izoformlarının mevcudiyeti hormonun biyolojik aktivitesini bozmaktadır. TSH molekülünün glikozile formları(siyalik asid kalıntıları) biyoaktif değildir. Bu sebeple TSH, hipotalamik hipotiroidide normal sınırların üzerinde bulunabilir. TSH, santral hipotiroidili olguların %35'inde düşük, %41'inde normal, %25'inde yüksek bulunmuştur. Bu durum yanlışlıkla primer hipotiroidi gibi değerlendirilmemelidir. Hastanın serumu lipemik ise (trigliserid>700mg/dl) ölçülen TSH değerleri normalden düşük çıkar. Serum bilirubin düzeyleri 10mg/dl altında olduğunda TSH etkilenmez.

2.1.4.2 Tiroid Hormon Ölçümü

Her laboratuvarında, immünometrik yöntemlerle tiroid hormonlarının doğru ölçümleri yapılabilmelidir. Bağlayıcı protein değişiklikleri, heterofil antikorların mevcudiyeti, esterleşmemiş serbest yağ asitlerinin konsantrasyonu, kullanılan ilaçlar metoda bağımlı olarak tiroid hormon ölçümlerinde değişikliklere yol açabilirler. Bunun yanı sıra gebelik, böbrek yetmezliği, tiroid dışı hastalıklar, genetik kusurlar sonucunda bağlayıcı proteinlerde değişiklikler meydana gelerek tiroid hormon düzeylerinde beklenmedik sapmalar görülebilir. Bu durumlarda 'kütle spektrofotometrik' yöntemlere başvurulması önerilir.

2.1.4.3. Serbest T4 ve Serbest T3 Ölçümleri

Çeşitli hastalıklar veya ilaçlara bağlı olarak tiroid hormonlarını bağlayan proteinlerin düzeyleri değiştiğinde veya T4 ve T3'ün proteinlere bağlanma afiniteleri azaldığında veya arttığında, total T4 ve total T3 ölçümleri yanıltıcı olabilir. Bu sebeple klinik pratikte immünometrik yöntemlerle yapılan serbest T4 (sT4) ölçümleri bazı özel durumlar dışında çok daha sık kullanılmaktadır. Ancak sT4 ölçümünde kullanılan direkt analog immünometrik yöntemler çok iyi standardize edilmemiştir.

Kullanılan ticari malzemeye bağılı olmak üzere sT4 ölçümleri farklılıklar gösterebilmektedir. Özellikle tek adımlı direkt olarak ölçülen sT4 değerlerinin bazı durumlarda yanıltılabileceğini bilmek gerekir. Örneğin familial disalbuminemi hipertiroksinemide (FDH) hatalı neticeler elde edilebilir. Yoğun bakımda yatan kritik hastalarda, açlıkta, heparin, furosemid gibi ilaçlar kullananlarda, gebelikte özellikle ilerleyen trimesterlarda sT4 ölçümü tiroidin gerçek durumunu yansıtamayabilir. Yüksek doz ekzojen biyotin alanlarda immünometrik yöntem ile interferans olduğundan sT4 değerleri yalancı olarak yüksek ölçülmekte buna karşılık TSH düşük olarak saptanmaktadır. Sonuçta yanlışlıkla hipertiroidi tanısı konulabilmektedir. Yüksek doz biyotin alımı en az 2 gün kesildikten sonra testler tekrarlanmalıdır. Serbest T4 ölçümünün altın standart yöntemi “equilibrium dializi” olmakla beraber bazı seçili laboratuvarlar dışında yapılamamaktadır. Sıvı kromatografi-kütle spektrometre (LC-MS/MS) yöntemi kullanılır ise “equilibrium dializi” ile iyi bir korelasyon göstermektedir. Kandaki sT4 seviyeleri, serbest tiroksin indeksi (ST4I) veya tiroid hormon bağlanma oranı ile de ölçülebilmektedir. Bütün bu sebeplerden dolayı normal TSH düzeylerinde, özellikle yukarıda adı geçen durumlarda sT4 esas alınarak konulacak tanılar yanıltıcı olabilir (25).

2.1.5. Subklinik Hipotiroidi

2.1.5.1. Tanım

Subklinik hipotiroidi, biyokimyasal olarak yüksek serum tiroid uyarıcı hormon (TSH) konsantrasyonu varlığında normal serum serbest tiroksin (T4) konsantrasyonu olarak tanımlanır. Subklinik hipotiroidizmi olan bazı hastalarda, hipotiroidizmi düşündüren belirsiz, nonspesifik semptomlar olabilir. Hastaları klinik olarak teşhis etmek mümkün olmayabilir (26-27). Bu nedenle, bu hastalık sadece laboratuvar test sonuçları temelinde teşhis edilebilir.

2.1.5.2. Epidemiyoloji

Toplum temelli çalışmalarda, subklinik hipotiroidizm prevalansı yüzde 4-15 arasında değişmektedir (2-26-28). Prevalans yaşla birlikte artar, kadınlarda erkeklerden daha fazla görülür ve beyazlarda siyahlardan daha fazla görülür (29-30).

İyot alımının değişken olduğu Avrupa'da, iyot yetersizliği alanlarında subklinik hipotiroidizm daha yaygındır (31).

2.1.5.3. Etiyoloji

Subklinik hipotiroidizmin nedenleri aşikar hipotiroidizmin nedenleriyle aynıdır (Tablo-2) (25).

Tablo 2. Subklinik hipotiroidizm nedenleri (25)

- Kronik tiroidit
- Geçirilmiş veya geçirilmekte olan diğer tiroiditler (subakut, sessiz, postpartum)
- Tiroid bezi hasarı (cerrahi, postablatif, radyoterapi)
- İlaçlar (amiodaron, radyokontrast ajanlar, lityum, IFN-a, sülfonilüreler gibi)
- Aşikar hipotiroidinin yetersiz replasmanı
- İnfiltratif hastalıklar (amiloidoz, sarkoidoz)
- Santral hipotiroidi
- Toksik ajanlar (çevresel)

Hastaların çoğunda yüksek antitroid peroksidaz (anti-TPO) (eskiden antitroid mikrozomal olarak adlandırılan) antikor konsantrasyonları olan kronik otoimmün (Hashimoto) tiroidit görülür (32). Diğer önemli nedenler arasında Graves hastalığının neden olduğu hipertiroidizm için önceden ablatif veya antitiroid ilaç tedavisi, önceki parsiyel tiroidektomi, Hodgkin lenfoma, lösemi veya beyin tümörleri olan hastalarda eksternal radyasyon tedavisi, aşikar hipotiroidizm için yetersiz T4 (levotiroksin) replasman tedavisi, ve tiroid fonksiyonlarını bozan ilaçlar.

2.1.5.4. Klinik

Subklinik hipotiroidizm hastalarının çoğunda serum TSH seviyeleri <10 mU / L ve asemptomatiktir. Özellikle subklinik hipotiroidizmi olan yaşlı hastalar asemptomatik gibi görünmekle birlikte birçok ötiroid yaşlı bireyde ayrıca kuru cilt,

kabızlık ve halsizlik de dahil olmak üzere hipotiroidizm ile ilgili olarak yorumlanabilecek semptomlar vardır (33-34).

2.1.5.5. Tanı

Subklinik hipotiroidizm tanısı sadece biyokimyasal testlere dayanır.

Subklinik hipotiroidi;

- Normal serbest T4
- Yüksek TSH düzeyi olarak tanımlanır.

Hafif hipotiroidi belirtileri varlığında veya yokluğunda ortaya çıkabilir. Çoğu durumda, tiroid hastalığı için ilk tarama testi serum TSH'dir.

Serum TSH konsantrasyonu yüksek ise TSH ölçümü subklinik hipotiroidizm teşhisini koymadan önce serbest T4 ile birlikte tekrarlanmalıdır. Serum TSH konsantrasyonu geçici olarak yükselebildiğinden, tanıyı doğrulamak için bir ila üç ay sonra serum TSH ölçümü tekrarlanmalıdır. Ancak infertilite tedavisi gören kadınlar ve hamile kadınlarda TSH ve serbest T4 derhal tekrarlanmalı ve yüksek TSH'nin onaylanması durumunda T4 (levotiroksin) tedavisine derhal başlanması gerekir (32).

Gebe olmayan yetişkinler için, yüksek TSH, çoğu laboratuvarında tipik olarak 4 ila 5 mU / L olan normal TSH referans aralığının üst sınırının üstünde bir TSH konsantrasyonu olarak tanımlanır. Serum TSH için uygun üst sınır üzerinde ciddi tartışmalar vardır. Bazı uzmanlar, tiroid hastalığı olmayan sağlıklı bireylerde gerçek üst sınırın sadece 2,5 veya 3 mU / L olduğunu öne sürerken, bazılarının serum TSH dağılımının, antitroid antikörlerinin varlığından bağımsız olarak yaşla daha yüksek değerlere kaydığını öne sürüyorlar (35).

Ovariyan disfonksiyon veya infertilite nedeni ile tedavi gören kadınlarda ilk trimestere özgü TSH referans aralıkları kullanılarak TSH' deki yükselmeler tanımlanabilir. Hamileler için, TSH'deki yükselmeler popülasyon ve trimestere özgü TSH referans aralıkları kullanılarak tanımlanmalıdır (36).

2.1.5.6. Tiroid Yetersizliği Evreleri

Stage-a: İlk evredir. TRH 'ya aşırı yüksek cevap veren normalin üst limitinde TSH mevcuttur ve ST4 normal sınırlardadır..

Stage - b: TSH 5-10 μ IU/ml arasındaki hafif yüksek seviyede seyretmektedir.

Stage - c: TSH 10 μ IU/ml üzerindedir ve tiroid yetersizliği devam ederek ilerlemektedir.

Stage- d: TSH 10 μ IU/ml üzerine yükselmiştir ve aşikar hipotiroidinin meydana geldiği evredir (37).

2.1.5.7. Ayırıcı Tanı

Subklinik hipotiroidizm tanımına tam olarak uymayan yüksek serum TSH konsantrasyonunun birkaç nedeni vardır. Bunlar aşağıdaki durumları içerir.

- TSH baskılanma döneminden sonra geçici olarak yükselmiş bir serum TSH'nin görüldüğü nontiroidal hastalıktan iyileşme döneminde
- Hafif hipotiroidizmin genellikle geçici olduğu ancak subakut, ağrısız veya postpartum tiroiditin hipertiroidi evresinin ardından.
- Tahlil değışkenliği
- Heterofilik antikorların varlığı immünometrik analizlerde TSH ölçümlerini etkileyebilir ve TSH için yanlış yüksek okumalara neden olabilir (37)
- Romatoid faktörler immünometrik analizlerde yanlış TSH ölçüm yüksekliğine neden olabilir (38).

Ayrıca ötiroid bireylerde biyolojik aktiviteye sahip olmayan ancak immünoreaktif olabilen ve yanlış yüksek TSH değerlerine (genellikle > 100 mU / L) neden olabilen "makro-TSH" olarak da adlandırılan TSH-anti-TSH immünoglobülin G (IgG) kompleksleri yaratan TSH otoantikorları da tarif edilmiştir (39-40). TSH otoantikorları, IgG-TSH komplekslerinin polietilen glikol veya protein A veya G ile

uzaklaştırılması ve daha sonra immünosubtrakte edilmiş serum üzerindeki tahlilin tekrarlanmasıyla tespit edilebilir (41).

- Tedavi edilmemiş adrenal yetmezlik.
- TSH üreten hipofiz adenomları, burada yüksek TSH yüksek serum serbest T4 ve / veya T3 konsantrasyonları ile ilişkilidir. Subklinik hipotiroidizm olan hastalar normal serbest T4 seviyelerine sahiptir.
- Tiroid hormonuna direnç ve TSH reseptörünün nadir görülen mutasyonları. Tiroid hormonuna dirençli hastalarda, yüksek TSH, serum serbest T4 ve / veya T3 konsantrasyonları ile ilişkilidir.

Buna karşılık, subklinik hipotiroidizmi olan hastalar normal serbest T4 seviyelerine sahiptir. TSH reseptöründeki değişikliklere sekonder TSH direnci olan hastalar yüksek serum TSH konsantrasyonlarına ve normal veya düşük serbest T4 ve T3 konsantrasyonlarına sahiptir.

- Hastaların yüzde 25'ine kadar hafif derecede yüksek serum TSH (yaklaşık 10 mU / L'ye kadar) ve düşük veya düşük normal serbest T4'e sahip olduğu santral hipotiroidi.
- Leptin aracılığı ile yüksek seyreden TSH'nın görüldüğü morbid obezitede kilo kaybı ile TSH'nın düşmesi (42-43).

Her ne kadar subklinik hipotiroidizm hastalarının çoğu asemptomatik olsa da, hastalar hipertiroidizm tedavisi, aşikar hipotiroidizm öyküsü ve tiroid hormonu emilimini veya fonksiyonunu bozabilecek ilaçların kullanımının yanı sıra hipotiroidizm belirtileri hakkında sorgulanmalıdır. Ek olarak, tiroid bezi büyümesinin varlığı açısından incelenmelidir (44) (Tablo-2).

Subklinik hipotiroidizm (SKH) hastalarının çoğunda kronik otoimmün (Hashimoto) tiroiditi vardır. Bununla birlikte, subklinik hipotiroidizm hastalarında antitiroid peroksidaz (anti-TPO) antikorları rutin olarak ölçülmemekte ancak, tedavi

etme veya izleme kararı net olarak belirlenemediği durumlarda antikorların varlığı yönetim kararlarını vermede yararlı olabilir.

2.1.5.8. Subklinik Hipotiroidi Sonuçları

2.1.5.8.1. Aşık Hipotiroidizme İlerleme

Subklinik hipotiroidizmi olan hastaların önemli bir kısmında nihayetinde açık hipotiroidizm gelişir. Yaklaşık 10 ila 20 yıllık takip süresine sahip prospektif çalışmalarda, açık hipotiroidizmin kümülatif insidansı yüzde 33 ila 55 arasında değişmektedir (45-46). Aşık hipotiroidizme ilerleme için yıllık ilerleme oranı yüzde 2 ila 4 arasında değişmektedir. İlerleme riski, ilk serum TSH konsantrasyonu (12 ila 15 mU / L'den yüksek TSH değerleri ile artmış) ve antitiroid peroksidaz (anti-TPO) antikorların varlığı ile ilişkilidir (45-47-48).

9,2 yıl boyunca 82 kadının gözlemlendiği bir çalışmada, 4 ila 6 mU / L'lik başlangıç TSH konsantrasyonları olan bireylerde kümülatif açık hipotiroidizm insidansı yüzde 0 idi (44). Altta yatan hastalık da açık hipotiroidizm riskinin bir belirleyicisi olabilir (46). Buna karşılık, subklinik hipotiroidizmin hipertiroidizm dışındaki endikasyonlarda tiroid ameliyatı olanlarda veya çocukluk döneminde iyi huylu durumlar için düşük doz harici radyoterapi alanlarda kalıcı olması muhtemeldir. Subklinik hipotiroidizmi olan hastalarda sıklığı net olarak bilinmese de spontan iyileşme tanımlanmıştır (45-48). Bilinen tiroid hastalığı bulunmayan 422.242 kişiden oluşan bir çalışmada serum TSH (% 5.5 ila ≤ 10 mU / L)% 3 oranında yükselmiştir (49). Beş yıllık takip süresinde TSH düzeyleri, hastaların yüzde 62' sinde tedavi olmadan normal hale gelmiştir. Serum TSH konsantrasyonlarının normalleşmesi, negatif antitiroid antikorları, serum TSH seviyeleri <10 mU / L olan hastalarda ve ilk iki yıl içinde daha olasıdır (50).

2.1.5.8.2. Kardiovasküler Hastalık

Subklinik hipotiroidizm, özellikle serum TSH konsantrasyonu 10 mU / L'nin üzerinde olduğunda, kardiyovasküler hastalık (CVD) (örneğin, koroner kalp hastalığı [CHD], kalp yetmezliği) riskinin artmasıyla ilişkili olabilir. Ancak, çalışılan hasta popülasyonlarındaki ve yöntemlerdeki farklılıklardan dolayı veriler çelişkilidir. Bazı

kardiyovasküler risk faktörleri ve sonlanım noktalarının arttığı ve bu nedenle kardiyovasküler hastalık riskinin artmış olabileceği vurgulanmaktadır. Ancak mortalite artışı ile ilgili veriler çelişkilidir. Subklinik hipotiroidinin önemli yanı, aşikâr hipotiroidi gelişmesede ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık için risk oluşturabilmesidir. Bunlar bozulmuş endotel fonksiyonu, arteriyel intima media kalınlığının artmış olması ve insülin direnci ile açıklanmaktadır. Lipid metabolizma değişiklikleri, yüksek C-reaktif protein (CRP) ve bazı koagülasyon faktörlerinin değiştiğini gösteren çalışmalar da vardır (25).

2.1.5.8.3. Koroner Kalp Hastalığı (KKH)

Bazı (7-51), ancak tümü (52-53) değil, gözlemsel çalışmalar subklinik hipotiroidizm hastalarında KKH riskinde artış olduğunu bildirmiştir. Yedi prospektif kohort çalışmasından elde edilen bir meta-analizde (25.977 katılımcı ve 2020 subklinik hipotiroidili hasta) serum TSH konsantrasyonu yükseldikçe CHD (nonfatal miyokardial infarktüs, CHD ye bağlı ölüm, angina nedeni ile hospitalizasyon, koroner revaskülarizasyon) riskinde anlamlı artış gözlenmiştir (54). Ötiroid bireylerle karşılaştırıldığında, TSH ≥ 10 mU / L olan hastalar KKH olaylarında anlamlı bir artışa sahipti (38.4'e 20.3 vaka / 1000 kişi-yıl; [HR] 1.89,% 95 CI 1.28-2.80). Buna karşılık, minimal TSH yükselmeleri (4.5 ila 6.9 mU / L), artan bir risk ile ilişkili değildi (HR 1.00,% 95 CI 0.96-1.43). Risk yaş, cinsiyet veya önceden var olan CVD varlığına göre farklılık göstermemekteydi. Ayrı bir meta-analizde, risk tahminleri TPO antikor durumuna göre benzer izlendi (55).

Yapılan bir çalışmada tiroid hormonlarının endotelial hücre üzerine olan etkileri sonucu klinik hipotiroidi de ateroskleroza yatkınlık olduğu gözlenmiştir ayrıca bu etkinin lipid profilinden etkilenmediği de görülmüştür (56).

Prospektif altı kohort çalışmasından elde edilen (25.390 katılımcı, 2068, subklinik hipotiroidizm ile birlikte) hasta düzeyinde verilerin analizinde, daha yüksek TSH konsantrasyonlarında kalp yetmezliği gelişme riskinde artış için önemli bir eğilim vardı (57). Ötiroid kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, TSH'si 10 ile 19,9 mU / L arasında olan hastalarda kalp yetmezliğinde belirgin bir artış vardı (224 katılımcıda 40 olay [yüzde 17,9], 22,674 kontrolde 1762 olay [yüzde 7,8]; HR

1.86,% 95 CI). 1,27-2,72) (50). Serum TSH değerleri 7.0 ve 9.9 mU / L arasında olanlarda artmış kalp yetmezliği riski istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış olup (422 katılımcıda [54% olay [% 12.8]; HR 1.65,% 95 CI 0.84-3.23) minimal TSH yükselmeleri (4.5 ila 6.9 mU / L, artmış bir risk ile ilişkili değildi. (HR 1.01,% 95 CI 0.81-1.26). Kalp yetmezliği olan 1100 ardışık hastadan oluşan bir sonraki çalışmada, ötiroid olanlara kıyasla subklinik hipotiroidizm olan hastalarda egzersiz kapasitesi, yüksek pulmoner arter basınçları ve artmış kardiyovasküler olaylar mevcuttu (58). Yapılan geniş ölçekli çalışmalardan biri olan Rotterdam çalışmasında ise subklinik hipotiroidinin ateroskleroz ve MI için önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmekle beraber bu riskin en az sigara, DM ve hiperkolesterolemi kadar yüksek olduğu belirtilmiştir (7). Subklinik hipotiroidizmi olan bazı hastalarda, açık hipotiroidizm hastalarında da belirtildiği gibi diyastolik fonksiyon bozukluğu ve artmış periferik vasküler direnç vardır (59). Buna karşılık, başka bir çalışmada, normal TSH' ye kıyasla, serum TSH konsantrasyonları 3.5 ila 10 mU / L arasında olan hastalarda sol ventrikül kütleinde veya fonksiyonunda herhangi bir anormallik bulunmadı (60).

2.1.5.8.4. Mortalite

Subklinik hipotiroidizmin mortalite üzerine etkisine dair çalışmalar çelişkili sonuçlar göstermektedir. Bazı çalışmalarda (61-62) ancak hepsinde (33-63) değil, subklinik hipotiroidizm hastalarında artmış kardiyovasküler ve / veya tüm nedenlere bağlı ölüm riski vardır. Prospektif olarak yapılan 11 kohort çalışmasından elde edilen verilerin meta-analizinde, tamamı kardiyovasküler nedenlere bağlı olmayan mortalite riski, daha yüksek TSH konsantrasyonları ile özellikle TSH ≥ 10 mU / L olan hastalarda belirgin şekilde artmıştır (HR 1.58,% 95 CI 1.10-2.27) veya 7.0 ve 9.9 mU / L arasında (HR 1.42,% 95 CI 1.03-1.95) (47). Buna karşılık, minimum TSH yükselmesi (4.5 ila 6.9 mU / L), kardiyovasküler veya başka sebeplere bağlı mortalite ile ilişkili değildi.

2.1.5.9. Subklinik Hipotiroidide Tedavi

Subklinik hipotiroidizm hastalarına ilişkin temel klinik soru, tiroid hormonu ile tedavi edilip edilmemeleri gerektiğidir. Yapılan çalışmalar sonucunda, çoğu uzman ve tüm meslek grupları serum TSH değerleri 10 mU / L üzerindeki hastalarda

hipotiroidizm gelişmesini önlemek için tedavinin başlatılmasını önermektedir. TSH değeri 4.5 ile 10 mU / L arasında olan hastaların tedavisi konusunda randomize kontrollü çalışmalar, tedaviyle fayda göstermediğinden tartışmalıdır. Genel olarak yaş, TSH konsantrasyonları, antitiroid antikörlerin varlığı ve önceki tiroid hastalığının öyküsü gibi veriler çalışılan hasta popülasyonları arasında farklı olduğundan elimizdeki data sınırlıdır (64).

Sistemik inceleme sonuçları ve TSH <10 mU / L olan hastaların değerlendirildiği çalışmaların meta-analizleri subklinik hipotiroidizmin T4 ile tedavisi hipotiroidi semptomlarında, genel yaşam kalitesinde, depresyonda ve / veya bilişsel fonksiyonlarda belirgin bir iyileşme ile sonuçlanmadığını göstermiştir (65-66). Meta-analize dahil edilen en büyük çalışmada, subklinik hipotiroidizm (ortalama TSH 6.4 mU / L) olan 737 erişkin (ort. yaş 74.4), rastgele T4 veya plasebo almaya başladı. Bir yıl sonra, hipotiroidi semptomları veya yorgunluk skorlarında fark yoktu (67). Bazal serum TSH konsantrasyonu ≥ 10 mU / L olan hastalarda T4 replasmanını spesifik olarak değerlendiren az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalarda, T4 replasmanı iyileşmiş hipotiroidi semptomlarıyla sonuçlandı (68-69). Subklinik hipotiroidi ve otoimmün tiroidite ikincil guatr olan hastalarda, T4 tedavisi guatrın boyutunu da azaltabilir.

