

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİLİ HASTALARDA
ATEROSKLEROZUN NONİNVAZİF ERKEN
BELİRTİLERİ

UZMANLIK TEZİ
DR. İSMAİL DOĞU KILIÇ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. HALİL TANRIVERDİ
DENİZLİ-2010

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİLİ HASTALARDA
ATEROSKLEROZUN NONİNVAZİF ERKEN
BELİRTİLERİ

UZMANLIK TEZİ
DR. İSMAİL DOĞU KILIÇ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. HALİL TANRIVERDİ
DENİZLİ-2010

Doç.Dr.Halil TANRIVERDİ danışmanlığında Dr. İsmail Doğu KILIÇ tarafından yapılan "Subklinik Hipotiroidili Hastalarda Aterosklerozun Noninvazif Erken Belirtileri" başlıklı çalışma jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof.Dr. Asuman KAFTAN

ÜYE Prof.Dr.Mustafa KILIÇ

ÜYE Doç.Dr. Halil TANRIVERDİ

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

13...04/2010

Prof.Dr.Zeynep AYDIN

Doktor

T.C.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANI

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi yaptığım süre boyunca bilgi ve deneyimlerimden yararlandığım, tez danışmanım, değerli hocam Sayın Doç.Dr.Halil TANRIVERDİ'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Kardiyoloji ihtisası süresince bilgi ve tecrübelerimden faydalandığım değerli hocalarım, Prof.Dr.Asuman KAFTAN, Prof.Dr. Ender SEMİZ, Doç. Dr. Harun EVRENGÜL ve Doç.Dr. Dursun DURSUNOğLU' na ve tez projemin yürütülmesindeki katkılarından dolayı Doç.Dr.Semin FENKÇİ'ye teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca kendileri ile çalışmaktan mutluluk duyduğum ve tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen başta Dr. Ömer TÜRKER ve Dr.Şükriye USLU olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her zaman ufkumu açan, sadece kardiyoloji alanında değil hekimlik sanatından da çok şey öğreten ve daha öğreneceğim çok şeyin olduğu hocam, babam Prof. Dr. Mustafa KILIÇ'a ve tüm yaşantım boyunca her konuda desteklerini daima yanımda hissettiğim canım annem Nevin KILIÇ'a ve kardeşim Dr. Derya KILIÇ'a sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ	
Tanım.....	2
Epidemiyoloji.....	2
Etyoloji.....	2
Semptom ve Bulgular.....	3
Aşık Hipotiroidiye Progresyon.....	3
Subklinik Hipotiroidinin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri....	4
ATEROSKLEROZ	6
Tanım ve Aterosklerotik Plak Gelişimi	6
Ateroskleroz ve Endotel Disfonksiyonu.....	9
Aterosklerozun Preklinik Belirteçleri	11
Karotis İntima Media Kalınlığı	11
Akıma Bağlı Dilatasyon.....	13
Aortik Sertlik ve Distensibilite	14
GEREÇ VE YÖNTEM	15
OLGU SEÇİMİ	15
EKOKARDİYOĞRAFİK DEĞERLENDİRME	15
ULTRASONOGRAFİK DEĞERLENDİRMELER	16
İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	17
BULGULAR	18
TARTIŞMA	23
SONUÇ	35
ÖZET	36
YABANCI DİL ÖZETİ	37
KAYNAKLAR	38

TABLolar ÇİZELGESİ

	Sayfa No
Tablo -1 Hipotiroidinin Semptom ve Bulguları	3
Tablo -2 Çalışmaya dahil edilen olguların temel karakteristik özellikleri ve tiroid hormon seviyeleri.....	18
Tablo -3 Grupların M-mod ve 2 boyutlu ekokardiyografi sonuçları.....	19
Tablo -4 Hasta ve kontrol gruplarının aralıklı doppler ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması.....	19
Tablo -5 Doku Doppler parametrelerinin karşılaştırılması	20
Tablo -6 Hasta ve kontrol gruplarında brakial arterin ultrasonografik ölçümlerinin karşılaştırılması.....	20
Tablo -7 Karotis intima-media kalınlıklarının karşılaştırılması	21
Tablo -8 Aortik elastik parametrelerin karşılaştırılması	21

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

	Sayfa No
Şekil-1 Mononükleer fagositlerin aterosklerotik plak oluşumunda yeri..	7
Şekil-2 Lenfositlerin aterosklerotik plak oluşumuna etkileri.....	8
Şekil-3 Koroner aterosklerotik plağın gelişimi ve klinik sonuçları	8
Şekil-4 Endotel hücrelerinin metabolik fonksiyonları ve sentezlediği maddeler.....	10