Subklinik hipotiroidizmi olan 13 hastadan oluşan bir çalışmada, T4 ile tedavi, ultrasonografi (USG) tarafından belirlenen tiroid hacminde anlamlı bir düşüşle (medyan yüzde 80) ilişkilendirildi (70). Her ne kadar T4 replasmanının dislipidemi, inflamasyon belirteçleri, vasküler düz kas proliferasyonu, vasküler reaktivite, ventriküler fonksiyon, endotel fonksiyonu ve karotis intima media kalınlığı da dahil olmak üzere subklinik hipotiroidizm hastalarında görülen bir dizi kardiyovasküler risk faktörünü iyileştirdiği görülse de kardiyovasküler olayları azaltma yeteneğini gösteren veriler sınırlıdır (71-72-73). Ayrıca T4 tedavisinden sonra doz aşımı ile ilişkili advers kardiyovasküler etki riski, özellikle yaşlı yetişkinlerde bilinmemektedir. Subklinik hipotiroidizm hastalarında tiroid hormon replasmanının kardiyovasküler hastalık (KVH) sonuçlarını azaltıp azaltmadığını değerlendirmek için uzun vadeli prospektif klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Bazı gözlemsel çalışmalar, genç hastalarda T4 replasmanının kardiyovasküler faydasını

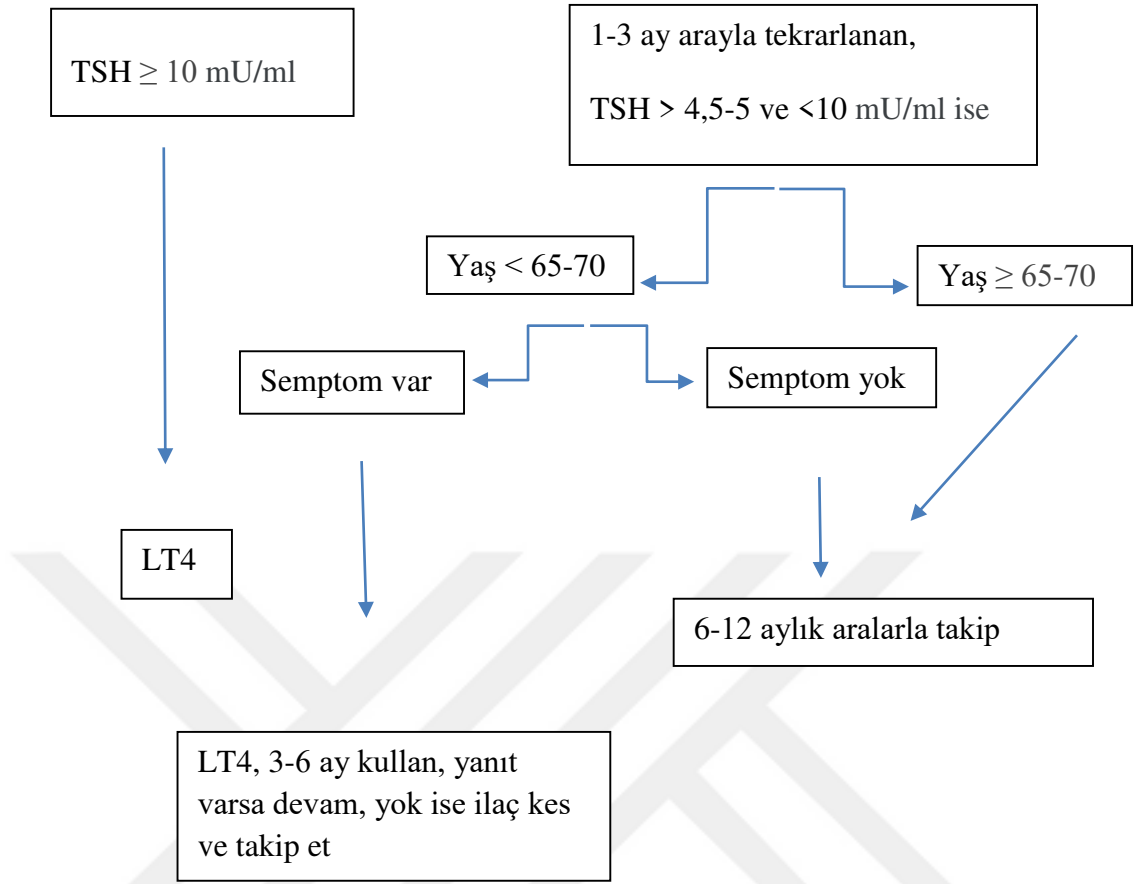
göstermektedir. Bazı çalışmalar ise T4 replasmanının kardiyovasküler yararını (yaşından bağımsız olarak) veya hatta zarar verdiğini göstermektedir (74).

İngiltere Genel Pratisyen Hekimliği Araştırma Veritabanının bir analizinde iskemik kalp hastalığı olayları, 40 ile 70 yaşları arasında T4 ile tedavi edilen subklinik hipotiroidizm hastalarında daha az görülmüştür (1634 tedavi gören hastalarda 68 olay [yüzde 4.2], 1459 tedavi görmemiş hastadaki 97 olay) [Yüzde 6,6]; tehlike oranı [HR] 0,61,% 95 CI 0,39-0,95). Bununla birlikte 70 yaşın üzerindeki bireylerde, tedavinin yararı görülmedi. (tedavi edilen 819 hastada 104 olay [yüzde 12.7], 823 tedavi edilmemiş hastadaki 88 olay [yüzde 10.7], HR 0.99,% 95 CI 0.59-1.33).

Danimarkalı kardiyovasküler hastalığı olan 61.611 hasta ile (CVD; 1192 subklinik hipotiroidizm hastası) yapılan bir çalışmada, tüm nedenlere bağlı ölüm veya majör olumsuz kardiyak olaylar (miyokardiyal infarktüs, kardiyovasküler mortalite, inme veya hastaneye yatış) riski arasında Levotiroksin ile tedavi edilen veya tedavi edilmeyen hastalar arasında hiçbir fark yoktu (75). Analiz edilen hastalar 65 yıl ile sınırlı kaldığında, sonuçlar benzerdi.

2.1.5.9.1. Subklinik Hipotiroidide Tedavi Yönetimi

Tiroid hormon replasmanı sadece anormal tiroid fonksiyon testleri olan hastalara yapılmalıdır. Tedavinin uygun olduğunu gösteren laboratuvar anormallikleri tartışmalıdır. Hipotiroidi belirtileri olan ancak normal tiroid fonksiyon testlerine sahip hastalara tiroid hormonu verilmemeli. Anektodal raporlar, T4 tedavisinin normal tiroid fonksiyon testi (TFT)'ne sahip ancak hipotiroidizm semptomları olan hastalarda faydalı olabileceğini önermesine rağmen, 22 hastanın alındığı randomize çapraz çalışmada fiziksel iyilik hali ve kognitif fonksiyonların artmasında plasebodan daha etkin bulunmamıştır (76).



Şekil 6. Subklinik hipotiroidizm olan gebe olmayan erişkinlerde tiroid hormon replasmanının endikasyonları (Referans 64’ten uyarlanmıştır)

TSH ≥10 mU/L: Subklinik hipotiroidizm ile ateroskleroz ve miyokard infarktüsü arasındaki ilişkiyi ve aşık hipotiroidizme ilerleme riskinin arttığını gösteren veriler ışığında, subklinik hipotiroidi ve TSH düzeyleri 10 mU / L ve üzerinde olan hastaların tedavisi önerilir. Bu öneri, Amerikan Tiroid Birliği (ATA) ve Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (AACE) ve Avrupa Tiroid Birliği kılavuzları temsilcilerinden oluşan bir klinik konsensüs grubuyla uyumludur (44-77).

TSH 7.0 to 9.9 mU/ : TSH nın bu aralıktaki değerlerinin genç popülasyonda kardiovasküler mortalite artışı ile ilgili olduğu raporlandığından 65-70 yaş altı TSH değeri 7 ve üstü olan hastalar tedavi edilir. Bununla birlikte, daha yaşlı hastaların tedavisine yararı olduğunu gösteren tedavi denemelerinin bulunmamasından, büyük veritabanlarının analizinde yaşlı hastalarda tedavi yararının bulunmamasından (74-75) ve yaşlı hastaların aşırı tedaviden kaynaklanan komplikasyonları

olabileceğinden, tedavi sadece hipotiroidizmi düşündüren ikna edici semptomları olan yaşlı hastalarda (yani, 65 ila 70 yaşları arasındaki) düşünülür.

TSH 6.9 mU/L altında ise: 65-70 yaş üzeri subklinik hipotiroidizmi olan ve TSH sı normal ile 6,9 arasında olan hastaların tedavisi TSH değerinin yaşla uyumlu artmış olabileceğinden önerilmez ve 80 yaş üstü hastaların tedavisinden kaçınılır.

Konsensüs grupları, TSH sı 4.5 ila 10 mU / L arasında olan hastalarda rutin tedavi önermez, ancak TSH seviyelerinin izlenmesini ve bireysel faktörlere dayalı tedavileri önerir (44). Bazı uzmanlar, kardiyovasküler hastalık için risk faktörlerinin varlığının tedaviye başlamak için bir neden olduğunu öne sürmektedir (32). Tedavi bazı hastalarda kardiyak kasılma ve serum lipid konsantrasyonlarını iyileştirebilir, anormal serum lipid konsantrasyonlarının düzeltilmesi kardiyoprotektif olabilir ve izlenen T4 replasmanı ile ilişkili risk azdır (78-79-80).

T4 tedavisine karşı olan görüş, maliyeti, asemptomatik hastalarda ömür boyu ilaca bağımlı olma durumu, aşırı tedavi sonucu tiroid hormon fazlalığı sebebiyle oluşabilecek potansiyel riskler ve angina pectoris ve aritmi gibi kardiyak durumları başlatma veya alevlendirme ihtimallerini göz önünde bulundurur (37).

T4 tedavisini başlatmak için iki yaklaşım vardır:

- Birinci yaklaşım, TSH konsantrasyonunu normalize etmek için gerekli en düşük dozla yani tipik olarak 25-50 mcg/gün olarak başlamaktır. Bu şekilde aşırı dozdan kaçınılır ve altta yatan CVD'si olan hastalar veya yaşlı hastalar için en uygundur.

Otonomi kazanmamış Hashimoto tiroiditi olan daha genç hastalarda (ör: toksik adenom öyküsü veya iodinle tedavi edilmiş graves hastalığı) ve normal negatif feedback mekanizması olan hastalarda full replasmana en yakın dozda (1,6 mcg/kg/gün) başlanabilir. Bu yaklaşım, bezlerinde progresif otoimmün yıkım olması durumunda, periyodik doz artışlarına duyulan ihtiyacı ortadan kaldırır. Alternatif olarak, daha yaşlı hastalar için önerildiği gibi genç hastalar düşük doz tedavisi ile başlatılabilir

Terapinin amacı, hastanın serum TSH konsantrasyonunu normal referans aralığına düşürmektir. Genel popülasyon için ortalama serum TSH değeri 1.4 mU / L olduğundan, yüzde 90'ı serum TSH seviyelerinin <3.0 mU / L olması nedeniyle, birçok uzman genç ve orta yaşlı hastalarda terapötik TSH hedefini 0.5 ila 2.5 mU / L olarak önermektedir. 65-70 yaş aralığındaki tedavi edilen hastaların TSH hedef değerleri serum TSH yaşla uyumlu olarak arttığından 3-6 mU/L'dir.

Serum TSH, tedavinin başlamasından altı hafta sonra değerlendirilmelidir ve hedef TSH'ye ulaşılmadıysa, T4 dozu günde 12.5 ila 25 mcg arttırılmalıdır. Serum TSH çok düşükse, T4 dozu aynı miktarda azaltılmalıdır. T4 dozunda herhangi bir ayarlama yapıldıktan sonra, serum TSH altı hafta sonra tekrar kontrol edilmelidir. Doğru doz elde edildikten sonra, serum TSH düzeyleri yıllık olarak değerlendirilebilir.

Tiroid hormon replasmanı almayan subklinik hipotiroidizmi olan hastalar için, başlangıçta altı ayda ve daha sonra stabilse yıllık tiroid fonksiyon testlerini (TSH, serbest T4) tekrarlarız (64).

2.2. Aorta

2.2.1 Aorta Anatomi, Histoloji ve Fizyolojisi

Vücudun en geniş arteri olan aorta, göğüs içerisinde aortik kapaktan abdomen ortasında ana iliyak arterlere ayrıldığı yere kadar uzanır. Yolu boyunca aorta anatomik olarak torasik ve abdominal parçalara ayrılır. Torasik aorta (şekil-7) ayrıca çıkan aorta, arkus ve inen aorta segmentlerine ayrılırken abdominal aorta da suprarenal ve infrarenal segmentlerine ayrılır.

Çıkan aorta iki ayrı kısma sahiptir. Alt kısım aortik kapaktan başlayan ve sinotübüler bileşkeye uzanan aortik köktür. Aortik kök sistol sırasında aortik küspis ekstansiyonuna izin veren valsalva sinüslerine doğru dışa çıkıntı yapan aortik kapak küspislerinin tabanlarını destekler. Sağ ve sol koroner arter valsalva sinüslerinden köken alırlar. Çıkan aortanın üst kısmı sinotübüler bileşkeden başlar ve aortik arkusa kadar ilerler. Aortik arkus innominate arter, sol ana karotis arteri ve sol subklaviyen arter olmak üzere arkus damarlarını verir.

İnen aorta hemen sol subklaviyen arter çıkışından sonra başlar. Aortik arkusun inen aortaya dönüştüğü noktaya aortik istmus denir ve ligamentum arteriosum yerleşimini gösterir. Aortik istmus travmaya özellikle hassastır; çünkü bu bölgede aortun göreceli olarak hareketli parçası –çıkan aort ve arkus- torasik kafes içerisinde göreceli olarak sabit hale gelir. İnen aorta giderek aşağı ilerler ve her bir omurga seviyesinde posteriyor aortik duvardan interkostal arter çiftlerini verir. Distal ucunda torasik aorta genellikle 12. Torasik vertebral hizasında diyaframdan geçer ve abdominal aortaya (şekil-8) dönüşür.

Abdominal aorta aşağı inmeye devam eder, ön duvarından çölyak kök ve süperiyor mezenterik arterleri verir, bunları birkaç santimetre sonra posterolateral yüzden çıkan sağ ve sol renal arterler izler. Tarif edilen bu aorta segmenti suprarenal ya da visseral segment olarak adlandırılır. İnfrarenal aorta lumbar omurganın ön yüzü boyunca devam eder ve arka duvarından lumbar arter çiftlerine çıkış verir. Aorta, genellikle dördüncü lumbar vertebral hizasında ana iliyak arterlere ayrılarak sonlanır.

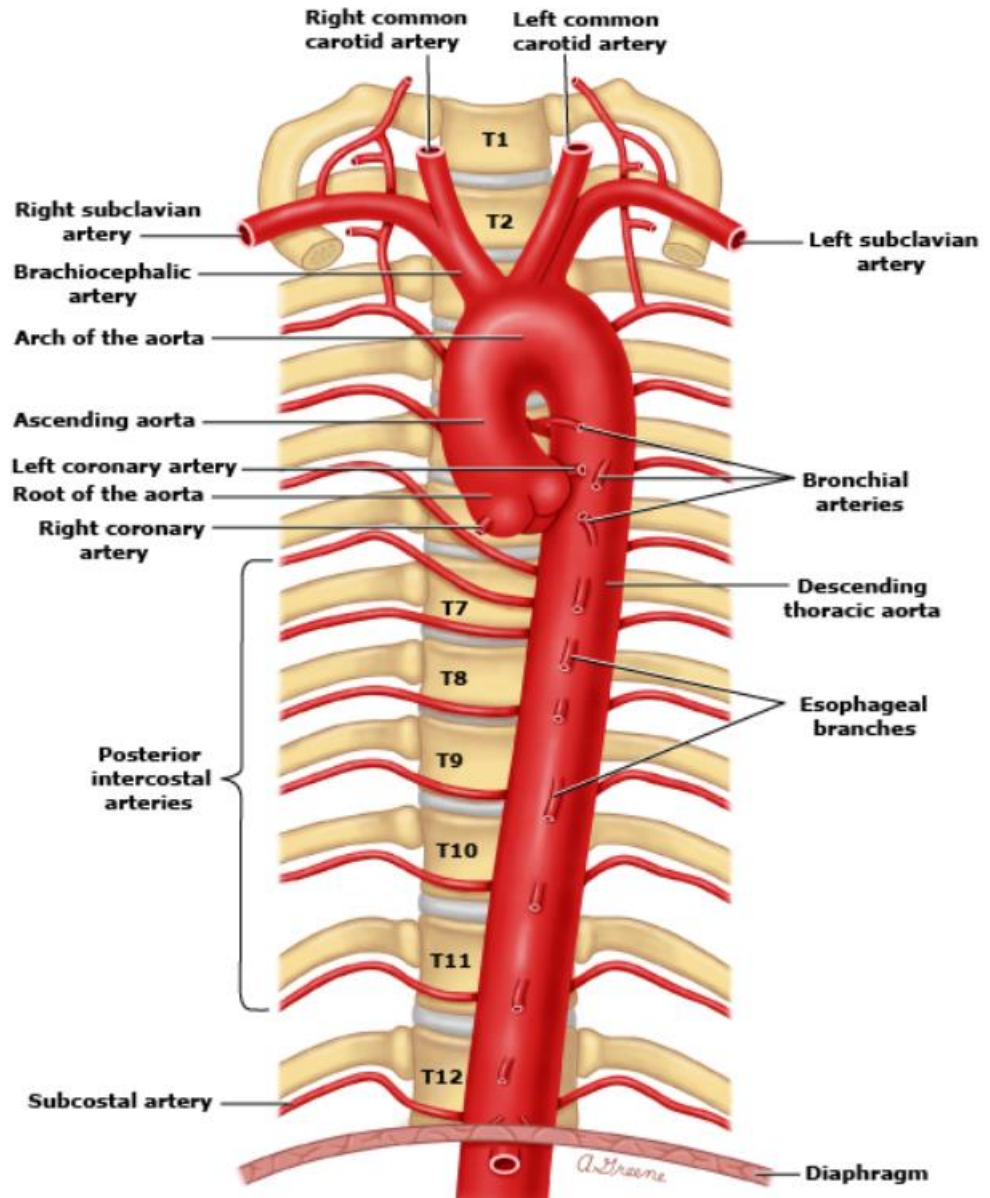
Aortik duvar üç tabakadan oluşmuştur –en içte ince endotel tabakası ile kanla temas kuran tunika intima,

Aortun en kalın tabakası olan muskoelastik tunika medya ve en dış tabakayı oluşturan tunika adventisya. İntima endotel hücreleri ve hemen altındaki subendotelyal alandan oluşur; medya tabakasından internal elastik lamina ile ayrılmıştır. Medya vasküler düz kas hücreleri (DKH) ile ardışık konsantrik elastik lifler içerir; her bir elastin ve DKH tabakası mediyal yapının bir lameller ünitesinin oluşturur. DKH'lerine ek olarak aortik medya normalde az sayıda fibroblast, mast hücreleri ve diğer hücre tipleri de içerir; ayrıca elastik lifler baskın olsa da medyanın hücre dışı matriksi kollajen lifler, proteoglikanları ve glikozaminoglikanları içerir. Medyanın mikroskobik mimarisi aortaya hemodinamik strese dayanması için gerekli dairesel direnci (elastiklik) verir. Aortik medyanın dış kısmı adventisyal tabakadan normalde internal elastik laminadan daha ince olan eksternal elastik lamina ile ayrılır. Aortik adventisya gevşek kollajen lifleri ve fibroblastlar ile küçük sinirler ve kapiller boyuttaki kan damarlarından oluşur. Adventisyal kollajen lifleri sonuçta aortik duvarın gerilime dayanma gücünü sağlarlar.

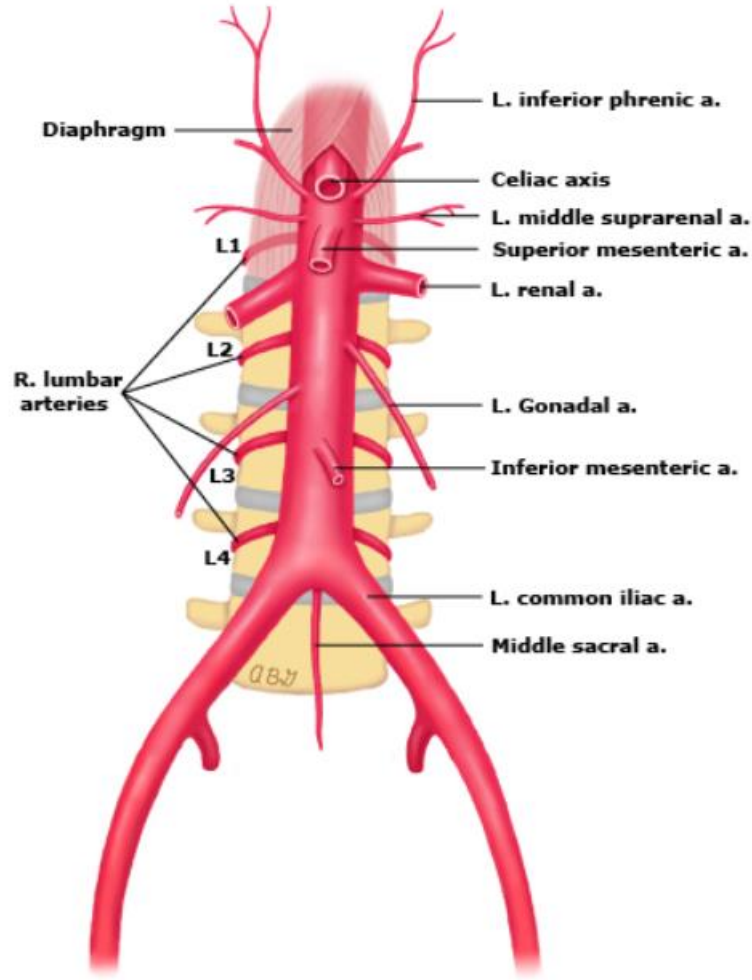
Aorta pulsatil arteriyel kan basıncının arteriyel ağacın her noktasına dağıtılmasından sorumludur; bu işlevi elastik iletim özelliklerine bağlıdır. Bu nedenle aortik duvar döngüsel deformasyona dayanıklılık, yapısal başarısızlığa direnç ve dayanıklılık özelliğine sahip olmalıdır. Medya ve adventisyadaki elastin ve kollajene atfedilen biyomekanik özellikler bu ihtiyaçları karşılar. Aortik duvar basınç-çap ilişkisi lineer değildir; daha düşük basınçlarda daha fazla gerilebilir bir bileşen ile 80 mmhg üzerindeki basınçlarda daha sert bir davranış özelliklerini içerir.

Bu nedenle, daha gerilebilir olan elastin düşük basınçlarda ana yük taşıyıcısı iken yüksek basınç ve gerilimlerde hem elastin hem de daha sert kollajen yük taşımaktadır.

Aortanın basınç-çap eğrisinin artan yaş ile daha az dik hale geldiğini belirtmek önemlidir (yani aortanın sertliği ve aortik çap artmaktadır). Bunun için bir açıklama yaşla beraber elastinde azalma ve kollajende eş zamanlı artma sonucu kollajen-elastin oranının değişmesidir. Diğer bir faktör aortik duvar mimarisinin, ilerleyici biçimde dezorganize mediyal elastik lifler; incelme, ayrışma ve parçalanma gösteren lameller ile yaşla birlikte yavaş yavaş değişmesidir. Üçüncü bir faktör, kollajen ve proteoglikan birikimi ile elastik liflerin yaşa bağlı kalsifikasyonu sonucunda yaşla beraber aortik duvar kalınlığının artmasıdır. Son olarak yaşlanma ile ilişkili aterosklerotik değişiklikler de aortik duvar sertleşmesine katkıda bulunabilir. Aortik duvar plağının doğrudan etkilerine ek olarak hastalık olmayan bölümlerdeki kompensatuar gerilebilirlik artışı da sertleşmeden sorumlu olabilir (genişleyici aortik duvar yeniden şekillenmesi) (81).



Şekil 7. Normal torasik aorta (Referans 82'den alınmıştır)



Şekil 8. Normal abdominal aorta (Referans 82’den alınmıştır)

2.2.2. Aortun Elastik Özellikleri

Aort, arteriyel hipertansiyonu ile hızlandırılmış bir işlem olan yaşlanma ile sertleşir. Azalan arter uyumu, damar duvarındaki olumsuz yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin tespit edilebilecek en eski belirtilerinden biridir. Vasküler elastikiyetinin değerlendirilmesi ve lümenal ve damar duvarı parametrelerinin nicelendirilmesi için optimize edilmiş farklı görüntüleme tekniklerinin kullanılması, vasküler sistemin kapsamlı ve ayrıntılı bir görüntüsünü sağlar. Ek olarak, birkaç çalışma, çeşitli popülasyonlarda arteriyel sertliğin (AS) prognostik önemini, kardiyovasküler morbidite ve tüm nedenlere bağlı ölümlerin bağımsız bir belirleyicisi olarak belgelemiştir (83). Yaş, sigara, hipertansiyon, diyabetes mellitus,

hiperkolesterolemi ve bunların sonucu olarak gelişen ateroskleroz aortun elastik özelliğini etkilemektedir (84).

2.2.3.Arteriyel Sertlik

2.2.3.1. Tanımlar ve Genel Bilgiler

Stres, birim alana düşen kuvvet olarak adlandırılmaktadır. Stresin meydana getirdiği deformasyonun stres öncesi ilk haline oranına ise strain adı verilmektedir. Arter fizyolojisinde stres basınç olarak, strain ise arter çapında(hacminde) ortaya çıkan değişim olarak nitelenir (84).

Bir cisim etki sonrası tekrar eski haline dönüyorsa o cisim için elastiktir tanımı kullanılır. Bu maddelerde oluşan deformasyon etki eden kuvvetin büyüklüğüne bağlı değişir. Arter cidarı gibi çoğu madde hem visköz sıvıya hem de elastik sertliğe uyan özellikler gösterdiği için bu tür maddeler viskoelastik madde olarak isimlendirilir.

Arteryal stiffness, damar cidarının viskoelastik özelliklerini belirtmek için en sık başvurulan metoddur.

Arterlerin elastikiyetinin azalması ise arteryal stiffness olarak isimlendirilir (85). Arteryal stiffness ve elastisite terimleri nicel olup ölçülebilir karşılıkları distensibilite ve kompliyans terimleridir (86). Arterlerin genişleyebilme kapasitesine kompliyans, gerilebilirlik gücüne ise distensibilite denmektedir. Arteryal kompliyansı meydana getiren bileşenler; damar yapısı ve şekli, damar içi basınç, kan volümü ve otonöregülasyon mekanizmaları olarak değerlendirilmiştir (87). Elastik arterler kompliyans bakımından yüksek özellikte olup, sert arterler düşük özelliğe sahiptir.

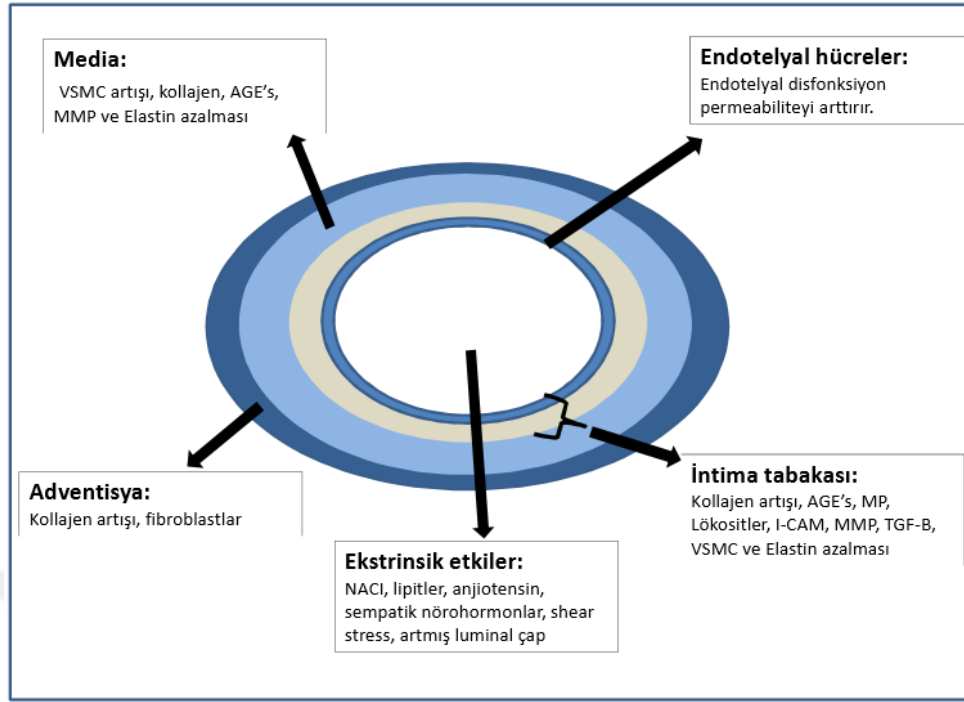
Arteriyel sertleşme, yaşlanma sürecinin ve aterosklerozun bir özelliğidir ve normal aort uyumunda bir azalma gösterir. Aort, periferik dokulara yeterli kan beslemesinin iletilmesi için bir kanal görevi görürken, aralıklı ventriküler ejeksiyonlar tarafından üretilen kan basıncındaki ani salınımları azaltırken, gençlik sırasında, çoğu büyük arterler çok uyumlu ve elastiktir, ancak yaşlandıkça sertleşir (88). Aort duvarının mekaniksel gerilimini ve elastikiyetini aortik sertlik yansıtır.

Aort sertliği kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin önemli bir bileşenidir (8). Arteriyel sertlik, total mortalitenin bir belirteci olmasının yanısıra; stroke, demans, kalp yetersizliği, renal hastalık ve MI gibi vasküler hastalıklar için de kritik önem taşımaktadır (9).

2.2.3.2. Patofizyoloji

Arteriyel sertliği etkileyen başlıca 3 farklı mekanizma mevcuttur. Arter cidarındaki elastik liflerin kaybı, endotel ve düz kas tabakalarının tahribatı ve ortalama kan basıncındaki artış.

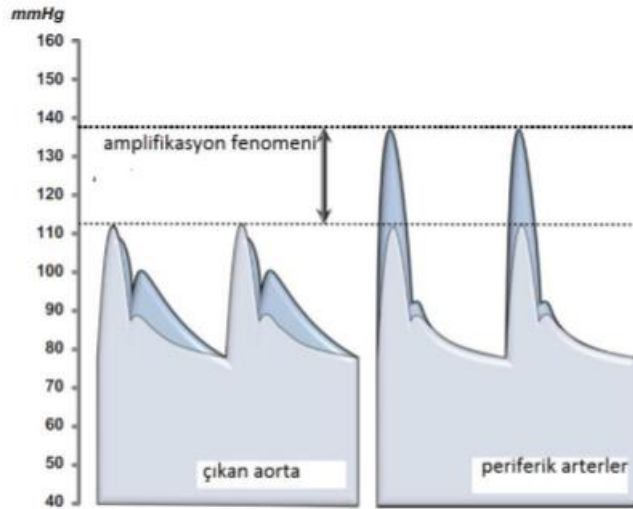
Arter duvarları, endotel ve düz kas hücreleri dışında değişen miktarda kollajen, elastin ve glikozaminoglikan (GAG) ihtiva eden ekstrasellüler matriksten (ECM) meydana gelir. Damar duvarında bulunan elastin ve kollajen vasküler yapının ana iskeletini meydana getiren iki temel proteindir. Vasküler duvarın stabilizasyonu, esnekliği ve uyumu bu temel proteinlerin katkısıyla dinamik olarak sağlanır. Bu süreç yapım ve yıkım şeklinde dinamik ve denge halindedir. Bu denge özellikle inflamatuvar uyarıların etkisiyle damar duvarının yapısında bulunan elastin liflerinin kaybı ve aşırı üretilen kollajen depositleri arteriyel sertleşmenin gelişmesine sebep olur (89). Arteriyel sertlik bu ve buna benzer damar duvarının yapısal ve hücre sel elemanlarını içeren kararlı ve dinamik değişimler arasındaki karmaşık bir etkileşimden gelişir (90) (Şekil-9). Bu vasküler değişiklikler hemodinamik kuvvetlerden ve ayrıca hormonlar, tuz ve glukoz düzenlemesi gibi ekstrinsik faktörlerden etkilenir. Ayrıca artmış luminal basınç ve hipertansiyon aşırı kollajen üretimini uyarak arteriyel sertlik gelişmesine katkıda bulunur (91). Sertlik vasküler ağaç boyunca düzgün bir şekilde yayılmaz. Santral arterlerde, periferik arterlerden daha fazla görülür (92-93).



Şekil 9. Arteriyel sertlik oluşum mekanizmaları (AGE: Glikolizasyon son ürünleri, MMP: Matris metalloproteinazlar, TGF- β : Tümör Growth Faktör, VDT: Vasküler düz kas tonusu) (Referans 90'dan alınmıştır)

Aort, sistol sırasında yalnızca bir kanal görevi görmez, aynı zamanda kan rezervuarı görevi görür. Elastik özellikleri, aortun sistol sırasında sol ventrikül atım hacminin yaklaşık yarısını depolamasını sağlar. Diyastol sırasındaki aortic recoil (aortik geri tepen kan hacmi) kalan depolanan hacmi periferik dolaşıma ileri iter. Bu fenomen, arteriyel sistem için tarif edilen en eski model olan Windkessel işlevi olarak bilinir (94). Normal bireylerde, sol ventrikül ejeksiyonu, nispeten yavaş bir nabız dalga hızı ile (5-7 m/s) nabız basıncına neden olur (88). Diyastol sırasındaki bu nabız dalgası, esas olarak arteriyollerin dallanma orijinindeki distal arterlerde bulunan farklı noktalara yansır. Bu yansıyan dalga (reflected wave), erken diyastolde meydana gelen dalga (incident wave) ile etkileşime girer ve bir dikrotik çentik oluşturur. Aortik kan basıncı dalga formunun son şekli bu iki dalganın toplamı ile belirlenir (95). Sağlıklı bireylerde, periferik sistolik kan basıncı santral sistolik kan basıncından daha yüksektir (yaklaşık 15 mmHg) (96). Periferik arterlerin yansıma bölgesine yakınlığı nedeniyle, ileri yönlü dalga ile yansıyan dalga, sistolik fazın başında üst üste binerler. Böylece periferik arterlerin basınç dalga formunun pik

sistolik değeri, yansıyan dalga etkisiyle oluşturulur. Aortada ise ileri yönlü dalganın yansıyan dalga ile karşılaşması sistolik fazın sonunda olur. Bu yüzden yansıyan dalganın aortik pik sistolik basınca herhangi bir etkisi yoktur. Nabız dalgalarının yukarıda anlatıldığı üzere bifurkasyon noktalarından, aterom plaklarından ve direncin yüksek olduğu alanlardan yansımaları ile oluşan dalgaların ileri yönlü dalga ile siklusun hangi fazında üst üste bindiği, pik sistolik basıncı ve basınç dalga formunun son halini etkiler. Sağlıklı bireylerde aorttaki kan basınçları ile periferik arterler arasındaki sistolik kan basıncı farkına “amplifikasyon fenomeni” adı verilir (Şekil-10). Yansıyan dalganın en büyük etkisi sistolik kan basıncıdır. Yansıyan dalga, santral ve periferik sistolik kan basıncı arasında farka sebep olurken diyastolik basınçlar aynı seviyede kalır. Dolayısı ile periferik ve santral nabız basınçları arasında da sistolik kan basıncı (SKB)’nda olduğu kadar fark oluşur. Buna nabız basıncı amplifikasyonu denir. Periferik arterden hesaplanan nabız basıncından santral nabız basıncının çıkarılıp, çıkan değerin santral nabız basıncı değerine bölünmesi ile nabız basıncı amplifikasyon yüzdesi hesaplanır ($NBA \% = (pNB - sNB) / sNB$) (96). Arteriyel sertlik gelişmesiyle birlikte hem sol ventrikül ile aort arasında sistolik-diyastolik siklus boyunca eş zamanlı olarak çalışan pompa fonksiyonu etkilenir hem de sertlik gelişen arterlerde kanın akım hızı artar.



Şekil 10. Sağlıklı ve uyumlu arterlerde amplifikasyon fenomeni (Referans 97’den uyarlanmıştır)

Uyumlu arterlere sahip genç sağlıklı bireylerde, yukarıda anlatıldığı üzere yansıyan dalgalar diyastol sırasında asendan aorta geri döner, böylece kardiyak siklusun bu bölümünde basınç yükselmesine neden olur ve diyastolik kan basıncında artışa (DKB) yol açar (98). Nabız dalgaları sert arterlerde daha hızlı hareket ettiğinden, PWV ölçümü sonuç olarak günlük pratikte arteriyel sertlik değerlendirmesi için en iyi vekildir. Aynı zamanda yaşla birlikte artar ve kardiyovasküler riskin bir göstergesidir. PWV'deki 1,0 m/s'lik bir artışın, kardiyovasküler olay riskini% 14 oranında arttırdığı hesaplanmıştır (99).

Arterler yaşın artmasıyla ve bazı hastalıkların (örneğin; hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, diyabet ve ateroskleroz) gelişmesiyle sertleşir. Artan sertlik, elastinin parçalanması, artan miktarda kollajen, arteriyel kalsifikasyon, hem elastinin hem de kollajenin glikasyonu ve kollajenin ileri glikasyonlu son ürünler (AGE) ile çapraz bağlanması gibi yapısal değişiklikler sonucu kaynaklanır (100-101). Bu değişikliklerin ölçümünde en sık kullanılan yöntemler arteriyel ağaçtaki farklı bölgeler arasındaki geçiş zamanlarını ölçmekte ve arteriyel PWV'yi hesaplamakta ve lokal arteriyel kompliance, distensibilite veya sertlik indeksini ve ayrıca augmentasyon(büyütme) indeksini ölçmektedir (102).

Artan arteriyel sertlik, artan PWV'ye ve santral arteriyel basınca neden olur ve bu da arteriyel pulsatilitenin artmasına neden olur. Bunun sonucunda bazı organlarda, özellikle miyokard, böbrekler ve beyin gibi yüksek oranda perfüze olmuşlarda, mikro dolaşımın zarar görmesine neden olur. Nüfusun yaşlandığı dikkate alındığında, sertlik patofizyolojik açıdan önemli bir faktördür (103).

2.2.3.3. Arteriyel Sertliği Etkileyen Faktörler

Arteriyel sertliğe etki eden faktörler genel olarak 3 grupta toplanabilir.

Yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, genetik özellikler, hormonal durum, kan basıncı gibi fizyolojik özellikler; Beslenme, egzersiz kapasitesi, sigara, ilaçlar gibi çevresel faktörler; HT, DM, koroner arter hastalığı (KAH), serebrovasküler hastalık (SVH), hiperkolesterolemi, renal yetmezlik gibi hastalıklar bu 3 grubu oluşturmaktadır (104).

2.2.3.4. Fizyolojik Özellikler

Yaşın artması ile beraber arteriyel sistemde bazı değişiklikler olmakta ve ateroskleroza meyil meydana getirerek kardiyovasküler hadiselerin görülme sıklığı artmaktadır. Aortun elastik özellikleri yaşın etkisiyle değişmekte olup, kardiyovasküler risk faktörü bulunmayan yaşlılarda arteriyel sertlik artışı gösterilmiştir (105-106). Arteryal stiffness kadın ve erkeklerde değişiklik gösterebilmektedir. Kardiyovasküler (KV) hadiseler kadınlarda premenopozal dönemde daha düşük görülmekle beraber arteriyel sertlik de premenopozal dönemde daha az gelişmektedir (107). Postmenopozal dönemde ise kadın ve erkekler arasındaki bu fark ortadan kalkmaktadır. Menopoz dönemindeki kadınlara verilen östrojen tedavisinin de arteriyel uyumu artırdığı gösterilmiştir (108). Fakat kadın ve erkekler arasındaki bu farklılığın aortaya kıyasla periferik arterlerde daha önemli olduğu saptanmıştır (109). Kadınlar ortalama olarak erkeklerden daha kısa olmakla beraber London ve ark. ları tarafından yapılan bir çalışmada son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastalarda boyun kısa olması, artmış arteriyel sertlikle ilgili önemli bir faktördür (110).

Yüksek kan basıncı aortu dilate eder ve basıncın büyük kısmı elastin lifler yerine daha az gerilebilen kollajen liflere taşınır. Yapılan hücre içi çalışmalarda insanda arteryal stiffness ın kan basıncı (KB)'yla ilgili değişimi yaşla alakalı olan değişikliklerden ya da hipertansiyonun neden olduğu yapısal farklılıklardan güçlükle ayırtedilebilmektedir. Ancak KB'nın yalnızca hipertansiyonu olan hastalarda değil, normal bireylerde de arteryal stiffness için bağımsız ve önemli bir öngördürücü olduğu bulunmuştur (111).

2.2.3.5. Çevresel Faktörler

Japonyada Hamazaki ve arkadaşları balıkçı ve çiftçi kasabalarında ikamet edenleri aortik stiffness açısından karşılaştırılmış ve fazla balık tüketenlerde aortik stiffness gelişiminin önemli oranda daha düşük seyrettiğini gözlemlemiştir. Buna sebep olarak da balık yağının monosit göçünü ve hücrel büyüme faktörlerini engelleyerek aterosklerotik plağın gelişmesini geciktirdiğini bildirmişlerdir (112).

Sigara sık olarak kullanılan en önemli değiştirilebilir geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden biridir. Pasif içiciliği de kapsayan sigara kullanımının arteriyal stiffness üzerine olumsuz etkileri bildirilmiştir (113-114).

Sedanter yaşam sürmekte olan grup ile atletler kıyaslandığında aynı kan grubunu taşımalarına rağmen atletlerde daha düşük arteriyal stiffness indeksi saptanmıştır (107).

Oral antidiyabetikler, antihipertansifler, statinler, AGE (advanced glycation endproduct, ileri glikasyon son ürünleri) çapraz bağ kırıcıları, endotelin A antagonistleri, antiinflamatuvar ilaçlar, vazopeptidaz inhibitörleri gibi pek çok ilaç grubunun arteriyal stiffness a tesiri olduğu gösterilmiştir. Bunların çoğu, öncelikle arteriyal stiffness ın dinamik komponentine ve daha az olarak da arter duvarının yapısal komponentlerine etki ederken, AGE çapraz bağ kırıcı ajanlar direkt yapısal komponent üzerine tesir eder. Renin –anjiotensin sistem inhibitörleri arteriyal stiffness ı azaltmada diğer ilaç gruplarına üstün bulunmuştur (115).

2.2.3.6. Hastalıklar

Kardiyovasküler risk faktörlerinin çoğu endotel disfonksiyonu ve vasküler remodeling üzerinden arteriyal stiffness üzerine olumsuz etki etmektedir. Hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus ve insülin direnci arteriyal stiffness ile ilişkili bulunmuşlardır (116).

Hipertansiyonda büyük arterler elastikiyetlerini kaybetmektedirler. Hipertansiyonu olan hastalarda arteriyel sertlik artışının kardiyovasküler ölümler ile aralarındaki ilişki gösterilmiştir (117). Hasegawa ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada Japon hipertansif hastalarla normotansif seyreden kontrol grubunu karşılaştırmışlar ve yaş ile aort nabız dalga basıncı arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Hipertansif hastaların aort nabız basınç dalga değerlerinin, aynı yaş grubundaki normotansiflerin 15 yıl sonraki nabız basınç dalga değerleriyle uyumlu olduğunu gözlemlemişlerdir (118). Diyabetes mellituslu veya metabolik sendromlu hastalarda tüm yaş gruplarında arteriyal stiffness artışı gözlenmektedir (119). Kronik hiperglisemi ve hiperinsülinemi durumunda renin-anjiotensin-

aldosteron(RAA) aksının bölgesel aktivitesini ve vasküler yapılarda anjiotensin tip I reseptörü sayısını artırmakta, sonuçta arteriyel duvar hipertrofik olup fibrozis gelişmektedir (120-121). Böylece arteryal stiffness oluşumuna zemin hazırlanmaktadır.

Kronik böbrek yetersizliği (KBY), iyi bilinen bir arteriyel sertlik risk faktörüdür. Yaş ve kan basıncı benzer kontrol grubuyla hemodiyaliz hastaları karşılaştırıldığında hemodiyaliz hastalarında aortik nabız basınç dalgasının daha fazla arttığı görülmüştür. Arteryal stiffness brakial ve femoral arterlere göre aortada daha belirgindir (122). Blacher ve arkadaşları tarafından terminal dönem kronik böbrek yetmezlikleriyle ilgili yapılan araştırmada kardiyovasküler mortalite oranlarında aortik stiffness artışının güçlü bir prediktör olduğu gözlenmiştir (123).

Boutouyrie ve arkadaşlarının 2002 yılında yapmış olduğu 15 yıllık takip sürecini kapsayan çalışmada aortik stiffness ın esansiyel hipertansiyonu olan koroner arter hastalığı bulunan hastaların koroner arter hastalığı bulunmayan hastalarla olan kıyaslanmasında arteriyel sertlik indekslerinden nabız dalga hızı (NDH)'nın KAH olan hastalarda daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (124-125). Tomochika ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada familyal hiperkolesterolemisi olanlarda aortik stiffness ın normal gruba göre artmış olduğunu ve tedavi öncesi kolesterol düzeyiyle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (126).

2.2.3.7. Arteriyel Sertliğin Ölçüm Yöntemleri

Arteriyel nabız dalgasının grafiksel kaydı ilk defa 19. yüzyılın orta ve son dönemlerine denk gelmektedir. Fredrick Akbar Mahomed tarafından 1872 yılında sphymograph adı verilen aygıtla el bileğinden nabız kaydı alarak yaşlanma ve hipertansiyonla birlikte arteriyel nabız dalgasında farklılık olduğunu ilk kez tarif etti. Büyük arterler mekanik, endokrin ve parakrin görevleri bulunan karmaşık fonksiyonlu organlar olmalarından ötürü tam olarak değerlendirilmelerinin teorik ve teknik açıdan ciddi zorluklar içerdiği vurgulandı (127). Arterlerde belirgin anizotropi (eşyönsüzlük) olduğu, lineer olmayan viskoelastik özellikler gösterdikleri ve güçlü adaptif mekanizmalara sahip oldukları ortaya kondu (128).

Arteriyel nabız dalgasının tanımlandığı ilk zamandan beri nabız dalgası kaydı ve incelenmesi uzun süre invaziv olarak yapılmıştır. Sonrasında manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve ultrasonografi (USG) gibi üst düzey teknolojik gelişmeler ışığında çeşitli non-invaziv metodlar gündeme gelmiştir. Yapılan araştırmalar sonrası bu yeni metodların geçerliliği kanıtlandıktan ve artmış arteriyel sertliğin önemi kavrandıktan sonra kullanımları daha geniş kitleleri kapsamıştır. Daha önceleri yalnızca araştırma amaçlı girişimsel metodlar kullanılırken, girişimsel olmayan cihazlar varlığında rutin muayene sırasında da arteriyel sertlik değerlendirilmesi mümkün hale gelmiştir. Klinik olarak arteriyel sertlik analizi birbirini tamamlayan iki farklı metodu kapsar.

1). Arteriyel sertlik saptanması (Bölgesel /Yerel (lokal)/ Sistemik sertlik)

2) Refleksiyon nabız dalgası (yansıyan dalga) analizi

Sistemik arteriyel stiffness yalnızca dolaşım örneklerinden kestirilebilir. Bunun aksine bölgesel ve lokal arteriyel stiffness ise arteriyel sistem boyunca farklı noktalardan doğrudan ve girişimsel olmayan metod ile ölçülebilir. Refleksiyon dalga analizi(yansıyan dalga) periferel bir arterden (genellikle karotis, brakiyal ve radyal arter) nabız dalgası kaydı ile gerçekleştirilir. Bu dalgadan merkezi nabız dalgası elde edilerek çeşitli incelemeler yapılır. Bu incelemelerde nabız dalgasının çeşitli özelliklerini (distansiyon, doppler, basınç vb.) değerlendiren birçok non-invaziv aygıt kullanılmaktadır.

2.2.3.8. Arteriyel Sertliğin Bölgesel Değerlendirilmesi

Arteriyel sertliğin tespit edilmesinde en sık kullanılan aortadır. Arteriyel kompensasyon olayına en fazla katkı sağlayan abdominal ve torasik aorta olup aortik NDH farklı toplumlarda ortaya çıkan neticelerin özgül göstergesidir (129). Bunun yanında, bütün arteriyel sistem incelemede kullanılabilir. Bölgesel arteriyel sertlik için en sık kullanılan metod NDH ölçümüdür.

Arteriyel yerel sertleşme iki boyutlu doppler ultrason cihazları kullanılarak saptanabilir. Fakat video imaj analizlerini kullandıkları için diyastol ve atım sırasında arterin çapını tam olarak saptayamayabilirler. Ekokardiyografi cihazları ise diyastol sonu ve atım sırasındaki çap değişimlerini yüksek bir hassasiyetle değerlendirebilir.

Arteriyel sertliğin saptanmasında transtorasik ekokardiyografi cihazı ile ölçülen aort çapı ve sphygmomanometre ile ölçülen kan basıncı sonuçlarıyla hesaplanan aortik strain, aortik distensibilite ve beta indeksi önerilmektedir (130).

Aortik Distensibilite (cm2 dyn-1)= 2(aortik strain) / nabız basıncı (sistolik basınç-diyastolik basınç)

Aortik Strain (%)= (sistolik çap-diyastolik çap) /diyastolik çap x 100

Sertlik(Beta) İndeksi= ln (sistolik basınç/diyastolik basınç) /aortik strain

Girişimsel olmayan ve sık kullanılan bir yöntem olan aplanasyon tonometresi karotis veya radyal arter basınçlarından merkezi basınç dalgaları elde edebilmektedir. PWV, Aix ve santral arteriyel basınç ölçümleri hesaplanabilmekte olup operatörün etkisinin az olması ve sürekli monitorizasyonla etkin inceleme yapılabilmesi avantajlarındandır (131).

Arteriyel sertliğin değerlendirilmesinde kullanılan bir diğer yöntem olan MRG arteriyel distensibilite ve kompliyansın değerlendirilmesinde fayda sağlamaktadır. Yapılan birçok çalışmada aorta ölçümleri kullanılmış olup ucuz olmaması ve ulaşılabilirliğinin zor olması dezavantajlarındandır (131).

2.2.3.9. Arteriyel Sertliğin Osilometrik Yöntemle Değerlendirilmesi

Arteriyel sertliğin osilometrik metodla değerlendirilmesinde ise arteriograf cihazı ile yapılan değerlendirmenin temelinde, kolay ve uygulanabilir olması ve üst kola yerleştirilen manşonun hassas bir sensör olarak işlev görmesi yatmaktadır. Bu sensör yüksek çözünürlük ve hata payının az olması yeteneği olan osilometre ile bağlantı kurularak elde edilen zayıf nabız dalgası sinyallerini yeterli kalitede elde ederek bu verilerin kablosuz kızılötesi aracılığıyla bilgisayar sistemine aktarılması ve daha detaylı analiz yapılmasına olanak sağlamaktadır (131).

2.2.3.9.1. Arteriograf Aracılığıyla Ölçülebilen Parametrelerden Bazıları:

- Nabız dalga hızı (PWV)
- Augmentasyon indeksi (Aix)
- Augmentasyon basıncı

- Santral kan basıncı
- Nabız basıncı (NB)
- Nabız basıncı amplifikasyonu
- Çevresel direnç
- Strok hacmi (SV)
- Kardiyak output (CO)
- Kardiyak indeks (CI)

2.2.3.10. Arteriyel Sertlik İndeksleri

Arteriyel sertlik değerlendirilmesinde bazı parametreler kullanılmaktadır. Girişimsel yöntemlerin pahalı ve uygulanabilirliğinin zor olması nedeni ile girişimsel olmayan yöntemler geliştirilmiştir. Sphygmomanometre ile ölçülen kan basıncı değerleriyle transtorasik ekokardiyografi ile ölçülen aort çapı hesaplanarak aortik strain ve aortik distensibilite bulunabilir. Diğer yandan arteriyel tonometre aygıtı ile ölçülen PWV ve Aix arteriyel stiffness saptanmasında en sık başvurulanan parametrelerdir. Arteriyel sertlik ve arteriyel kompliance dolaylı olarak değerlendirilmede en sık kullanılan parametre nabız dalga hızıdır (132-133). Girişimsel olmayan metodlarla saptanan parametrelerle girişimsel olarak tespit edilenlerin birbirine yakın olduğu gösterilmiştir (134).

Augmentasyon indeksi, nabız dalga hızı ve elastik modulusun yüksek; arteriyel distensibilite, aortik strain ve arteriyel kompliance'nin düşük olması arteriyel sertlik artışını gösterir.

Tablo 3. Arteriyel sertliği değerlendirmek için en sık kullanılan parametreler (Referans 135'den uyarlanmıştır)

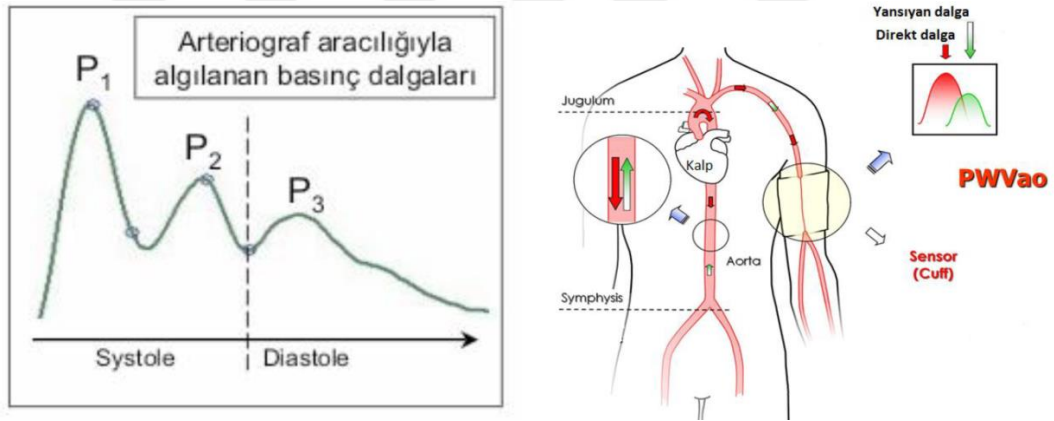
Parametre	Tanım	Formülü
Nabız Dalga Hızı(Pulse wave velocity) (m/sn)	Nabız dalgasının arter boyunca ilerleme hızı	Uzaklık farkı/Zaman farkı
Aortik strain (%)	Sistol ve diyastoldeki aortik çap değişikliği	(sistolik aortik çap- diyastolik aortik çap) x100 / diyastolik aortik çap
Arteriyel Distensibilite (cm².dyn⁻¹.10⁻³)	Basınç artışıdaki rölatif çap değişimi, elastik modülüsün tersidir	2 x (aortik strain)/(sistolik basınç-diyastolik basınç)
Arteriyel Uyum (Kompliyans) (cm/mmHg)	Basınç artışına bağlı çapta oluşan mutlak değişim	(sistolik aort çapı- diyastolik aort çapı)/ nabız basıncı
Elastik modulus (mmHg)	Bazal çapın %100 esnetilmesi için gerekli basınç değişikliği	[(sistolik basınç diyastolik basınç) xdiyastolik çap]/(sistolik aort çapı- diyastolik aort çapı)
Augmentasyon(Büyütme) indeksi (%)	İkinci ve birinci sistolik zirveleri arasındaki farkın nabız basıncına yüzdesi	(P2-P1 / Nabız Basıncı) x 100

2.2.4. Nabız Dalga Hızı (Pulse wave velocity)

Arteriyel nabız, sol ventrikül ejeksiyonunun meydana getirdiği bir dalgalanmadır ve kalp hızı (KH) ile aynı sayıda oluşur. Sol ventrikülden kanın aortaya doğru ejeksiyonu ile aortada oluşan akım arteriyel ağaç uzunluğunca dalgalanmasına sebep olur. Bu dalgalanmaların çoğu "nabız" olarak değerlendirilir, ancak genellikle klinisyenler nabızı yalnızca geniş arterlerde palpe edilebilen arteriyel basınç dalgası olarak tanımlarlar. Aortadan periferik arterlere ilerleme sırasında arteriyel nabız dalgasının şeklinde hem amplitüd hem de kontür bakımından farklılıklar gerçekleşmektedir. Noninvazif basınç cihazının avantajı nabız dalgasını değişik arter bölgelerinde kaydedebilmesidir (132).

Arteriyel ve arterioler sistemin özellikleri ve ventriküler ejeksiyonlara bağımlı olan arteriyel dalgalanmanın anlaşılması ile arteriyel hemodinamiklerin ve dalga

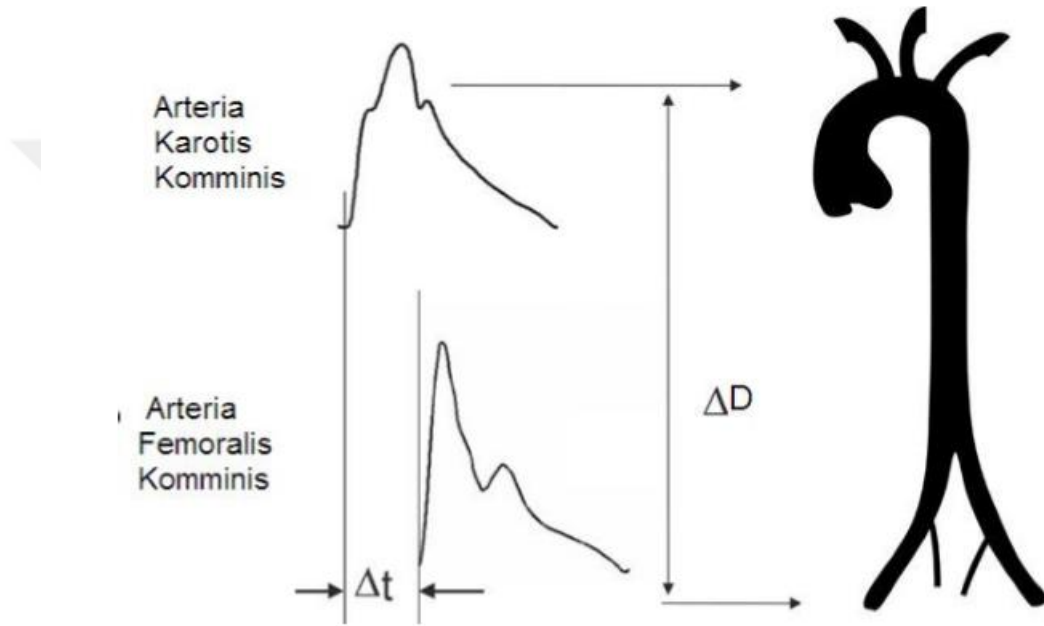
taşıma modelinin analizi önem kazanmıştır. Böylece periferik ve santral arterlerde SKB ve DKB arasındaki ilişki değerlendirilmiş olup NB'nın iki ya da üç dalganın süperpoze olmasından meydana geldiği anlaşılmıştır; birincisi kalpten periferde doğru giden dalga, ikincisi periferden dönen dalganın yansıması, üçüncüsü ise kalbe yansıyan dalgadır (136). Başlangıç dalgası sol ventrikül kontraksiyonu ve arteriyel stiffness'a bağlıdır. Oysaki yansıyan dalga arteriyel stiffness ve dalganın yansıdığı alanlarla ilişkilidir. Genç bireylerde arterler daha çok elastiktir; bu sebeple dalganın taşıma hızı nisbeten düşüktür, refleksiyon dalgası (yansıyan dalga) ise yalnızca diyastol sırasında gözlenebilir. Daha yaşlı bireylerde arterler elastikiyetini kaybetmiştir ve nabız dalgasının hızı yüksektir, refleksiyon dalgası sistolik basıncın çıkan kolunda görülebilir. Nabız dalgasının şeklinde yaşla beraber meydana gelen bu karakteristik değişimler aortik sertliğin ve NDH'nın artmasına bağlanmaktadır (136). Bundan dolayı sistemik arterlerde akım ve basınç dalgasının kontürü ve amplitüdü arteriyel hemodinamiklerin, sertliğin ve dalga yansımasının temeline dayanarak açıklanabilir (136).



Şekil 11. P1 ilk sistolik dalga, P2 geç sistolik periferden geri dönen dalga, P3 diyastolde kalbe geri dönen dalga (Referans 137'den uyarlanmıştır)

Nabız Dalga Hızı'nın tespiti arterlerin elastik özelliklerini saptamadaki en önemli yöntemlerden biridir. Ölçülen NDH arteriyel stiffness'ın bir göstergesidir ve aynı zamanda arteriyel distensibilite ya da Bramwell ve Hill 'in standart formülü ile hesap edilmiş rölatif arteriyel uyum $[(dV/V)/dP]$ ile ters orantıya sahiptir (138). Arteriyel uyum gibi NDH ve bundan kaynaklanan aortik distensibilite de KB'na bağlıdır.

Arter lümeni ve arter duvarının özellikleri NDH'ı belirler. Aortik stiffness ı değerlendirmek için kullanılan en iyi metodlardan birisi de karotis-femoral arterler arası NDH ölçümüdür. Bu ölçüm genel olarak sağ common karotis ile sağ femoral arter arasındaki uzaklığın, sağ common karotisten alınan doppler dalgasının başlangıç noktası ile sağ femoral arterden kaydedilen doppler dalgasının başlangıç noktası (foot to foot) arasındaki zamana bölünmesi ile $[NDH = D \text{ (metre)} / \Delta t \text{ (saniye)}]$ elde edilir (139) (Şekil-12).



Şekil 12. Karotis-femoral NDH'nın foot to foot yöntemiyle ölçülmesi (Referans 139'dan uyarlanmıştır)

Nabız Dalga Hızı ölçümü aortik stiffness'ın lokal olarak değerlendirilmesine olanak sağlar. Vasküler sistem kapalı devre şeklinde olduğundan sol ventrikül ejeksiyonuyla meydana gelen nabız dalgasının bir noktadan başka bir noktaya değişmeden iletimi söz konusu değildir. Burada daha önce de anlatıldığı gibi fizyolojik olarak dalgaların birbirini etkilemesi ve mevcut enerjinin yayılarak aktarımı gerçekleşmektedir. Bu sebeple NDH'ı kanın akım hızı terimi karşılamamaktadır. Arteriyel sistemin her noktasında da NDH farklılık göstermektedir. NDH periferik arterlere doğru gidildikçe artış gösterir. Orta yaştaki erişkinlerde normal değerler yaklaşık olarak çıkan aortta 4 m/s, abdominal aort ve karotislerde 5 m/s, brakiyal arterde 7 m/s ve iliak arterlerde 8 m/s'dir (140). Arteriyal

stiffness arttıkça NDH'nın artması beklenir. Arteryal stiffness ile NDH arasındaki ilişki doğrusal olmasa da koreledir. Bu nedenle NDH, günümüz şartlarında aortik stiffness değerlendirilmesinde altın standart metod olarak kabul görmektedir.

Nabız Dalga Hızı, arteryal stiffness'ı değerlendirmenin yanında kardiyovasküler riski yüksek olan hastaları saptamak için de kullanılmaktadır. SDBY, yaşlı ve hipertansif hastalarda kardiyovasküler hadiseleri öngörmede bağımsız bir belirteçtir (141-142). Geniş çaplı klinik araştırmalar nonkomplike HT, SDBY ve Tip 2 DM'de karotiko-femoral NDH ile ölçülen aortik stiffness ın KV mortalite, ölümcül ve ölümcül olmayan koroner hadiseler, ölümcül inmeler ve tüm nedenlere bağlı ölümler için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Benzer sonuçlar ileri yaşlı hastalar ve genel toplum için de geçerlidir (143-144).

Nabız Dalga Hızı'nın ölçümünü birçok faktör etkilemektedir. Kan basıncı ve kalp hızı yüksekliğinde NDH artar. Ayrıca obez, metabolik sendrom, diyabetik ve periferik arter hastalığı olanlarda femoral arter doppler dalga kayıtlarının sorunsuz olarak hesaplanması zorlaşmaktadır. Ek olarak nabız dalgası aorta, iliyak ve femoral arter darlığında gecikmekte ve amplitüdü azalmaktadır (145).

2.2.5. Geri Yansıma (Refleksiyon) Dalgalarının Değerlendirilmesi

Daha önce anlatıldığı gibi arteriyel dalga sol ventrikül ejeksiyonu ile oluşan ileri yönlü dalga ve geri yansıyan dalganın bileşiminden meydana gelir. Dalgaların geriye yansıması daha çok dallanma noktalarında ve periferde görülür (146). Elastik arterlerde nabız dalga hızı daha düşük olduğundan refleksiyon dalgalar diyastol esnasında aort köküne daha geç yetişir. Sağlıklı ve genç bireylerde bu merkez arterlerde gelişen yansıyan dalga, nabız dalga hızı ve arteriyel mesafeye bağlı olarak gecikir ve diyastol sırasında izlenir.

Arteriyel basınç dalga yansıması iki temel fayda sağlamaktadır (147). Bunlardan ilki diyastol sırasında santral aorta geri yansıyan arteriyel basınç dalgasının koroner arterlerin perfüzyonunu artırmasıdır. Diğer faydası ise pulsasyonla açığa çıkan enerjinin perifere gidişini sınırlandırarak mikrodamar yatağının daha az hasara uğramasını sağlamaktır (88). Arteryal stiffness'ın arttığı damarlarda NDH artacağı için refleksiyon dalgası diyastol sırasında aort köküne daha çabuk ulaşır, ileri yönlü dalgayla birleşerek dalganın amplitüdünde ve sistolik

kan basıncında artmaya neden olur. Bu durum augmentasyon indeksinin kullanımı ile değerlendirilebilir (148).

Augmentasyon indeksi, artmış NDH dışında refleksiyon noktalarındaki farklılıklardan da etkilenir. Klinik verilerde diyastolik kan basıncının yanında yaş ve NDH'nın da Aix'in önemli bileşenlerinden olduğu görülmüştür (146). Arteriyel nabız dalga incelemesi çıkan aorta gibi merkezi seviyede yapılmalıdır. Çünkü hacimli merkezi arterler arter cidarlarına ve sol ventriküle binen yükü daha gerçekçi şekilde yansıtır. Aort basınç dalga analizi ana karotis arter dalgalarından veya brakiyal ve radiyal arter dalgalarından yapılabilir. Ana karotis ve radiyal arterdeki pulsasyonlar kalem büyüklüğündeki problemlerle, brakiyal arterdeki basınç dalgaları ise manşonun kola bağlanması ile yapılan ölçüm sonucu elde edilir (149).

2.2.6. Augmentasyon İndeksi (Aix)

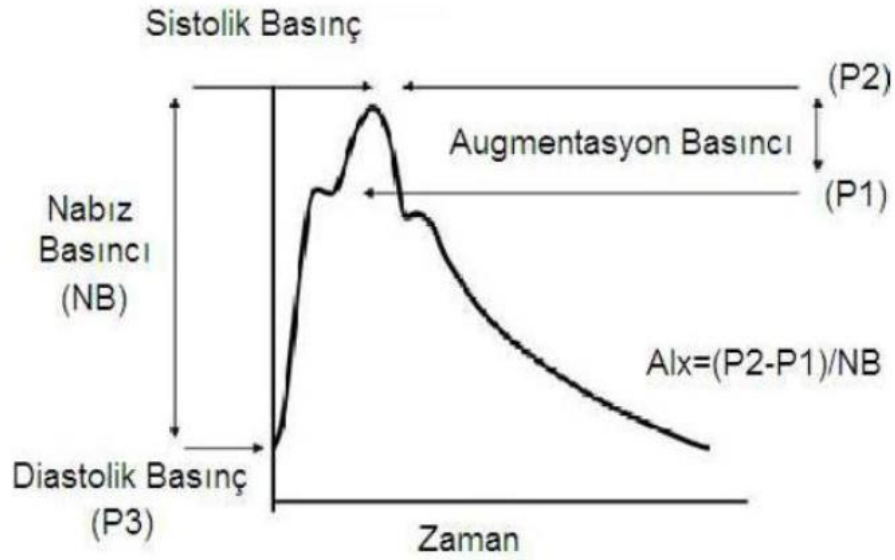
Refleksiyon (geri yansıma) dalgasının ileri yönlü dalga ile erken sistolik safhada etkileşimi sistolik kan basıncını yükseltmektedir. Bu yükselme, dalgaların ne derece erken birleştiğiyle ve refleksiyon dalgasının büyüklüğüyle koordine edilir. Yüksek sistolik kan basıncı değerlerinde Aix, geri yansıma dalgasını kantitatif değerlendirmede yararlı bir parametredir. Santral arteriyel nabız dalgasında, kardiyak vuru sonucu meydana gelen ilk tepe (erken sistolik dalga-P1) ile refleksiyon dalga (geç sistolik-P2) arasındaki amplitüd farkının (augmentasyon basıncı, AB) nabız basıncına oranıyla Aix hesaplanır.

$$\text{Aix: Augmentasyon basıncı(P2-P1) / Nabız basıncı} \times 100$$

Bu indeks, mekanik stres kaynaklı gelişen arter duvarındaki elastik liflerin harabiyeti sonucu artar ve aortik stiffness için bir marker olarak kullanılır (82).

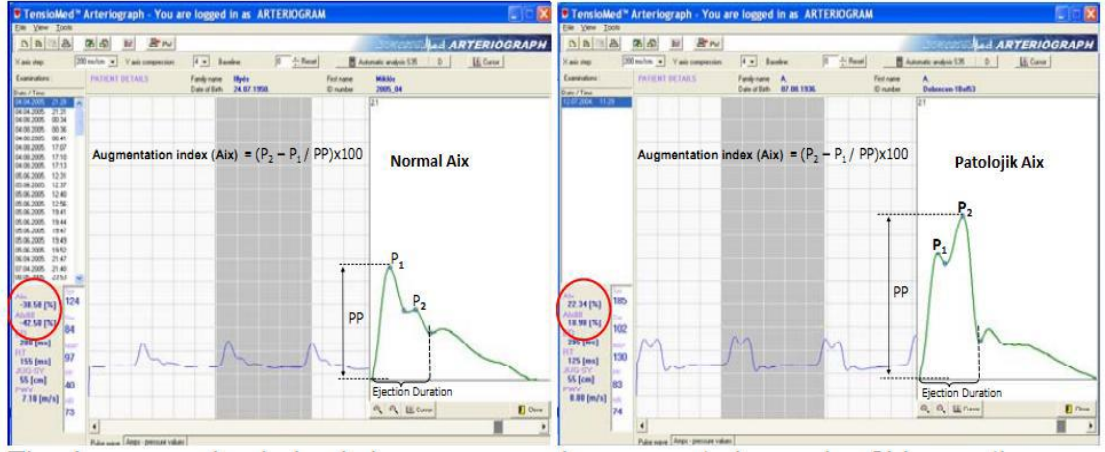
Kalp hızı Aix'i etkiler. Kalp hızındaki her 10/dk yükselme Aix de %3.9 düşüşe sebep olmaktadır. Bu sebeple kalp hızının etkisinden korunmak için Aix standart bir kalp hızına göre formülize edilmelidir. Aix'ini 75/dk hıza sabitlemek için aşağıdaki formül uygulanmalıdır.

$$\text{Aix@75} = \text{Aix} - 0.39 \times (75 - \text{kalp hızı})$$



Şekil 13. Karotis arterden kaydedilen nabız dalgasının şematik gösterimi (P1: İlk sistolik dalga, P2: Geç sistolik dalga) (Referans 150'den alınmıştır)

P1 değeri P2 değerinden büyük olursa Aix negatif olacaktır. Bunun aksine periferik vasküler rezistansın artmasıyla beraber yansıyan dalga (P2) ileri yönlü dalgadan (P1) büyük olacak ve Aix pozitifleşecektir. Aix değerini arteryal stiffness'ın yanında dirençli arterlerin (küçük arterler, arterioller) total periferik vasküler rezistansı da etkilemektedir. Total periferik rezistans ne denli büyükse Aix değeri de o derece büyük olacaktır aksine total periferik rezistans ne denli küçükse Aix o derece küçülür. Ayrıca Aix dalgaların karşılaşma zamanlamasını tahmin etmede de kullanılır. Dalgaların karşılaşma zamanı (Pi) pik sistolik basınçtan önce ise Aix pozitif değer, sonra ise Aix negatif değer alır (97).



Şekil 14. Tensiomed cihazıyla ölçülen sağlıklı bireye ait normal nabız dalga analizi ve aterosklerotik bireye ait patolojik nabız dalga analizi

Sol ventrikül sistolik yüklenmesinin bir belirteci olarak kabul görmekte olan Aix; KAH, SVH (151), KV olaylar, diyabetik retinopati ve tüm sebeplere bağlı mortalite ile korele bulunmuştur (152-153). Aix'de % 10'luk bir artma koroner arter hastalığına bağlı ölüm riskini % 28 oranında arttırdığı saptanmıştır. (150).

Arteriyel stiffness dışında Aix'i etkileyen sebepler;

-Aortanın kısalığı veya uzunluğu (bireyin boy uzunluğuna bağlı değişmektedir). Aortanın uzunluğunun artmasıyla beraber ileri yönlü dalganın yansıyan dalga ile karşılaşma süresi uzar.

-Vasküler protezler;

- Sistemik vasküler rezistansa bağlı refleksiyon dalgalarının büyüklüğü ve değişkenliği;

-Kalp hızı; kalp hızındaki azalma yalnızca nabız dalga hızında azalmaya değil, bununla beraber augmented basınçta artışa neden olur.

-Cinsiyet; erkeklerde aynı boydaki kadınlara göre daha düşük Aix değerleri ölçülmüştür.

Tüm bu nedenler Aix'in, büyük arterlerin yapısındaki viskoelastin içerikleri direkt olarak değerlendiren parametre olarak kullanılmasını kısıtlamaktadır.

Hemodinamik temeli olmasına rağmen klinik pratikte Aix ile PWV arasında çelişkiler gözlenmektedir. Aix ve santral basınçlar yansıyan dalganın genliğine, ileri yönlü dalganın hızına, ejeksiyon zamanına, yansıma noktasına, kalp hızı ile kontraktilitesine bağlıdır (154). Oysa ki; PWV intrinsik olarak, arteryal stiffness indeksidir. Ayrıca ilaçlar, patofizyolojik durumlar PWV'yi değiştirmeden Aix'i ve santral basınçları değiştirebilir. Bunlara ilave olarak PWV'ye göre Aix, kalp hızına daha sensitiftir (154-155).

Hipertansiyon, DM, hiperkolesterolemi ve yaş ile beraber santral sistolik kan basıncı ve nabız basıncının, beraberinde Aix'in artması; mikroalbüminüri, SVH ve endotelial bozukluk gibi hedef organ hasarına neden olmakta ve bunların klinik pratikte karşılaşılan sonuçlarıyla ilişkili olması sebebiyle Aix ve santral basınçlar arteriyel sertliğin bir indeksi olarak değerlendirilmektedir. Aix ve karotis-femoral NDH ölçümü arteriyel stiffness değerlendirilmesinin iki ana yöntemidir (129).

2.2.7. Nabız Basıncı

Nabız basıncı basitçe SKB ve DKB arasındaki fark olup büyük arter sertliği, kardiyak output ve yansıyan dalga bağlıdır (131). Nabız dalgası 1922'de Bramwell ve Hill tarafından gündeme getirildiğinden beri arteryal stiffness indeksi olarak tanımlanmaktadır. Klasik sfigmomanometre ile nabız basıncı sistolik basınçtan diyastolik basınç çıkarılarak kolaylıkla hesaplanabilmektedir (156). Yalnız ossilometrik sfigmomanometreler yaşlılarda yanıltıcı olabilmektedir. Ayrıca nabız basıncı arteryal stiffness'ı değerlendirmede tek başına yetersiz kalmaktadır (157). Aortadan periferik doğru gidildikçe beklendiği gibi basınç dalgaları büyümektedir. Bu nedenle santral nabız basıncını, periferde ölçülen nabız basıncı her zaman doğru olarak yansıtmayabilir (158). Arteryal stiffness artışı iki ayrı patofizyoloji ile nabız basıncında artışa neden olur.

- 1- Aortanın esneme özelliğinde azalmaya neden olarak, sistolik kan basıncı artışına bununla beraber diyastolik kan basıncında azalmaya sebep olarak nabız basıncını arttırır. Nabız basıncının yüksek ölçümü büyük elastik arterlerin ve aortanın viskoelastik özelliklerinde dejenerasyon olduğunu gösterir (97).

2- Arteriyel stiffness artışı varlığında, aortada, sistolik ejeksiyon evresinde ileri yönlü dalga ile olması gerekenden erken zamanda yansıyan dalga ile karşılaşması sonucu nabız dalgalarının pik noktaları üst üste gelerek sistolik kan basıncı artışına ve bundan dolayı nabız basıncında artmaya neden olur (159). Bu mekanizma ile periferik nabız basıncı değişmezken santral nabız basıncı artar. Santral nabız basıncı aort ve common karotis gibi arterlerden ölçülen nabız basıncına denir. Beyin kan akımını sağlayan santral nabız basıncındaki artış, inme riski artışı ve serebral arter yeniden biçimlenmesinde (remodeling) kilit rol oynar. Sol ventrikül yükünde artma, sol ventrikül kütle artışına ve miyokardiyal doku perfüzyonunda azalmaya sebep olur. Diyastol süresince düşük koroner perfüzyon basıncı MI riskini arttırmaktadır (160). Böylece nabız basıncı kardiyak mortalite ve inme için özgün bir gösterge olarak tespit edilmiştir (161).

2.2.8. Arteriyel Sertlik ve Klinik Önemi

Arteriyel sertlik ve refleksiyon (geri yansıma) dalgası, nabız basıncı ve sistolik kan basıncı artışının en önemli prediktörleridir ve MI gelişmesinde büyük rolleri vardır. Aortik stiffness artışı; sol ventrikül afterload'unu artırarak, sistolik kan basıncını yükselterek, arteriyel barorefleks sensitivitesini dejenere ederek ve koroner perfüzyonu azaltarak kardiyovasküler fonksiyon harabiyetine sebep olur (162). Ayrıca arteriyel stiffness'ın HT dan bağımsız olarak SVH ile bağlantılı olduğu saptanmıştır (151). Aortik stiffness artışı ile koroner arterlerde lezyon varlığı birbiriyle paralel seyretmektedir. Ayrıca arteriyel stiffness başta santral nabız basıncı artışı olmak üzere pek çok yolak ile inme riskini de artırmaktadır (152).

Arteriyel stiffness ve geri yansıma dalgası artışı ile bağlantılı çeşitli durumlar mevcuttur. Bunlar, menstrüel siklus, menopoiz durumu, düşük doğum ağırlığı, fiziksel aktivite yoksunluğu gibi fizyolojik durumlar, MI, HT, aile öyküsü gibi genetik yatkınlık ve genetik çeşitlilik, hiperkolesterolemi, sigara içiciliği, obezite, bozulmuş glukoz toleransı, tip 1 ve tip 2 DM, metabolik sendrom, CRP ve hiperhomosisteinemi gibi kardiyovasküler risk faktörleri, KY, KAH, inme, son dönem böbrek hastalığı (SDBH), KBY, sistemik lupus eritematosus, romatoid artrit ve sistemik vaskülit gibi hastalıklardır (163).

Aortik stiffness'ın KV hastalıklar için prediktör değeri, diğer KV risk faktörleri için brakial nabız basıncı dahil düzenleme yapıldıktan sonra da epey yüksek bulunmuştur ve KV hastalıkları predikte etmede diğer risk faktörlerinden daha kuvvetli olduğu kabul görmektedir (152). Bunun dışında Framingham risk skalasına göre düzenleme yapıldıktan sonra bile aortik stiffness'ın konjestif kalp yetersizliği (KKY) için kuvvetli bir prediktör olduğu tespit edilmiştir. Bu durum, spontan bakılan serum lipid, glukoz ve KB değerleri gibi bulguların zamanla tedavi protokolü dahil pek çok duruma göre farklılık gösterebileceği ve ölçüldükleri esnada vasküler sistemin durumunu doğru olarak göstermeyebileceği, oysa ki aortik stiffness'ın aort damar cidarındaki uzun süreli meydana gelen değişimleri yansıttığı, bu sebeple daha iyi bir gösterge olduğu şeklinde izah edilmektedir (152-163). KV riski öngörme konusunda en kuvvetli ilişkili olan metod arteryal stiffness ölçümleri arasında karotis-femoral NDH ölçümüdür (163).

Santral nabız basıncı ve Aix ölçümlerinin de KAH ve hipertansif hastalarda KV olayları öngörmede, SDBH'larda tüm nedenlere bağlı mortaliteyi öngörmede, bağımsız prediktör olduğu bilinmektedir. Her ne kadar aortik stiffness KV hadiseleri tahmin etmede oldukça faydalı bilgiler sunsa da tedavi altında KV olay gelişmesindeki düşüşün stiffness ile bağlantısı net olarak açıklanmamıştır. Nabız basıncındaki ve/veya NDH'daki azalmanın standart KV risk faktörlerindeki iyileşmeden bağımsız olarak KV hadiselerde azalmaya neden olup olmadığının net olarak açığa çıkarılması gerekmektedir (152-163).

Sonuç olarak; arteryal stiffness artışı KAH, KY, SDBH, SVH gibi vasküler hastalıklar ve uç organ hasarı ile bağlantılıdır (129).

2.2.9. Epikardiyal Yağ Dokusu (EFT)

2.2.9.1. Tanım, Genel Bilgiler ve Fizyolojisi

Büyük damarlar ve kalp mediastende yer alıyor olup çift katlı perikard ile tamamen çevrelenmiştir.

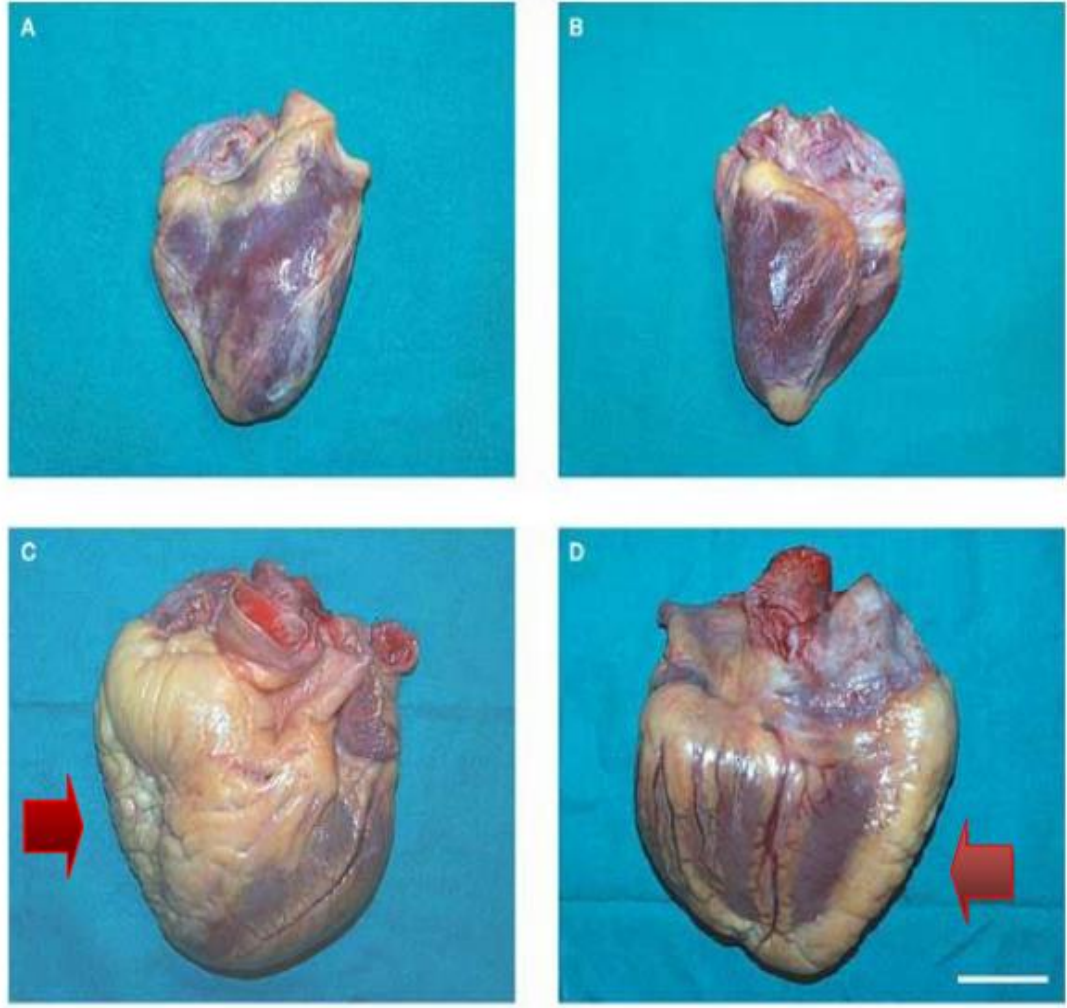
Perikardı pariyetal (fibröz) ve visseral (seröz) perikard olmak üzere iki kısım oluşturmaktadır.

Pariyetal perikard geniş damarların kalbe yakın kısımlarını ve kalbi güçlü bir dış zar gibi sarar. Epikardiyum perikardiyumun seröz tabakası olup mezotelyal bir tabakadır ve koroner venleri ve arterleri, lenfatik kanalları, otonom sinirleri ve farklı miktarda yağ dokuyu ihtiva etmektedir. Epikardiyal yağ dokusu (EFT), miyokard ile visseral perikard arasında kalan bölgedir (164-165). Epikardiyal yağ dokusu embriyogenez sırasında kahverengi yağ dokusundan köken almakta olup kalbin visseral yağ dokusu olarak tanımlanabilir.

Epikardiyal yağ dokusunun kalpte belirgin olarak gözlemlendiği yerler sırayla; RV serbest duvarı, atriyumların çevresi, LV apikal bölgesi ve koroner arter dallarının adventisiasıdır (166). Epikardiyal yağ dokusu miyokard ile birlikte koroner arterler tarafından beslenmektedir (167).

Kalbin ana enerji kaynağı dolaşımdaki serbest yağ asitleri (SYA)'dır (168). Epikardiyal yağ dokusu, diğer visseral yağ dokularına kıyasla daha az hacim kaplamasına rağmen yüksek miktarda serbest yağ asidi depolama ve salgılama kapasitesine sahiptir. Epikardiyal yağ dokusu fizyolojik şartlarda serbest yağ asidi absorpsiyonu ile kalbi yüksek miktarda serbest yağ asidi düzeylerinden korumakta ve miyokardın ihtiyacı durumunda enerji kaynağı olmaktadır. Marchington ve ark. tarafından EFT'nin fazla SYA'yı koroner dolaşımdan alarak depoladığını ve miyositlerde enerji ihtiyacı geliştiğinde ATP (Adenozin trifosfat) kaynağı olarak görev aldığı saptanmıştır (169-170).

Epikardiyal yağ dokusu kalbi dolaşımda bulunan yüksek seviyedeki serbest yağ asitlerinin toksik etkilerinden koruyabildiği gibi, koroner arterlere ve miyositlere zarar verecek birçok faktörün sekresyonuna da sebep olmaktadır. TNF-alfa, leptin, IL-6, MCP-1, visfatin, resistin, PAI-1 gibi protrombotik ve proaterojenik sitokinler; adrenomedullin ve adiponektin gibi anti-aterojenik ve anti-inflamatuar adipokinlerin de kaynağıdır (171-172).



Şekil 15. Epikardiyal yağ dokusunun makroskopik görünümü. (Ok ile işaret edilen)
A- Normal kalbin önden görünümü B- Normal kalbin arkadan görünümü C-
Hipertrofik kalbin önden görünümü D-Hipertrofik kalbin arkadan görünümü (164)

2.2.9.2. Epikardiyal Yağ Dokusunun Klinik Önemi

Hipotiroidi ve hipertiroidi durumlarında vücut kitle indeksi (VKİ) ve bel çevresi değişmektedir (173). Vücut yağ oranı yüksek olan bireylerde gözlenen artmış bel genişliği (abdominal obezite) insülin direnci ve visseral yağlanma ile bağlantılı bulunmuştur ve metabolik sendromun bir parçası olarak kabul edilmiştir (174). İzole subklinik hipotiroidinin de metabolik sendromla bağlantılı olduğu saptanmıştır (16-175). Tiroid hormon replasman tedavisi sonrasında hipotiroidi hastalarında dansitometre ile yapılan vücut yağ oranı ölçümlerinde azalma tespit edilmiştir (176).

Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı metabolik sendrom ve kardiyovasküler risk faktörleri (hipertansiyon, diyabetes mellitus, obezite, yaş, sigara) ile ilişkili olup visseral yağlanmanın bir belirticidir (177-178). Santral (visseral) obezitede yağ, mezenterik yağ depoları ve omental dokuda birikirken, periferik obezitede ise subkutan dokuda birikim olmaktadır. Birçok epidemiyolojik çalışma santral obezitenin periferik obeziteden; tip-2 diyabet, insülin rezistansı, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar gibi komorbiditeler açısından daha fazla risk taşıdığını göstermektedir (179-180).

Son zamanlarda visseral yağlanmanın değerlendirilmesi için bel çevresi ölçümü yaygın şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Bu ölçüm yüksek kardiyovasküler risk ile birlikte kötü metabolik profilin göstergesi olarak kabul edilmektedir (181). Visseral yağlanma ölçütü olarak kullanılan bel çevresi ölçümlerinin düşük duyarlılığa ve güvenilirliğe sahip olduğu anlaşıldığı için, transtorasik ekokardiyografi ile kas ya da yağ dokusunun ölçüm alanı dışında tutulduğu epikardiyal yağ dokusunun ölçümü visseral yağ oranını doğru olarak belirlemede daha sensitif ve güvenilir bir yöntem olarak dikkat çekmektedir (182).

Epikardiyal yağ dokusunun artışı ile metabolik sendromun bazı özellikleri, arteriyel kan basıncı, açlık insülini, LDL kolesterol ve adiponektin ile aralarında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (183). Düşük adiponektin düzeyleri ile bozulmuş insülin duyarlılığına sahip kişiler vücut kitle indeksinden bağımsız olarak en yüksek EFT'ye sahiptirler. Visseral yağ dokusunun hipotiroidili hastalarda da arttığı gösterilmiş olup, bir visseral yağ dokusu belirteci olan EFT'nin de bu hastalarda arttığı tespit edilmiştir.

2.2.9.3. Epikardiyal Yağ Dokusunun Görüntülenmesi

Epikardiyal yağ dokusunun manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ya da bilgisayarlı tomografi (BT) ile görüntülenmesi mümkündür; ancak bu görüntüleme yöntemlerinin kullanılması ne ekonomik ne de pratiktir. İlk kez Iacobellis ve ark. tarafından epikardiyal yağ dokusunun ölçülmesi için transtorasik ekokardiyografi önerilmiştir (182). Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı 2D Transtorasik ekokardiyografi ile her iki PSLAX ve PSSAX görüntülerinden RV serbest duvarı üzerinde

ölçülmüştür. Sağ ventrikülde EFT'nin net kalınlığının en fazla olması ve bütün açılardan PSLAX ve PSSAX görüntülerinin gerçek epikardiyal yağ dokusu ölçümlerine olanak tanınması EFT ölçümünde sağ ventrikülün tercih edilmesinin sebeplerindendir. Bunun yanı sıra EFT'nin RV serbest duvarından transtorasik ekokardiyografi ile ölçümü, MRG ile ölçümüyle korelasyon göstermektedir (165). Epikardiyal yağ dokusunun normal üst limiti kesin olarak belirlenmemiştir. Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı 1 mm ile 23 mm arasında değişebilmektedir.



3. MATERİYAL VE METOD

3.1. Etik Kurul Onayı

Çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca 09.01.2020 tarihinde 37 numaralı protokol numarası ile onaylanmıştır. Çalışma protokolü Helsinki Deklerasyonu'na uygun olarak düzenlendi. Hastalara çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verilerek yazılı bilgilendirilmiş onamları alındı.

3.2. Çalışmanın Özellikleri

Çalışma tek merkezli gözlemsel bir çalışmadır. Çalışmaya 18 -65 yaş aralığında bireyler alındı. Çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran, daha önce tıbbi tedavi almamış olup yeni tanı subklinik hipotiroidi saptanan 33 hasta ile poliklinik tetkiklerinde normal tiroid hormon profili saptanan benzer yaş ve cinsiyette 34 kontrol grubu dahil edildi.

Öykülerinde bilinen romatizmal kapak hastalığı olanlar, konjenital (biküspit aort kapak) veya protez kapağı olanlar, orta ve ciddi kapak darlığı veya yetmezliği olanlar, DM ve KAH tanısı olanlar, EF <%50 olanlar, bilinen periferik vasküler hastalığı olanlar, kronik böbrek ve karaciğer yetmezliği olanlar, akut enfeksiyon kliniği olanlar, gebelik durumu olanlar, 18 yaşından küçük olanlar, kardiyovasküler sistemi etkileyen ya da ölçüm sonuçlarını değiştirme ihtimali bulunan ilaç kullananlar, tiroidektomi öyküsü olup tedavi almış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastane biyokimya laboratuvarı kitlerine göre normal tiroid fonksiyon testi (TFT) değerleri TSH:0,35-5,50 μ IU/ml, Serbest T3:2,30-4,20 pg /ml, Serbest T4: 0,89-1,76 ng/dl arasında kabul edildi. Subklinik hipotiroidili olgular serbest T4 değerinin normal sınırlar arasında iken TSH 'nın 5,50 μ IU/ml 'den büyük olmasıyla belirlendi. Tüm olguların 8 saat açlık sonrası alınan venöz kan örnekleri Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Biyokimya laboratuvarında çalışıldı.

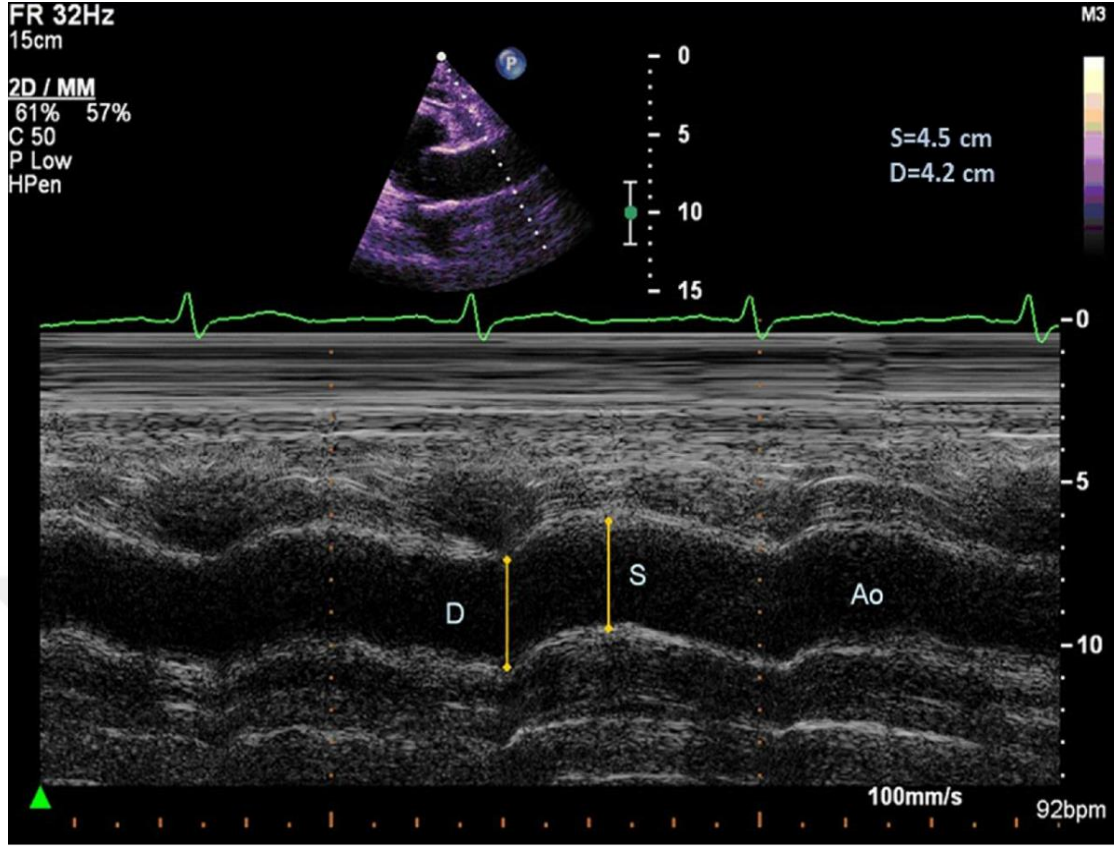
3.3. Ekokardiyografi

Çalışmaya katılan hastaların ekokardiyografik görüntüleri Vivid 6 (General Electric, Horten, Norway) 1,7/3,4 MHz transdüser kullanılarak sol lateral dekübit pozisyonda iken ekspiryum sonunda alındı ve ekokardiyografik analizler ASE (American Society of Echocardiography)'nin sol ventrikül değerlendirmesi ile ilgili kılavuzu temel alınarak yapıldı (124). Bütün ekokardiyografik işlemlerin aynı operatör tarafından gerçekleştirilmiş olmasına özen gösterildi.

Hastalar ekokardiyografinin (EKO) elektrokardiyografi (EKG) monitörizasyonuna bağlanarak, transtorasik ekokardiyografik görüntüler makul kazanç ayarları uygulanarak, PSLAX, PSSAX, apikal iki, üç ve dört boşluk görüntüleri alınarak elde edildikten sonra kardiyak değerlendirme ve mobilitenin analizinde, 2D, M-Mode, color Doppler, continue wave ve pulsed wave Doppler teknikleri kullanılır. Tüm ekokardiyografik değerlendirmeler birbirini izleyen üç siklusa yapıldığından elde edilen ölçümlerin ortalamaları alındı.

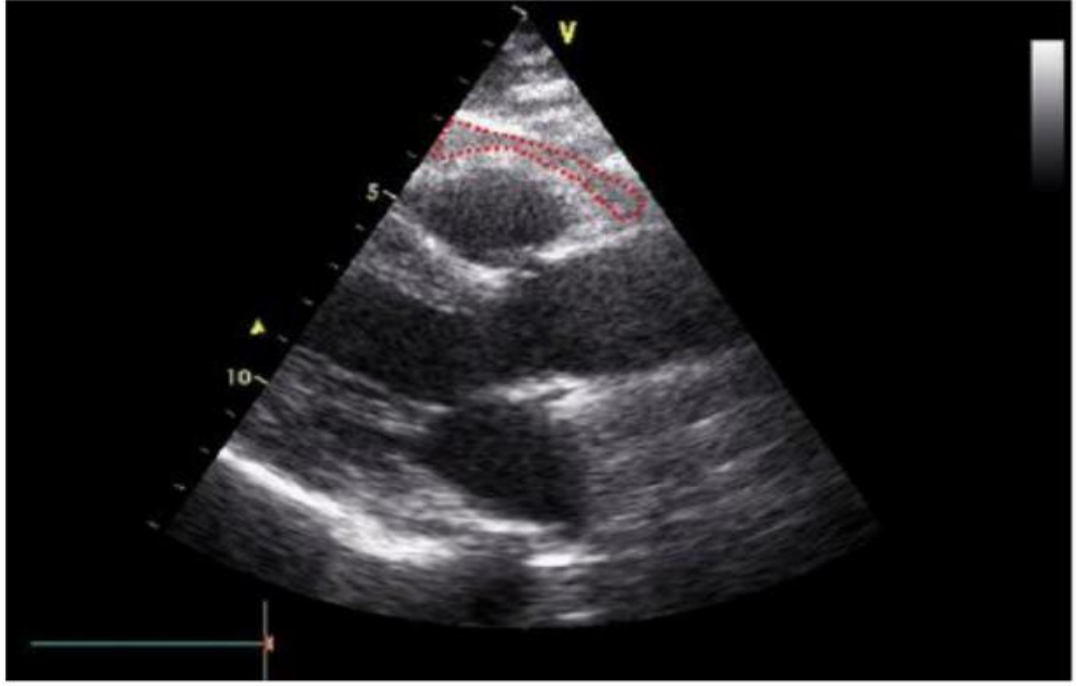
3.3.1. M- Mode Ekokardiyografi

Amerikan Ekokardiyografi Derneği (ASE)'nin önerileri ışığında uygun parasternal uzun aks görüntüleri elde edilen M-mode ölçümlerinde LV sistolik ve diyastolik çapları, LA, IVS, arka duvar çapı, LVEF ölçüldü. Aortun sistol ve diyastol çapları, M-mode trasesi aort kapağının 3 cm uzağındaki yükselen aort bölgesinden geçecek biçimde konumlandırıldıktan sonra yapılan ölçümden elde edildi (184). Aort trasesindeki öne doğru maksimum salınım yapılan bölgeden sistolik ve EKG'nin R piki hizasına uyan bölgeden de diyastolik çap ölçüldü (Şekil-16).



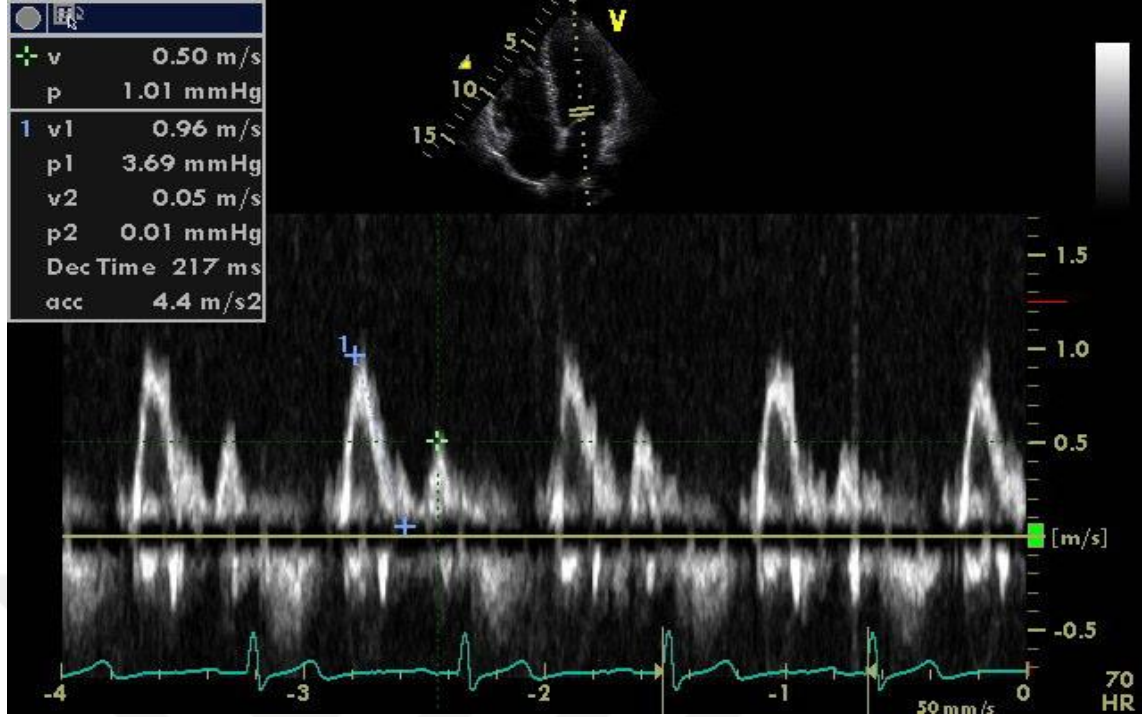
Şekil 16. M-mode ekokardiyografi ile aorta çapları ölçümü (Referans 82'den alınmıştır)

Bakılan M-mode ekokardiyografide aortun sistol ve diyastolik çaplarıyla daha önce verilen ve aortik sertlik parametreleri olarak değerlendirilen aortik strain ve aortik distensibilite hesaplandı. Ayrıca bakılan 2D Transtorasik ekokardiyografide parasternal uzun eksen görüntüsünde sağ ventrikülün serbest duvarı üzerinden sistol sonunda alınan myokardın dış tabakası ile perikardın visseral tabakası arasında kalan ekojenitesi olmayan alan EFT kalınlığı olarak ölçüldü (Şekil 17).



Şekil 17: Transtorasik ekokardiyografide parasternal uzun eksen görüntüsünde sağ ventrikül serbest duvarı üzerinde myokardiyumun dış duvarı ile perikardiyumun visseral tabakası arasındaki ekojenitesi olmayan alan epikardiyal yağ dokusu (kırmızı işaretli alan) (185).

Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi için, apikal 4 boşluk görüntü penceresinde mitral kapağın üzerine pulse wave (PW) dopplerin örnekleme volümü konarak, akımların en net, hızların en yüksek izlenebildiği bölgeden E ve A dalgası hızları, DT, E/A oranları ölçülerek kaydedildi (Şekil 18).



Şekil 18. Transmitral akım örneği elde etmek için apikal 4 boşluk görüntüde mitral yaprakçıkların ucuna yerleştirilen örnek volüme ait PW spektral görüntüde Mitral E, A ve DT ölçümü gösterilmiştir

Doku doppler görüntüleme (TDI), apikal dört boşluk görüntülemeye mitral anülusun lateral duvarla birleştiği kesimden elde edildi. Ayrıca her hastaya ait E/E' oranı hesaplandı. Bütün klasik ve TDI ölçümleri ardışık beş kardiyak siklus için saptandı ve elde edilen ölçümlerin ortalamaları alınarak istatistiksel değerlendirme için kullanıldı.

3.4. Kan Basıncı ve Ossilometrik Yöntemle Arteriyel Sertlik Ölçümleri

Kan basıncı ve arteriyel sertlik değerlendirilmesi için brakiyal arterden ossilometrik metod ile ölçüm yapan Mobil-O-Graph 24 h PWA Monitor (IEM GmbH, Stolberg, Germany) marka arteriografi cihazı kullanıldı (186-187) (Şekil-19). Bu cihazın geçerliliği girişimsel ve girişimsel olmayan farklı metodlar ile karşılaştırılarak gösterilmiştir (186-188).

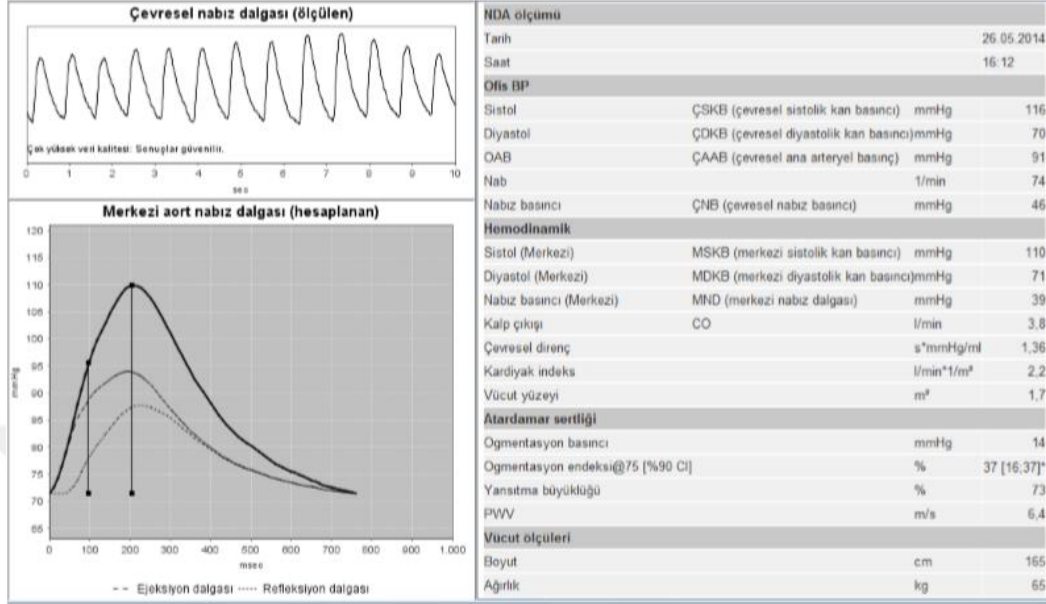


Şekil 19. Kliniğimizde kullanılan tek manşonlu Mobil-O-Graph arteriyograf cihazı

Ölçüme başlamadan hemen önce bireyin adı-soyadı, boy, kilo, doğum tarihi, sigara içip içmediği cihazın programına kaydedildi. Oturur pozisyonda bireyin kol çevresine uyumlu olan manşon kan alınmayan üst kola brakiyal arter trasesine yerleştirildi. Mobil-O-Graph aleti brakiyal kan basıncını osilometrik metod ile ölçtüktan hemen sonra manşon basıncını diyastolik seviyeye çekerek yaklaşık 10 sn. beklemektedir. Bu sürede brakiyal nabız hassasiyeti yüksek olan basınç sensörleri ile kaydetmektedir. Brakiyal diyastolik ve sistolik kan basınçları nabız dalgalarının kalibrasyonunda görev almaktadır. Ortalama arteryel basınç (OAB) osilometrik yöntem ile osilasyonların en tepede olduğu en düşük manşon basıncı olarak hesaplanmaktadır. Daha sonra sinyaller kızılötesi, kablosuz iletişim ağı ile bilgisayara aktararak bilgisayar yazılımı ile (HMS Client Server, version 4.6) aortik nabız dalgaları bilgisayar algoritmaları sayesinde birleştirilmektedir. Dalga ayrıştırma analizleri ile aortik nabız dalgaları ileri yönlü hareketli ve geriye doğru yansıyan dalgalar ayrıştırılmaktadır (187-189).

Mobil-O-Graph arteriyograf cihazı ile brakiyal SKB, OAB, DKB, KH, NB, merkezi nabız basıncı, merkezi sistolik kan basıncı, merkezi diyastolik kan basıncı,

periferik direnç, CO, CI, PWV, augmentasyon basıncı ve Aix ölçümleri yapılabilmektedir (Şekil 20).



Şekil 20. Mobil-O-Graph 24 h PWA Monitör sonuç sayfası

3.5. İstatistiksel Yöntem

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren veriler için tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik veriler ise yüzde(%) olarak ifade edildi. İki ya da daha fazla grup oranlarının karşılaştırılması ki-kare testi ile yapıldı. İki grubun ortalamalarının kıyaslanması, parametrik test varsayımları sağlandığında independent-samples-t-test, sağlanmadığında ise Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Korelasyon analizi Pearson veya Spearman rank testi ile yapıldı.

İstatistiksel analiz SPSS 22 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc. Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Çalışma sonuçlarında anlamlılık $p < 0.05$ önem düzeyinde değerlendirildi, gruplar arası karşılaştırmada $p < 0.05$ istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerine başvuran ve burada yeni subklinik hipotiroidi tanısı almış 33 hasta ile benzer yaş ve cinsiyette normal tiroid fonksiyonları olan 34 sağlıklı kontrol grubu alındı. Çalışmaya alınan olguların yaşları 18-65 yaş arasında olup yaş ortalaması subklinik hipotiroidi grubunda $34,5 \pm 11,9$ yıl olup %81,8'ini kadın % 18,2'sini erkek oluşturmaktadır. Kontrol grubunun yaş ortalaması ise $32,6 \pm 10,5$ yıl olup bunların %79,4'ünü kadın %20,6'sını erkek oluşturmaktadır.

İki grup arasında cinsiyet, yaş, sigara içimi, vücut kitle indeksi ve vücut yüzey alanı bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$).

Tablo 4. Grupların demografik özellikleri

Değişkenler	Kontrol (n=34)	Subklinik Hipotiroidi (n=33)	p
Yaş, (yıl)	$32,6 \pm 10,5$	$34,5 \pm 11,9$	0,493
Kadın cinsiyet, n (%)	27 (79,4)	27 (81,8)	0,803
Sigara, n (%)	14 (41,2)	11 (34,4)	0,619
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	$25,1 \pm 4,7$	$25,2 \pm 4,8$	0,93
Vücut yüzey alanı (m ²)	$1,76 \pm 0,19$	$1,75 \pm 0,18$	0,874

Subklinik hipotiroidi grubu ile kontrol grubu arasında sT3 ve sT4 ortalaması arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmazken ($p > 0,05$), beklenildiği üzere SKH grubunun TSH ortalaması kontrol grubu ortalamasına göre istatistiksel açıdan ileri düzeyde anlamlı yüksek saptandı ($p < 0,001$).

Tablo 5. Gruplara göre TSH, T3 ve T4 değerlerinin karşılaştırılması

Laboratuvar Bulguları	Kontrol (n=34)	Subklinik Hipotroidi (n=33)	P
sT3	3,2 ± 1,0	3,5 ± 0,9	0,165
sT4	2,6 ± 3,6	3,6 ± 5,4	0,363
TSH	1,6 ± 0,8	8,7 ± 6,5	< 0,001

Çalışmamızda 2D Transtorasik Ekokardiyografi ile bakılan IVS kalınlığı, LVEF, LVESD, LVEDD, PSLAX LA çapı, Mitral E/A, LV septal E'/A', sol ventrikül lateral E'/A', DT, AP4 boşlukta bakılan RA ve RV çapları ve TAPSE değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmedi (p>0,05).

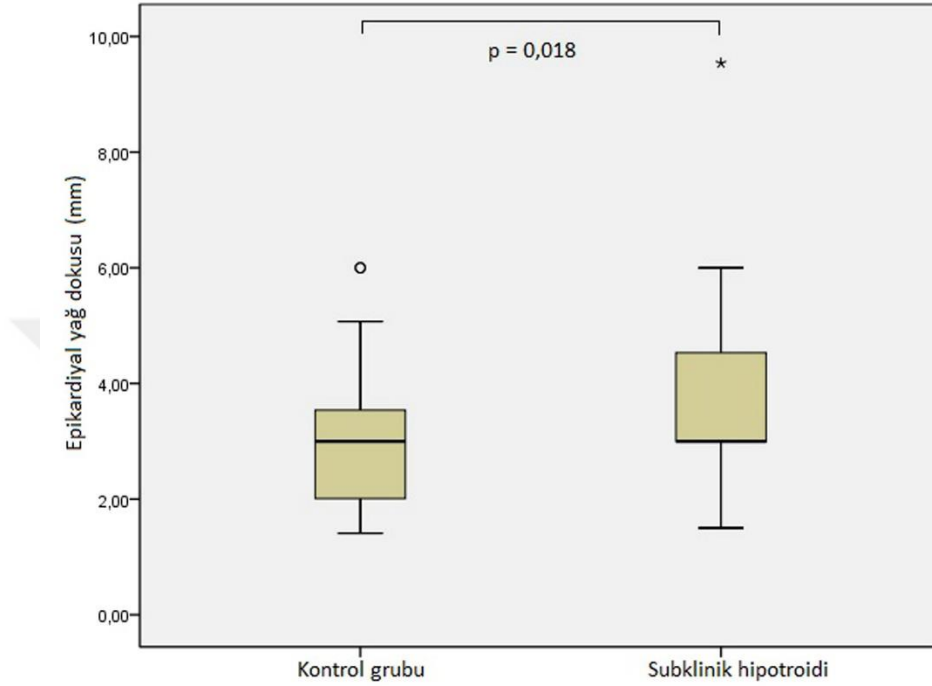
Tablo 6. Grupların ekokardiyografik parametreleri ve EFT ölçümleri

Parametreler	Kontrol (n=34)	Subklinik hipotroidi (n=33)	P
Epikardiyal yağ dokusu (mm)	2,9 ± 1,3	3,8 ± 1,6	0,018
Sol ventrikül EF, (%)	60,7 ± 1,8	61,3 ± 2,3	0,214
Sol ventrikül sistol sonu çapı (cm)	2,8 ± 0,3	2,8 ± 0,3	0,486
Sol ventrikül diyastol sonu çapı (cm)	4,4 ± 0,4	4,4 ± 0,3	0,846
Sol atriyum çapı (cm)	3,3 ± 0,5	3,2 ± 0,4	0,334
İnterventriküler septum kalınlığı (cm)	0,9 ± 0,19	0,9 ± 0,13	0,648
Mitral e/a	1,21 ± 0,35	1,27 ± 0,43	0,513
Sol ventrikül Septal e'/a'	1,12 ± 0,45	1,26 ± 0,45	0,216
Sol ventrikül lateral e'/a'	1,39 ± 0,50	1,61 ± 0,68	0,142
DT	193,8 ± 73,5	220,8 ± 60,8	0,107
Sağ atriyum	3,32 ± 0,31	3,26 ± 0,33	0,453
Sağ ventrikül	3,23 ± 0,23	3,16 ± 0,33	0,408
TAPSE	24,2 ± 0,28	23,5 ± 0,30	0,314
Aort sistolik çap (cm)	2,85 ± 0,37	2,93 ± 0,35	0,333
Aort diyastolik çap (cm)	2,49 ± 0,35	2,70 ± 0,36	0,015
Aortik strain	14,91 ± 3,14	8,82 ± 2,62	< 0,001
Aortik distensibilite	0,72 ± 0,19	0,43 ± 0,14	< 0,001

Subklinik hipotiroidi grubu ile kontrol grubu arasında M-mode ekokardiyografi yöntemiyle bakılan aortun sistolik, diyastolik çapları ve nabız basıncıyla hesaplanan aortun elastik parametreleri olarak tanımlanan aortik strain ve

aortik distensibilite, SKH grubunda istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p<0,001$).

Subklinik hipotiroidi grubu ile kontrol grubu arasında bakılan EFT kalınlığı, SKH grubunda istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek saptandı. ($p<0,05$).



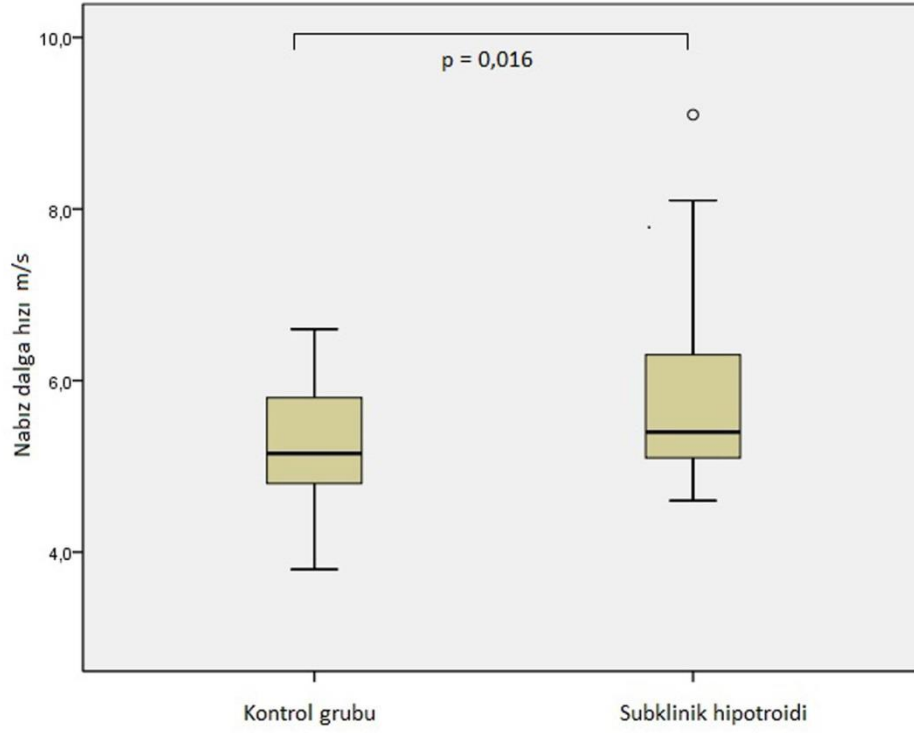
Şekil 21. İki grup arasındaki EFT ölçümünün box plot grafiği

Çalışmamızda iki grup arasında osilometrik yöntemle ölçülen parametrelerden kalp hızı, merkezi diyastolik kan basıncı, merkezi sistolik kan basıncı, çevresel direnç, kardiyak indeks arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 7. Grupların osilometrik yöntemle ölçülen kan basınçları ve arteriyel sertlik parametreleri

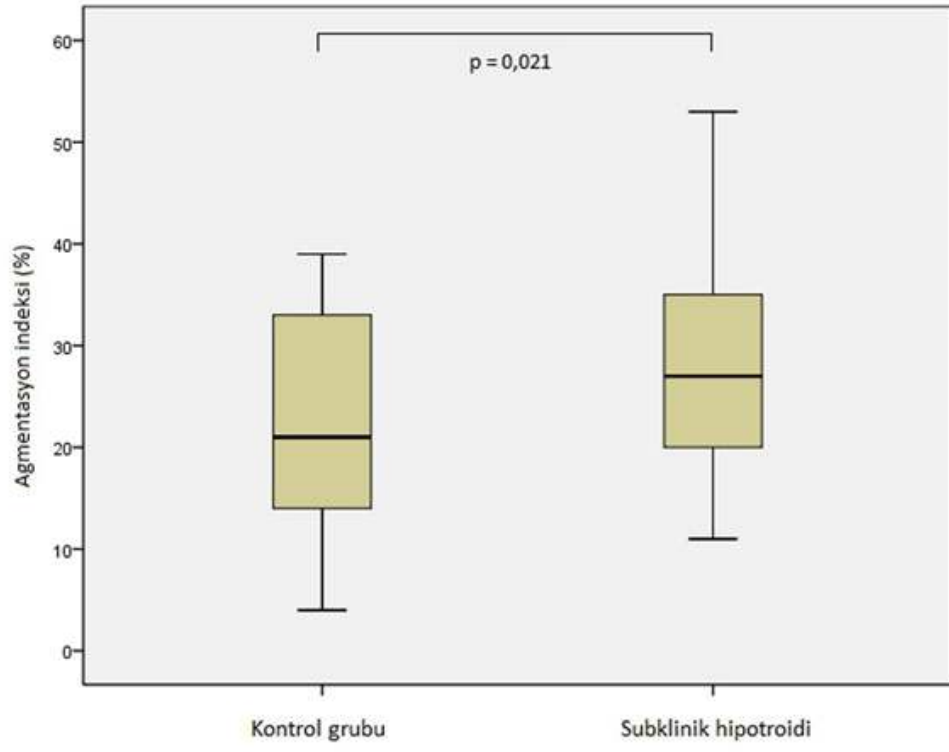
Kan basıncı ve Arteriyel Sertlik Parametreleri	Kontrol (n=34)	Subklinik hipotroidi (n=33)	P
Kalp hızı (atım /dk)	89,3 ± 14,7	85,2 ± 12,8	0,231
Agmentasyon indeksi (%)	22,1 ± 10,3	28,1 ± 10,5	0,021
Nabız dalga hızı (m/s)	5,2 ± 0,74	5,8 ± 1,2	0,016
Merkezi sistolik kan basıncı (mm/Hg)	113,4 ± 11,9	113,3 ± 10,7	0,977
Merkezi diyastolik kan basıncı (mm/Hg)	73,8 ± 9,1	74,9 ± 9,6	0,626
Çevresel direnç (s.mmHg/mL)	1,13 ± 0,16	1,20 ± 0,15	0,105
Kardiyak indeks (L /dakika/ m²)	2,9 ± 0,4	2,8 ± 0,4	0,198
Nabız basıncı amplifikasyonu	1,37 ± 0,19	1,36 ± 0,12	0,618

Arteriyel sertlik değerlendirilmesinde kullanılan temel yöntem olan NDH, SKH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p<0,05).



Şekil 22. Arteriyel sertlik değerlendirilmesinde kullanılan parametrelerden NDH'nın box plot grafiği

Arteriyel sertlik değerlendirilmesinde kullanılan diğer parametrelerden Aix, SKH grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı seviyede yüksek saptandı ($p < 0,05$).



Şekil 23. SKH grubu ile kontrol grubu arasındaki Aix box plot grafiği

5. TARTIŞMA

Subklinik hipotiroidi; normal serbest T4 ve serbest T3 seviyeleri ile yüksek TSH düzeyi olarak tanımlanır. Çoğu durumda, tiroid hastalığı için ilk tarama testi serum TSH'dir.

Gebe olmayan yetişkinler için yüksek TSH, çoğu laboratuvarında tipik olarak 4 ila 5 mU / L olan normal TSH referans aralığının üst sınırının üstünde bir TSH konsantrasyonu olarak tanımlanır. Serum TSH için uygun üst sınır üzerinde ciddi tartışmalar vardır. Bazı uzmanlar, tiroid hastalığı olmayan sağlıklı bireylerde gerçek üst sınırın sadece 2,5 veya 3 mU / L olduğunu öne sürerken, bazılarının serum TSH dağılımının, antitiroid antikorlarının varlığından bağımsız olarak yaşla beraber daha yüksek değerlere kaydığını öne sürüyorlar (35).

Subklinik hipotiroidinin etyolojisinde endojen (geçirilmiş subakut veya sessiz tiroidit, Hashimoto tiroiditi) veya ekzojen (tiroidektomi, antitiroid ilaç kullanımı, lityum, hipotiroidi hastalarında L-tiroksin replasmanının yetersiz kalması, iyot 131 tedavisi) nedenler rol oynayabilir (2).

Subklinik hipotiroidi sıklığı, cinsiyet ve yaştan etkilenir. Parle ve arkadaşlarının yaptığı, 60 yaşın üzerindeki 1210 hastanın dahil edildiği çalışmada, yüksek TSH seviyelerine kadınlarda (%11,6) erkeklere (%2,9) göre daha sık rastlanmıştır (28). Whickam Survey 'de 6 mIU/l 'nın üzerindeki TSH değerleri kadınlarda (%7,5) erkeklere (%2,8) göre yaklaşık 3 kat daha fazla gözlenmiştir (190). Colorado Tiroid Prevalans Çalışması'nda yüksek TSH'ya sahip kadınların yüzdesi her dekatta erkeklerden daha fazlaydı ve fark 34 yaşından sonra istatistiki olarak anlamlı hale geliyordu. Yüksek TSH prevalansı 9. dekatta %15-20'lere ulaşyordu (1). Bizim çalışmamızda da, subklinik hipotiroidi grubunda kadınlar ağırlıktaydı (%81'e %19) ve bu grubun yaş ortalaması $34,5 \pm 11,9$ idi. Çalışmaya dahil edilmeyen HT, tip-2 DM, KAH, SVH, hiperkolesterolemi, periferik vasküler hastalıklar, renal yetersizlik gibi hastalıklar yaşla beraber artmaktadır. Subklinik hipotiroidi prevalansının yaşla beraber artmasına rağmen hasta grubunun görece genç oluşu hasta dışlama kriterleriyle ilişkili olabilir.

Subklinik hipotiroidi'li hastalarda arter elastikiyetinde dejenerasyonun birkaç sebebi vardır. Endotel kaynaklı relaksasyona yardımcı faktörlerde gelişen

bozulmaya bağlı endotel disfonksiyonu gelişmektedir (3-4). Ayrıca tiroid uyarıcı hormonunun doğrudan arter cidarı düz kası hücresine etkisi de arter elastikiyeti üzerine etkili olabilir (191). Bunun yanında subklinik hipotiroidili hastalarda hiperhomosisteinemi ve dislipidemi gibi standart ateroskleroz gelişimi risk faktörlerine daha sık rastlanmaktadır (5-6).

Büyük kesitsel bir çalışma olan ve 55 yaş üzeri 1149 kadın hastanın dahil edildiği Rotterdam çalışmasında subklinik hipotiroidinin ateroskleroz ve miyokard infarktüsü ile aralarındaki ilişki değerlendirilmiştir. Aterosklerozun aort kalsifikasyonu ile MI'ın ise elektrokardiyogramla ya da hikaye ile tanı konulduğu çalışmada, subklinik hipotiroidinin ateroskleroz ve MI gelişmesinde kuvvetli bir risk faktörü olduğuna ulaşılmıştır (7).

Subklinik hipotiroidi'de aterosklerozun bir sebebinin de inflamasyon olması ihtimal dahilindedir. Yapılan çalışmalarda subklinik hipotiroidide artmış inflamasyon saptanmıştır (192-193).

Arteriyel sertlik; hipertansiyon, ileri yaş, sigara kullanımı, diabetes mellitus, hiperkolesterolemi, ateroskleroz, renal yetersizlik gibi sebeplerle aortun elastikiyetinin ve kompliyansının azalarak hemodinamik fonksiyonlarında dejenerasyon ile sonuçlanan bir süreçtir.

Arteriyel sertleşme, yaşlanma sürecinin ve aterosklerozun bir özelliğidir ve normal aort uyumunda bir azalma gösterir. Aort, periferik dokulara yeterli kan beslemesinin iletilmesi için bir kanal görevi görürken, aralıklı ventriküler ejeksiyonlar tarafından üretilen kan basıncındaki ani salınımları azaltırken, gençlik sırasında, çoğu büyük arterler çok uyumlu ve elastiktir, ancak yaşlandıkça sertleşir (88). Aort duvarının mekaniksel gerilimini ve elastikiyetini aortik sertlik yansıtır.

Arteriyel stiffness kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi etkilemektedir (8). Arteriyel stiffness, total mortalitenin bir belirteci olmasının yanısıra; stroke, demans, kalp yetmezliği, renal hastalık ve MI gibi vasküler hastalıklar için de kritik önem taşımaktadır (9).

Bizim yaptığımız çalışmamızdaki amaç; subklinik hipotiroidi gibi toplumda sık görülen ancak çoğunluğunun semptom oluşturmadağı için tanı konulamadığı ve atlandığı bir hastalığın, arteriyel sertlik gibi yapılan birçok çalışmada

kardiyovasküler morbidite ve mortalite için risk faktörü olduğu kabul edilen bir süreçle ilişkisinin olup olmadığını iki farklı yöntemle non-invaziv olarak incelemektir.

Günümüzde arteriyel sertliği değerlendirmek için birçok non-invaziv teknik geliştirilmiştir. Bu tekniklerin ortak özelliği ucuz, kolay ulaşılabilir, kolay uygulanabilir ve kolay tekrarlanabilir oluşlarıdır. Bu özellikler bu yöntemleri daha da cezbedici hale getirmektedir.

Ekokardiyografik inceleme, aortun elastik parametrelerinin (aortik strain, aortik distensibilite ve beta indeksi) değerlendirilmesi açısından basit, non-invaziv ve tekrarlanabilme imkanı yüksek olan bir yöntemdir. Bu metodla aort elastikiyetini değerlendiren Kilic ve ark.'ları kontrol grubu ile subklinik hipotiroidi grubu arasında aort sertliği açısından anlamlı bir fark saptamamışlardır (194). Fakat 31 hastanın katılmış olduğu bu çalışmada sigara kullanımı ve dislipidemi gibi aort sertliğini yakından ilgilendiren faktörler çalışmaya dahil edilmiştir.

Ekokardiyografi ile Belen tarafından yapılan bir başka çalışmada HT, DM, sigara içimi, dislipidemi gibi klasik kardiyovasküler risk faktörlerinin devre dışında bırakıldığı 50 subklinik hipotiroidili hasta ve 50 kontrol grubu ile yaptığı çalışmada hasta grubunda belirgin bir şekilde aortik sertliğin arttığını ve aortik strain'in azaldığını tespit etmiştir (195).

Yurtdaş ve ark.'ları tarafından yapılan bi başka çalışmada ise yeni subklinik hipotiroidi tanısı almış 45 hasta ve 48 sağlıklı kontrolün olduğu çalışmada subklinik hipotiroidi de aortik elastik özelliklerin TDI yöntemi kullanılarak etkilenip etkilenmediğine bakılmış. Çıkan aortun sistlik ve diyastolik çaplarını M-mode transtorasik ekokardiyografi ile çıkan aortun üst duvar hızları ve mitral halka hızlarını TDI ile ölçülmüş ve subklinik hipotiroidi grubunda, bakılan aort elastik parametrelerden aortik distensibilitenin azalmış, aorik sertlik indeksinin (beta indeksi) ise artmış olduğunu saptamışlar (196).

Biz ise yaklaşık olarak aynı yaş gruplarında ve klasik kardiyovasküler risk faktörlerini elimine ettiğimiz 33 subklinik hipotiroidili hasta ve 34 sağlıklı kontrol grubu ile yaptığımız çalışmada ekokardiyografi aracılığıyla değerlendirdiğimiz aortun elastik parametrelerinden; aortik strain'in ve aortik distensibilitenin subklinik

hipotiroidi grubunda kontrol grubuna göre düşük ve istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptadık ($p<0,001$).

Damar cidarı uzunluğunca hareket eden arteriyel nabzın hızı olarak tanımlanan nabız dalga hızı (PWV), arteriyel sertlik değerlendirilmesi için sıklıkla kullanılan basit, girişimsel olmayan ve tekrarlanabilen bir ölçüm yöntemidir. Karotis-femoral PWV epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmış ve kardiyovasküler hadiseler için arteriyel sertliğin prediktif değeri olarak kabul görmüş altın standart ölçüm yöntemidir (197).

Klinik uygulamada PWV, arteriyel esneklik ve arteriyel uyum ile ters orantılı olduğundan, yüksek kardiyovasküler riskli hastaların tanımlanmasında önemli bir rol oynar.

Obuobie ve ark'ları tarafından yapılan bir çalışmada aşikar hipotiroidide tonometrik yolla ölçülen santral arteriyel sertlikte artış saptanmıştır. Hastaların tiroid hormon replasmanı tedavisi ile ötiroid hale gelmesi sonrasında yapılan ölçümde santral arteriyel sertlikte düşüşler gözlenmiştir (198).

Hamano ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada ise aşikar ve subklinik hipotiroidili hastalarda, tiroid hormon replasmanı tedavisinin arteriyel sertlik üzerine etkisine bakmışlardır. Bu çalışmada arteriyel sertlik PWV ile değerlendirilmiştir. Burada, gerek aşikar hipotiroidi gerekse subklinik hipotiroidili hastalarda artmış olan PWV'nin, tiroid hormon replasmanı tedavisi ile gerilediği gözlenmiştir (199).

Milasseau ve ark.'ları tarafından yaşlanmanın arteriyel sertlik üzerine etkisini incelemek adına yapmış oldukları bir çalışmada, PWV ile yaş arasında anlamlı pozitif bir korelasyon saptanmıştır (200).

Merkezi ya da periferik arterlerin PWV ölçümü arteriyel sertliğin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Bölgesel PWV'yi ölçmek için aplanasyon tonometreleri, mekanotransdüserler veya doppler problemleri kullanılabilir (129).

Bu cihazlar, karotis-brakiyal veya karotis-femoral gibi iki arteriyel bölge arasındaki nabız dalgasının geçiş süresini toplar. Ardından, iki konum arasındaki mesafe nabzın seyahat için kullandığı süreye bölünür. Doppler problemleri lokal PWV değerlendirmeleri için radyal, brakiyal veya karotid arterlerde kullanılabilir. Bu

tekniklerin bir eksikliği de zaman alıcı olmaları ve eğitimli operatörler gerektirmesidir. Bu nedenle, tekrarlanabilirlikleri sınırlıdır. Bu nedenle bu çalışmanın amaçlarından biri de PWV'yi değerlendirmek için osilometrik tekniğe dayanan yeni bir non-invaziv cihaz kullanmaktır. Ayrıca daha önceki birçok çalışma, tonometrik ve piezo-elektronik yöntemlerle karşılaştırıldığında osilometrik yöntem kullanılarak PWV ölçümünün klinik uygulamada daha güvenilir olduğunu bulmuştur (201).

Önceki çalışmalarda, PWV ölçümleri tonometrik yöntemler kullanılarak yapılmıştır. Ancak çalışmamızda osilometrik yöntem (Mobil-O-Graph arteriyograf sistemi) kullanıldı. Osilometrik PWV ölçümü, eğitimli operatör gerektirmez ve nispeten hızlı, basit, tekrarlanabilir ve ucuzdur. Bu nedenle, osilometrik teknik çok çekici bir seçenektir.

Biz de çalışmamızda arteriyel sertlik göstergesi olarak kabul edilen PWV ve Aix değerlerini osilometrik yöntemle ölçtük ve SKH'lı hastalarda diğer sağlıklı kontrol grubuna göre bu değerlerin yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğunu tespit ettik ($p<0,05$).

Yaptığımız çalışmada subklinik hipotiroidili hastalarda, sağlıklı kontrol grubuna göre gerek ekokardiyografi yöntemiyle gerekse de osilometrik PWV ölçümüyle arteriyel sertliğin artmış olduğunu saptadık.

Subklinik hipotiroidili hastalarda artmış arteriyel sertliğin yaş artışına mı yoksa tiroid fonksiyon bozukluğuna mı bağlı olduğunu tespit edilmesi önem taşımaktadır. Çünkü hem subklinik hipotiroidi prevalansının hem de arteriyel sertliğin yaşla beraber artmış olduğunu yapılan birçok çalışma ve meta analizden biliyoruz (1-88). Bu durum hasta popülasyonumuzda, arteriyel sertlik üzerinde yaşın etkisini en aza indirmiş olacağından kıymetli görünmektedir. Bizim çalışmamız, bu konudaki diğer çalışmaların birçoğundan hasta popülasyonunun daha genç olması nedeniyle farklılık göstermektedir (7-199). Yaş düzeyi çalışmamızdaki hasta grubunun yaş düzeyine benzer olan birkaç çalışmada da arteriyel sertlikte artış tespit edilmiş olması, bu artışta tiroid disfonksiyonunun etkili olabileceğini düşündürmektedir (71-171).

Epikardiyal yağ dokusu, miyokard ile visseral perikard arasında kalan bölgedir (164-165).

Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı metabolik sendrom ve kardiyovasküler risk faktörleri(hipertansiyon, diyabetes mellitus, obezite, yaş, sigara) ile ilişkili olup visseral yağlanmanın bir belirticidir (177-178).

Visseral yağlanma ölçütü olarak kullanılan bel çevresi ölçümlerinin düşük duyarlılığa ve güvenilirliğe sahip olduğu anlaşıldığı için, transtorasik ekokardiyografi ile kas ya da yağ dokusunun ölçüm alanı dışında tutulduğu epikardiyal yağ dokusunun ölçümü visseral yağ oranını doğru olarak belirlemede daha sensitif ve güvenilir bir yöntem olarak dikkat çekmektedir (182).

Artan visseral abdominal yağ dokusu kalınlığı (VAAT) ile ilişkili abdominal obezite, KVH için bağımsız bir risk faktörüdür. Yüksek seviyeli TSH ile artmış VAAT kalınlığı arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (202).

EFT kalınlığının obezite durumundan bağımsız olarak VAAT kalınlığının iyi bir göstergesi olduğu gösterilmiştir (203-204).

Yapılan çeşitli çalışmalarda subklinik hipotiroidide visseral yağlanmanın artmış olduğunun bildirilmesine rağmen visseral yağlanmanın bir göstergesi olan epikardiyal yağ doku kalınlığının bu hastalarda artmış olduğunu gösteren literatürde az sayıda çalışma mevcuttur (205-206).

Aşık ve ark.'larının yaptığı çalışmada 33 subklinik hipotiroidili hasta, 24 aşikar hipotiroidili ile 32 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış. Epikardiyal yağ doku kalınlığı subklinik hipotiroidili hastalarda kontrolore göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir (205).

Korkmaz ve ark.'ları TSH düzeyi sadece > 10 IU / ml olan subklinik hipotiroidili hastalarda EFT kalınlığının arttığını bildirmiş ve çalışmalarında tüm SKH popülasyonunda artmış EFT görülmemiştir (207).

Belen ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmada da SKH grubunda kontrol grubuna göre artmış EFT gözlenmiştir (208).

Biz de yapmış olduğumuz çalışmada SKH grubunda kontrol grubuna göre EFT'nin artmış ve istatistiksel açıdan anlamlı olduğunu saptadık ($p<0,05$).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttu. Çalışmamızın tek merkezde yapılması, SKH'nin yüksek insidansına rağmen çalışmaya kısıtlı sayıda hasta dahil

edilmesi gibi... Bunun en önemli sebebi sonuçları etkileyebilecek eş zamanlı hastalığı olan veya tedavi alan hastaların çalışma dışında bırakılmasıydı. Ancak bu durum, yaş ilerledikçe SKH olasılığının ve diğer risk faktörlerinin artması nedeniyle, relatif olarak genç bir hasta grubu oluşmasına neden olmuştur ve yine yaşla artış gösteren preklinik ateroskleroz olasılığını azaltmış olabilir böylece arteriyel sertliğin parametrelerini ve epikardiyal yağ dokusunu daha net şekilde incelememize olanak sağlamıştır. Ayrıca epikardiyal yağ dokusunu görüntülemeye altın standart yöntem MRG olmasına rağmen ekokardiyografi hem daha pratik hem daha ekonomik hem de yeterince güvenilirdir. Son olarak, çalışma popülasyonunda SKH süresi, hastalığın genel olarak asemptomatik doğası nedeniyle bilinmemektedir ve çalışmamızda farklı enflamasyon belirteçlerinin (lipoprotein-a, CRP...) ve antitiroit antikorların (Anti-TPO, Anti-TG...) ölçülememesi bir diğer kısıtlılık olarak göze çarpmaktadır.

6. SONUÇ

Çalışmaya yeni tanı almış 33 SKH'lı hasta ile 34 sağlıklı kontrol grubu alınmıştır. Çalışmaya alınan subklinik hipotiroidili hastalarda aortun elastik parametrelerini etkileyebileceği düşünülen HT, hiperkolesterolemi, DM, KAH, SVH ve renal yetersizlik durumları ekarte edilerek olgularımız seçilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmamızdaki amaç; subklinik hipotiroidi gibi toplumda sık görülen ancak çoğunluğunun semptom oluşturmadığı için tanı konulamadığı ve atlandığı bir hastalığın, arteriyel sertlik gibi yapılan birçok çalışmada kardiyovasküler morbidite ve mortalite için risk faktörü olduğu kabul edilen bir süreçle ilişkisinin olup olmadığını ekokardiyografi ve Mobil-O-Graph arteriyograf cihazı ile non-invaziv olarak incelemektir.

Sonuç olarak gerek M-mode Ekokardiyografide ölçülen aortun sistolik, diyastolik çapları ve nabız basıncıyla hesaplanan aortun elastik parametreleri olarak tanımlanan aortik distensibilite ve aortik strain düzeyleri, gerekse de Mobil-O-Graph arteriyograf cihazı ile ölçülen PWV ve Aix değerleri subklinik hipotiroidi grubunda kontrol grubuna göre arteriyel sertliğin artmış olduğunu gösterdi. Ayrıca SKH grubunda kontrol grubuna göre, 2D Transtorasik Ekokardiyografi ile bakılan ve visseral yağ dokusu göstergesi olarak kabul edilen epikardiyal yağ dokusu kalınlığında artış izlendi.

Subklinik hipotiroidi varlığı, aterosklerozun ve bundan dolayı artmış KV riskin belirteci olan arter elastikiyeti dejenerasyonu ile ilişkilidir. Bu etkinin hem KV risk faktörleri aracılığıyla hem de onlardan bağımsız bir biçimde olabileceği tespit edilmiştir. Girişimsel olmayan metodlar ile ölçülen aortun elastisite parametreleri hastalığın erken aşamasında KV riski öngörmede ve önlemede yararlı olabilir ancak; KV korunma maksadıyla, hangi hastaların SKH açısından tetkik edilmesi ve de hangi hastaların tedavi görmesi konusunda daha fazla çalışma yürütülmesi mantıklı gözükmektedir. Yaptığımız çalışmanın literatüre katkıda bulunabileceği ve ileride yapılacak diğer çalışmalara ışık tutabileceği düşünülmekle beraber subklinik hipotiroidi ile arteriyel sertlik arasındaki ilişkinin daha net olarak açıklığa kavuşturulması için hasta sayısının daha fazla olduğu daha kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160:526-534.
2. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; 7:481.
3. Lekakis J, Papamichael C, Alevizaki M, Piperinos G, Marafelia P, Mantzos J, et al. Flow-mediated, endotheliumdependent vasodilation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and high-normal serum thyrotropin (TSH) values. *Thyroid* 1997;7:411-4.
4. Ramsey MW, Goodfellow J, Jones CJ, Luddington LA, Lewis MJ, Henderson AH. Endothelial control of arterial distensibility is impaired in chronic heart failure. *Circulation* 1995;92:3212-9
5. Giannattasio C, Mangoni AA, Failla M, Carugo S, Stella ML, Stefanoni P, et al. Impaired radial artery compliance in normotensive subjects with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1996;124:249-60.
6. Hussein WI, Green R, Jacobsen DW, Faiman C. Normalization of hyperhomocysteinemia with L-thyroxine in hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1999;131:348-5
7. 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. *Ann Intern Med* 2000; 132:270.
8. Arnett DK, Evans GW, Riley WA. Arterial stiffness a new cardiovascular risk factor. *Am J Epidemiol.* 1994;140(8):669-682
9. Kostis J, Lawrence-Nelson J, Ranjan R, Wilson A, Kostis W, Lacy C. Association of increased pulse pressure with the development of heart failure in SHEP. Systolic Hypertension in the Elderly (SHEP) Cooperative Research Group. *Am J Hypertens* 2001;14(8):798-803
10. Gray H. *Anatomy of the Human Body*. 20th ed. Philadelphia: Lea Febiger; 1918. 2000 New York: Bartleby; 2000.
11. Collins P. Embryology and development. In: Williams PL, Bannister LH, Berry MM, et al., editors. *Gray's Anatomy*. 38th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999. p. 176.

12. Kay DJ, Goldsmith A. Embryology of the thyroid and parathyroids. e-Medicine Specialities, Otolaryngology and Facial Plastic Surgery, Embryology. 2010. emedicine.medscape.com.
13. Larsen ID, Davies TF, Schlumberger MJ. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: Henry M. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. Williams Textbook of Endocrinology. 11th ed. Philadelphia: Saunders; 2008. Chapter 10, p. 299-301.
14. Rohen JW, Yokochi C, Lütjen-Drecoll E. «nsan Anatomisi Fotoğrafları» Disseksiyon Atlası (Çev. Akkın SM). İstanbul: Deomed; 2009. p. 175
15. <http://www.turkcerrahi.com/makaleler/tiroid/tiroid-anatomisi-fizyolojisi-hormonlari/>
16. Cooper DS, Greenspan FS, Ladenson PW. The Thyroid Gland. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. 2007: 209-80
17. Bianco AC, Larsen PR. Intracellular pathways of iodothyronine metabolism. In: The Thyroid: Fundamental and Clinical Text, Braverman LE, Utiger RD (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2005. p.109.
18. Benvenga S. Thyroid hormone transport proteins and the physiology of hormone binding. In: The Thyroid: Fundamental and Clinical Text, 9th, Braverman LE, Utiger RD (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2005. p.97.
19. PubMed TI Thyroid hormone-binding proteins in plasma facilitate uniform distribution of thyroxine within tissues: a perfused rat liver study. AU Mendel CM, Weisiger RA, Jones AL, Cavalieri RR SO Endocrinology. 1987;120(5):1742.
20. Parry C. Palpitation of the heart in connection with enlargement of the thyroid. Dis Heart 1825;2:111-65.
21. Osman F, Gammage MD, Franklyn JA. Thyroid disease and its treatment: Short-term and long-term cardiovascular consequences. Curr Opin Pharmacol 2001;1:626-31.
22. Toft AD, Boon NA. Thyroid disease and the heart. Heart 2000;84:455-60.
23. Brent GA. The molecular basis of thyroid hormone action. N Engl J Med 1994;331:847-53.

24. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001;344:501-9.
25. Tiroidhastalıkları Tanı ve tedavisi kılavuzu 2017
©Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
26. Bembien DA, Hamm RM, Morgan L, et al. Thyroid disease in the elderly. Part 2. Predictability of subclinical hypothyroidism. *J Fam Pract* 1994; 38:583.
27. Bell RJ, Rivera-Woll L, Davison SL, et al. Well-being, health-related quality of life and cardiovascular disease risk profile in women with subclinical thyroid disease - a community-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66:548.
28. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, et al. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 34:77.
29. Kanaya AM, Harris F, Volpato S, et al. Association between thyroid dysfunction and total cholesterol level in an older biracial population: the health, aging and body composition study. *Arch Intern Med* 2002; 162:773.
30. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:489.
31. Szabolcs I, Podoba J, Feldkamp J, et al. Comparative screening for thyroid disorders in old age in areas of iodine deficiency, long-term iodine prophylaxis and abundant iodine intake. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47:87.
32. Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical Hypothyroidism: A Review. *JAMA* 2019; 322:153.
33. Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, et al. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 2004; 292:2591.
34. Simonsick EM, Newman AB, Ferrucci L, et al. Subclinical hypothyroidism and functional mobility in older adults. *Arch Intern Med* 2009; 169:2011.
35. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:4575.

36. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 2017; 27:315.
37. Chu JW, Crapo LM. 2001 Clinical perspective: The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. *J Clin Endocrinol Metab* 86 10: 4591–4599.
38. Després N, Grant AM. Antibody interference in thyroid assays: a potential for clinical misinformation. *Clin Chem* 1998; 44:440.
39. Rix M, Laurberg P, Porzig C, Kristensen SR. Elevated thyroid-stimulating hormone level in a euthyroid neonate caused by macro thyrotropin-IgG complex. *Acta Paediatr* 2011; 100:e135.
40. Sakai H, Fukuda G, Suzuki N, et al. Falsely elevated thyroid-stimulating hormone (TSH) level due to macro-TSH. *Endocr J* 2009; 56:435.
41. Gurnell M, Halsall DJ, Chatterjee VK. What should be done when thyroid function tests do not make sense? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 74:673.
42. Chikunguwo S, Brethauer S, Nirujogi V, et al. Influence of obesity and surgical weight loss on thyroid hormone levels. *Surg Obes Relat Dis* 2007; 3:631.
43. Moulin de Moraes CM, Mancini MC, de Melo ME, et al. Prevalence of subclinical hypothyroidism in a morbidly obese population and improvement after weight loss induced by Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2005; 15:1287.
44. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid* 2012; 22:1200.
45. Huber G, Staub JJ, Meier C, et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3221.
46. Kabadi UM. 'Subclinical hypothyroidism'. Natural course of the syndrome during a prolonged follow-up study. *Arch Intern Med* 1993; 153:957.
47. Rosenthal MJ, Hunt WC, Garry PJ, Goodwin JS. Thyroid failure in the elderly. Microsomal antibodies as discriminant for therapy. *JAMA* 1987; 258:209.

48. Díez JJ, Iglesias P. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4890.
49. Meyerovitch J, Rotman-Pikielny P, Sherf M, et al. Serum thyrotropin measurements in the community: five-year follow-up in a large network of primary care physicians. *Arch Intern Med* 2007; 167:1533.
50. Díez JJ, Iglesias P, Burman KD. Spontaneous normalization of thyrotropin concentrations in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4124.
51. Moon S, Kong SH, Choi HS, et al. Relation of Subclinical Hypothyroidism is Associated With Cardiovascular Events and All-Cause Mortality in Adults With High Cardiovascular Risk. *Am J Cardiol* 2018; 122:571.
52. Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. *Arch Intern Med* 2005; 165:2460.
53. Hyland KA, Arnold AM, Lee JS, Cappola AR. Persistent subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk in the elderly: the cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:533.
54. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 2010; 304:1365.
55. Collet TH, Bauer DC, Cappola AR, et al. Thyroid antibody status, subclinical hypothyroidism, and the risk of coronary heart disease: an individual participant data analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:3353.
56. Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, Breuer S, Dimmeler S, Zeiher AM. Elevated CRP levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102: 1000-6.
57. Gencer B, Collet TH, Virgini V, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circulation* 2012; 126:1040.
58. Sato Y, Yoshihisa A, Kimishima Y, et al. Subclinical Hypothyroidism Is Associated With Adverse Prognosis in Heart Failure Patients. *Can J Cardiol* 2018; 34:80.

59. Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2064.
60. Iqbal A, Schirmer H, Lunde P, et al. Thyroid stimulating hormone and left ventricular function. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3504.
61. Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S, et al. Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3365.
62. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, et al. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2005; 165:2467.
63. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA* 2006; 295:1033.
64. Douglas S Ross, MD David S Cooper, MD, Jean E Mulder, MD. Subclinical hypothyroidism in nonpregnant adults. Uptodate. Jul 15, 2019
65. Ruge JB, Bougatsos C, Chou R. Screening and treatment of thyroid dysfunction: an evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2015; 162:35.
66. Feller M, Snel M, Moutzouri E, et al. Association of Thyroid Hormone Therapy With Quality of Life and Thyroid-Related Symptoms in Patients With Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2018; 320:1349.
67. Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, et al. Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med* 2017.
68. Cooper DS, Halpern R, Wood LC, et al. L-Thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1984; 101:18.
69. Meier C, Staub JJ, Roth CB, et al. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4860.

70. Romaldini JH, Biancalana MM, Figueiredo DI, et al. Effect of L-thyroxine administration on antithyroid antibody levels, lipid profile, and thyroid volume in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 1996; 6:183.
71. Monzani F, Caraccio N, Kozàkowà 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.
72. Owen PJ, Rajiv C, Vinereanu D, et al. Subclinical hypothyroidism, arterial stiffness, and myocardial reserve. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2126.
73. Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2064.
74. Razvi S, Weaver JU, Butler TJ, Pearce SH. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. *Arch Intern Med* 2012; 172:811.
75. Andersen MN, Olsen AS, Madsen JC, et al. Long-Term Outcome in Levothyroxine Treated Patients With Subclinical Hypothyroidism and Concomitant Heart Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:4170.
76. Pollock MA, Sturrock A, Marshall K, et al. Thyroxine treatment in patients with symptoms of hypothyroidism but thyroid function tests within the reference range: randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ* 2001; 323:891.
77. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2013; 2:215.
78. McDermott MT, Ridgway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4585.
79. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, et al. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:581.
80. McDermott MT. In the clinic. Hypothyroidism. *Ann Intern Med* 2009; 151:ITC61.

81. Brawerman AC, Thompson RW, Sanchez LA. Aortic Diseases. Braunwald. 2015: 1309-10.
82. Y Joseph Woo, MD, Christina L Greene, MD, Catherine M Otto, MD, James Hoekstra, MD, John F Eidt, MD, Joseph L Mills, Sr, MD, Kathryn A Collins, MD, PhD, FACS. Clinical manifestations and diagnosis of thoracic aortic aneurysm. Uptodate. May 02, 2019.
83. João L.CavalcanteMD*§João A.C.LimaMD, MBA†AlbanRedheuilMD, PhD‡Mouaz H.Al-MallahMD, MSc* Aortic Stiffness: Current Understanding and Future Directions. JACC Volume 57, Issue 14, 5 April 2011, Pages 1511-1522
84. Mulvany M.J A reduced elastic modulus of vascular wall components in hypertension ? Hypertension, 1992, 20: 7-9.
85. Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, and Hennekens CH. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. JAMA 281:634–639; 1999
86. Laurent, S. and P. Boutouyrie, Arterial stiffness: a new surrogate end point for cardiovascular disease? Journal of nephrology, 2007. 20 Suppl 12: p. S45-50.
87. Lee RT, Kamm RD. Vascular mechanisms for the cardiologists. J Am Coll Cardiol 1994;23:1289-95.
88. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. Circulation. 2003;107(22):2864–2869.
89. Johnson CP, Baugh R, Wilson CA, Burns J. Age related changes in the tunica media of the vertebral artery: implications for the assessment of vessels injured by trauma. J Clin Pathol. 2001; 54: 139–145.
90. Susan JZ, Vojtech M David A. Kass. Mechanisms, Pathophysiology and Therapy of Arterial Stiffness. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2005; 25;932-43.
91. Xu C, Zarins CK, Pannaraj PS, Bassiouny HS, Glagov S. Hypercholesterolemia superimposed by experimental hypertension induces differential distribution of collagen and elastin. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000; 20: 2566–2572.

92. Benetos A, Laurent S, Hoeks AP, Boutouyrie PH, Safar ME. Arterial alterations with aging and high blood pressure. A noninvasive study of carotid and femoral arteries. *Arterioscler Thromb*. 1993; *13*: 90–97.
93. Gillessen T, Gillessen F, Sieberth H, Hanrath P, Heintz B. Age-related changes in the elastic properties of the aortic tree in normotensive patients: investigation by intravascular ultrasound. *Eur J Med Res*. 1995; *1*: 144–148.
94. Nichols WW, O'Rourke M. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 4th ed. London, UK: Edward Arnold; 1998.
95. Izzo JL Jr. Arterial stiffness and the systolic hypertension syndrome. *Curr Opin Cardiol*. 2004;19(4):341–352.
96. Pichler G., Martinez F., Vicente A. et al., Pulse Pressure Amplification and Its Determinants, *Blood Pressure*, 2016; 25(1); 21-27
97. Salvi P., *Pulse Waves: How Vascular Hemodynamics Affects Blood Pressure*, Springer Publishing, Second Edition, 2017
98. Avolio AP, van Bortel LM, Boutouyrie P, et al. Role of pulse pressure amplification in arterial hypertension: experts' opinion and review of the data. *Hypertension*. 2009;54(2):375–383.
99. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(13):1318–1327.
100. Hope SA, Hughes AD. Drug effects on the mechanical properties of large arteries in humans. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2007;34(7):688–693.
101. Tsamis A, Krawiec JT, Vorp DA. Elastin and collagen fibre microstructure of the human aorta in ageing and disease: a review. *Journal of the Royal Society Interface*. 2013;10 (83) 20121004.
102. Hamilton PK, Lockhart CJ, Quinn CE, McVeigh GE. Arterial stiffness: clinical relevance, measurement and treatment. *Clinical Science*. 2007;113(3-4):157–170.

103. Mitchell GF. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. *Journal of Applied Physiology*. 2008;105(5):1652–1660.
104. Breithaupt-Grögler K. , Belz G.G. Epidemiology of the arterial stiffness. *Pathologie Biologie*. 1999, 47:604-613.
105. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2004;43:1239-45.
106. Learoyd BM, Taylor MG. Alterations with age in the viscoelastic properties of human arterial walls. *Circ Res* 1966;18:278-92.
107. Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, et al. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation* 1993;88:1456-62.
108. Rajkumar C, Kingwell BA, Cameron JD, et al. Hormonal therapy increases arterial compliance in postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:3506.
109. Gudbrandsson T. , Julius S. , Krause L. Et al. Correlates of the estimated arterial compliance in the population of Tecumseh, Michigan. *Blood Pressure*, 1992, 1: 27-34.
110. London G, Guerin AP. , Pannier B. Influence of sex on arterial hemodynamics and blood pressure. Role of body height. *Hypertension*. 1995, 26, 514-519.
111. Pitsavos C, Stefanadis C, Toutouzas P. Aortic structure and function in arterial hypertension. IN: Boudoulas H. , Toutouzas P.K. , Wooley C.F . *Functional abnormalities of the aorta*. pp.333-352, Futura Publishing Company, Armon, 1996.
112. Hamazaki T, Urakaze M, Sawazaki S, et al. Comparison of pulse wave velocity of the aorta between inhabitants of fishing and farming villages in Japan. *Atherosclerosis*, 1988, 73: 157-160
113. Stefanadis C, Tsiamis E, Vlachopoulos C, et al. Unfavorable effect of smoking on the elastic properties of the human aorta. *Circulation* 1997;95:31-8.
114. Stefanadis C, Vlachopoulos C, Tsiamis E, et al. Unfavorable effects of passive smoking on aortic function in men. *Ann Intern Med* 1998;128:426-34.

115. Dudenbostel T., MD, Glasser SP., MD, Effects of Antihypertensive Drugs on Arterial Stiffness, *Cardiology In Review*, 2012; 20(5); 259-263
116. Wu CF, Liu PY, Wu TJ, Hung Y, Yang SP, Lin GM. Therapeutic modification of arterial stiffness: An update and comprehensive review. *World J Cardiol* 2015;7:742–53.
117. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236-41.
118. O' Rourke M. Arterial stiffness, systolic blood pressure, and logical treatment of arterial hypertension. *Hypertension*, 1990, 15: 339-347
119. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, et al. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet* 2001;358:1400-4.
120. Nickenig G, Röling J, Strehlow K, Schnabel P, Böhm M. Insulin induces upregulation of vascular AT1 receptor gene expression by posttranscriptional mechanisms. *Circulation* 1998;98:2453-60.
121. Jesmin S, Sakuma I, Hattori Y, Kitabatake A. Role of angiotensin II in altered expression of molecules responsible for coronary matrix remodeling in insulinresistant diabetic rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:2021-6.
122. London GM, Marchais SJ, Safar ME, Genest AF, et al. Aortic and large artery compliance in end- stage renal failure. *Kidney Int.* 1990, 37: 137-142.
123. Blacher J, Guerin A, Pannier B, et al. Arterial remodelling and its impact on mortality in uremic patients. 3. International Workshop Structure and Function of Large Arteries, Versailles 1998, abstract.
124. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002;39:10-5.
125. Lim HE, Park CG, Shin SH, Ahn JC, Seo HS, Oh DJ. Aortic pulse wave velocity as an independent marker of coronary artery disease. *Blood Press* 2004;13:36975.
126. Tomochika Y, Okuda F, Tahaka N, et al. Improvement of atherosclerosis and stiffness of the thoracic descending aorta with cholesterol-lowering therapies

- in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1996; 16:955-962.
127. Nichols WW, McDonald DA. Wave-velocity in the proximal aorta. *Medical & Biological Engineering*, 1972; 10:327-35.
 128. O'Rourke MF. *Arterial Function in Health and Disease*. Edinburgh: Churchill 1982.
 129. Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension* 2005; 45:592-6.
 130. Lacombe F, Dart A, Dewar E, Jennings G, Cameron J, Laufer E. Arterial elastic properties in man: a comparison of echo-Doppler indices of aortic stiffness. *Eur Heart J* 1992;13(8):1040-5.
 131. Mackenzie IS, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *QJM* 2002;95:67-74.
 132. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1996; 26:485-90.
 133. Lehman ED, Parker JR, Hopkins GD, Taylor MG, Gosling RG. Validation and reproducibility of pressure corrected aortic distensibility measurement using pulse wave velocity Doppler ultrasound. *J Biomed Eng* 1993; 15:221-8.
 134. Stefanidis C, Stratos C, Boudoulas H, Kourouklis C, Toutouzas P. Distensibility of the ascending aorta: comparison of invasive and non-invasive techniques in healthy men and in men with coronary artery disease. *Eur Heart J* 1990; 11:990-6.
 135. Kelly R, Hayward C, Avolio A, O'Rourke M: Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation* 1989;80:1652-1659.
 136. Asmar R: Pulse wave velocity, principles and measurement In: Asmar R, editor. *Arterial stiffness and pulse wave velocity, clinical applications*. France: Elsevier, 1999:25-55
 137. Syeda B, Wolf MG, Denk S, Pichler P. Arterial compliance: A diagnostic marker for atherosclerotic plaque burden? *AJH*. 2003; 16: 356-62.

138. Imura R, Yamamoto K, Kanamori K, Mikami T, Yasuda H: Non invasive ultrasonic measurement of the elastic properties of the human abdominal aorta. *Cardiovasc Res* 1986;20:208-14
139. Nichols WW, O'Rourke M. *Mc Donald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles*, ed 4. London, Arnold, 1998; 54-401.
140. A. Zambanini, S.L. Cunningham, K.H. Parker, A.W. Khir, S.A. McG Thom, A.D. Hughes Wave-energy patterns in carotid, brachial, and radial arteries: a noninvasive approach using wave-intensity analysis *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 289 (2005), pp. H270-H276
141. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*. 1999;99(18):2434-9.
142. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2003;34(5):1203-6.
143. Wang X, Keith JC Jr, Struthers AD, Feuerstein GZ. Assessment of arterial stiffness, a translational medicine biomarker system for evaluation of vascular risk. *Cardiovasc Ther* 2008; 26: 214-23.
144. Sakuragi S, Abhayaratna WP. Arterial stiffness: methods of measurement, physiologic determinants and prediction of cardiovascular outcomes. *Int J Cardiol* 2010; 138: 112-8.
145. Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ et al. Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens*. 2002;15(5):445-52
146. Chen C-H, Nevo E, Fetics B. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure: validation of generalized transfer function. *Circulation* 1997; 95:1827-36
147. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2004;43(6):1239-45.

148. Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension* 2001; 38:932-37.
149. Wilkinson IB, Franklin SS, Hall IR. Pressure amplification explains why pulse pressure is unrelated to risk in young subjects *Hypertension* 2001;38:1461-66.
150. Chirinos JA, Zambrano JP, Chakko S, et al. Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. *Hypertension* 2005;45:980-5.
151. Marchais SJ, Guerin AP, Pannier BM, Levy BI, Safar ME, London GM. Wave reflections and cardiac hypertrophy in chronic uremia. Influence of body size. *Hypertension*. 1993;22(6):876-83.
152. Weber T, Auer J, O'Rourke M F, Kvas E, Lassnig E, Lamm G, et al. Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *European heart journal*. 2005;26(24):2657-63.
153. London GM, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension*. 2001;38(3):434-8.
154. Wilkinson IB, Mohamad NH, Tyrrell S. Heart rate dependency of pulse pressure amplification and artery stiffness. *Am J Hypertens* 2002; 15:24–30
155. Wilkinson IB, MacCallum H, Hupperetz PC. Changes in the derived central pressure waveform and pulse pressure in response to angiotensin II and noradrenaline in man. *J Physiol* 2001; 530:54150.
156. Bramwell JC, Hill AV. Velocity of transmission of the pulse-wave and elasticity of the arteries. *Lancet* 1922;i:891–2.
157. Van Popele NM, Bos WJ, de Beer NA, et al. Arterial stiffness as underlying mechanism of disagreement between an oscillometric blood pressure monitor and a sphygmomanometer. *Hypertension* 2000;36:484–8.
158. Pauca AL, Wallenhaupt ST, Kon ND, Tucker WY. Does radial artery pressure accurately reflect aortic pressure? *Chest* 1992;102:1193–8.

159. Jochen Steppan, Viachaslau Barodka, Dan E. Berkowitz et al., Vascular Stiffness and Increased Pulse Pressure in the Aging Cardiovascular System, *Cardiology Research and Practice*, Volume 2011, Article ID 263585, 8 pages
160. Laurent S, C.J.r., Central Aortic Blood Pressure 2008, France.
161. Dolan E., Thijs L., Li Y. et al., Ambulatory Arterial Stiffness Index as a Predictor of Cardiovascular Mortality in the Dublin Outcome Study, *Hypertension*, 2006 Mar;47(3); 365-370.
162. Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin A, Marchais SJ, Guyonvarc'h PM, London GM. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002; 39:735-38.
163. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M. CAFE Investigators; Anglo- Scandinavian Cardiac Outcomes Trial D Investigators; CAFE Steering Committee Writing Committee. Differential impact of blood pressure lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113:1213-25.
164. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005; 2:536-43.
165. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. *Am Heart J* 2007; 153(6): 907-17.
166. Silver M and Silver M. Examination of the heart and of cardiovascular specimens in surgical pathology. In *Cardiovascular Pathology*, (Ed Schoen F). Philadelphia: Churchill Livingstone 2001; 1–29
167. Taguchi R, Takasu J, Itani Y, Yamamoto R, Yokoyama K, Watanabe S et. al: Pericardial fat accumulation in men as a risk factor for coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2001; 157:203-209.
168. J.A. Wisneski, E.W. Gertz and R.A. Nease et al., Myocardial metabolism of free fatty acids, *J Clin Invest* 1987; 79; 359–36
169. J.M. Marchington, C.A. Mattacks and C.M. Pond, Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium; structure, foetal development and biochemical properties, *Comp Biochem Physiol* 1989; 94B; 225–232

170. Marchington JM, Pond CM. Site specific properties of pericardial and epicardial adipose tissue: the effects of insulin and high-fat feeding on lipogenesis and the incorporation of fatty acids in vivo. *Int J Obesity* 1990; 14:1013-22.
171. Taddei S, Carraccio N, Virdis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, Savletti A, Ferrannini E, Monzani F. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3731-37.
172. Baker AR, Silva NF, Quinn DW, et al. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular diseases. *Cardiovasc Diabetol* 2006 ;13:1 therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Aug; 88(8): 3731-7.
173. Samuels MH. Subclinical thyroid disease in the elderly. *Thyroid* 1998; 8: 803-13.
174. Mazokopakis EE, Karefilakis CM, Tsartsalis AN, Milkas AN, Starakis IK. Exemestane- Induced Subclinical Hypothyroidism: A Case Report. *Clinical Drug Investigation* 2008; 28(10): 669-71
175. Demers LM and Spencer CA. Laboratory Medicine Practice Guidelines: Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease. *Thyroid* 2003; 13(1): 57-67.
176. Hoffmann CJ and Brown TT. Thyroid Function Abnormalities in HIV-Infected Patients. *Clinical Infectious Disease* 2007; 45: 488-94
177. Pallavi R, Shanker MN, Mathu MT, Bashir A. Valproat-Induced Subclinical Hypothyroidism. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008; 20: 1-2. 51.
178. Zulewski H, Muller B, Exer P, Miserez AR, Staub JJ. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 771-6
179. Kong WM, Sheikh MH, Lumb PJ, Naoumova RP, Freedman DB, Crook M, Dore CJ, Finer N. A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism. *Am J Med* 2002; 112: 348-54. 53.

180. Jorde R, Waterloo K, Storhaug H, Nyrnes A, Sundsfjord J, Jenssen TG. Neuropsychological Function and Symptoms in Subjects with Subclinical Hypothyroidism and the Effect of Thyroxine Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 145-53
181. Wei M et al. Waist circumference as the best predictor of noninsulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) compared to body mass index, waist/hip ratio and other anthropometric measurements in Mexican Americans—a 7-year prospective study. *Obes Res* 1997; 5: 16–23
182. Iacobellis G et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction *Obes Res* 2003; 11: 304–10
183. Skuple PT, Harder C, Kraft I, et al. Production and release of macrophage migration inhibitory factor from human adipocytes. *Endocrinology* 2005; 146: 1006- 11
184. Stratos C, Stefanadis C, Kallikazaros I, Boudoulas H, Toutouzas P. Ascending Aorta distensibility abnormalities in hypertensive patients and response to nifedipine administration. *Am J Med* 1992; 93:505-12
185. Iacobellis G, Willens HJ et al. Echocardiographic epicardial Fat: A review of Research and Clinical Applications. *Journal of the Am Society of Echocardiography* 2009, volume 22 number 12
186. Wassertheurer S, Kropf J, Weber T, et al. A new oscillometric method for pulse wave analysis: comparison with a common tonometric method. *J Hum Hypertens* 2010;24:498-504
187. Papaioannou TG, Argyris A, Protogerou AD, et al. Noninvasive 24 hour ambulatory monitoring of aortic wave reflection and arterial stiffness by a novel oscillometric device: the first feasibility and reproducibility study. *Int J Cardiol* 2013;169:57–61.
188. Hametner B, Wassertheurer S, Kropf J, et al. Oscillometric estimation of aortic pulse wave velocity: comparison with intra-aortic catheter measurements. *Blood Press Monit* 2013;18:173-6.
189. Karpetas A, Sarafidis PA, Georgianos PI, et al. Ambulatory recording of wave reflections and arterial stiffness during intra- and interdialytic periods in patients treated with dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:630-8.

190. Helfand M; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2004 ;140:128-141.
191. Sellitti DF, Dennison D, Akamizu T, Doi SQ, Kohn LD, Koshiyama H. Thyrotropin regulation of cyclic adenosine monophosphate production in human coronary artery smooth muscle cells. *Thyroid* 2000;10:219–25.
192. Kvetny J, Heldgaard PE, 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 (Oxf)* 2004;61:232–8.
193. Christ-Crain M, Meier C, Guglielmetti M, Huber PR, Riesen W, Staub JJ, et al. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis* 2003;166:379–86.
194. Kilic ID, Tanriverdi H, Fenkci S, Akin F, Uslu S, Kaftan A. Noninvasive indicators of atherosclerosis in subclinical hypothyroidism. *Indian J Endocrinol Metab* 2013;17:271–5.
195. Belen E. Evaluation of arterial elastic parameters in patients with subclinical hypothyroidism. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2015;43(8):678-683.
196. Yurttas M, Gen R, Ozcan T, Aydın MK. Assessment of the elasticity properties of the ascending aorta in patients with subclinical hypothyroidism by tissue Doppler imaging. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013;57(2):132-8.
197. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al; European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27:2588-605.
198. Obuobie K, Smith J, Evans LM, John R, Davies JS, Lazarus JH. Increased central arterial stiffness in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4662-66.
199. Hamano K, Inoue M. Increased risk for atherosclerosis Estimated by Pulse Wave Velocity in Hypothyroidism and its Reversal with Appropriate Thyroxine Treatment. *Endocrine Journal* 2005; 52: 95-101.

200. Millasseau SC, Kelly RP, Ritter JM, Chowienczyk PJ. Determination of age related increases in large artery stiffness by digital pulse contour analysis. *Clinical Science* 2002; 103: 371-77.
201. Baulmann J, Schillings U, Rickert S, et al. New oscillometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic methods. *J Hypertens* 2008;26: 523–8.
202. Westerink J, van der Graaf Y, Faber DR, Visseren FL. The relation between thyroid-stimulating hormone and measures of adiposity in patients with manifest vascular disease. *Eur J Clin Invest.* 2011;41(2):159-166.
203. Unubol M, Eryilmaz U, Guney E, Akgullu C, Kurt Omurlu I. Epicardial adipose tissue in patients with subclinical hypothyroidism. *Minerva Endocrinol.* 2014;39(2):135140.
204. Iacobellis G, Ribaudo MC, Assael F, Vecci E, Tiberti C, Zappaterreno A, Di Mario U, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(11):5163-5168.
205. Asik M, Sahin S, Ozkul F, Anaforoglu I, Ayhan S, Karagol S, Gunes F, Algun E. Evaluation of epicardial fat tissue thickness in patients with Hashimoto thyroiditis. *Clinical Endocrinology* 2013; 79: 571–6.
206. Balta S, Demirkol S, Kucuk U, Arslan Z, Unlu M, Yesil FG. Epicardial Adipose Tissue Should Be Evaluated with Other Inflammatory Markers in Patients with Subclinical Hypothyroidism. *Med Princ Pract* 2013; 22: 603–4.
207. Korkmaz, L., Sahin, S., Akyuz, A.R., et al. (2013) Epicardial adipose tissue increased in patients with newly diagnosed subclinical hypothyroidism. *Medical Principles and Practice*, 22, 42
208. Erdal Belen, MD,¹ Aleks Değirmencioğlu, MD,² Ertuğrul Zencirci, MD,³ Fatih Fahri Tipi, MD,¹ Özgür Altun, MD,¹ Gültekin Karakuş, MD,³ Ayşen Helvacı, MD,¹ Aycan Esen Zencirci, MD,⁴ and Ezgi Kalaycıoğlu, MD⁵ The Association between Subclinical Hypothyroidism and Epicardial Adipose Tissue Thickness. *Korean Circ J.* 2015 May; 45(3): 210–215.