KISALTMALAR ÇİZELGESİ

ABD	Akıma Bağlı Dilatasyon
AoS	Aortik Sistolik Çap
AoD	Aortik Diyastolik Çap
AP4B	Apikal 4 Boşluk
DKB	Diyastolik Kan Basıncı
DZ	Deselerasyon Zamanı
EKG	Elektrokardiyografi
ET	Endotelin
IMK	İntima media kalınlığı
IVRZ	İzovolumetrik relaksasyon zamanı
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KIMK	Karotis İntima Media Kalınlığı
LA	Sol Atriyum
L-NMMA	N-monometil L-arjinin
NBD	Nitrata Bağlı Dilatasyon
NO	Nitrik Oksit
PP	Nabız Basıncı
SKB	Sistolik Kan Basıncı
SKH	Sublinik Hipotiroidi
TSH	Tiroid Stimüle Edici Hormon
TPO	Tiroid Peroksidaz
VEGF	Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü

GİRİŞ

Subklinik hipotiroidi (SKH), normal tiroid hormonları varlığında tirotropin düzeylerinin artmış olduğu bir durumu ifade eder. Subklinik hipotiroidi sık karşılaşılan bir durumudur ve prevalansı genel toplumda çeşitli çalışmalarda %1-10 arasında değişir ancak ileri yaş kadınlarda bu oran % 20' ye çıkabilmektedir (1, 2).

Tiroid hormonlarının önemli etki yerlerinden birisi de kardiyovasküler sistemdir. Aşırı hipotiroidi ve hipertiroidin kardiyovasküler hastalıklarla ve aşırı hipotiroidinin dislipidemi ve aterosklerozla ilişkisi daha iyi bilinirken SKH'nin kardiyovasküler sonuçları ve ateroskleroz üzerine etkileri çelişkilidir (2).

Aterosklerotik hastalıklar klinik bulgu verdiklerinde çoğunlukla ileri evrededirler. Bu nedenle, arter duvarında değişikliklerin klinik bulgular gözükmeden önce başlamasına dayanılarak aterosklerozun henüz prelinik aşamada saptanması için çeşitli metotlar geliştirilmiştir. Aterosklerozda, nitrik oksit bağımlı vazodilatasyonun kaybolması ve muhtemelen artmış endotelin aktivitesi ile karakterize endotel disfonksiyonu gözlenir (3). Endotel disfonksiyonunun aterosklerozun patofizyolojisinde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Akıma bağlı dilatasyon endotel fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılan noninvazif bir metottur. Arteriyal yatakta intima-media kalınlığının artması ve arteriyal duvar elastisitesinin azalması da, endotel disfonksiyonu gibi aterosklerozun erken evrelerinde görülen değişikliklerdendir (4, 5). Bu değişikliklerin kardiyovasküler sonuçlarıyla ilişkisi çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır.

Bu çalışmada, subklinik hipotiroidinin aterosklerozla ilişkisinin yukarıda bahsedilen metotlar kullanılarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ

Tanım

Tirotropin (tiroid stimüle edici hormon [TSH]) seviyelerinin yüksek ve serbest tiroksin (FT4) seviyelerinin normal olması subklinik hipotiroidi (SKH) olarak adlandırılır (3). Ancak tanı için TSH'yı yükselten diğer nedenler dışlanmalıdır. Bu nedenler; kararlı seviyeye ulaşılmamış levotiroksin tedavisi, hospitalize hastalarda ciddi hastalıkların iyileşme dönemindeki yükselişler, destrüktif tiroiditin iyileşme dönemi, tedavi edilmemiş primer adrenal yetersizlik, rekombinan TSH enjeksiyonlarının kullanımıdır (4). Subklinik hipertiroidi gibi, SKH de tiroid disfonksiyonunun erken evrelerini temsil eder ve birçok hasta tiroid disfonksiyonunun az sayıda semptom ve bulgularını gösterdiği için, esas olarak laboratuvar değerlerine bağlı bir tanıdır (5).

Epidemiyoloji

Yirmibeş binin üzerinde kişinin dahil edildiği Colorado Tiroid Prevalans Çalışması'nda SKH prevalansı %9.0 bulunmakla beraber, bu değer çeşitli çalışmalarda % 1-10 arasında değişir(1,2). Whickam Survey (9)'de 6 mIU/l 'nın üzerindeki TSH değerleri kadınlarda (%7.5) erkeklere (%2.8) göre yaklaşık 3 kat daha fazla gözlenmiştir. Ancak en yüksek yaş ve cinsiyet spesifik oranlar 60 yaşın üzerindeki kadınlarda görülür ve bu popülasyonda bazı çalışmalarda % 20'ye varan oranlar gösterilmiştir (2).

Etyoloji

SKH ile aşikar hipotiroidi nedenleri benzerdir. Hastaların birçoğunda, yüksek tiroid otoantikoları ile birlikte kronik otoimmün tiroidit mevcuttur. İngiltere'de yapılan bir çalışmada, SKH'lı kadınların % 67'sinde, erkeklerin ise %40'ında tiroid otoantikoları saptanmıştır (10). Bir diğer önemli neden Graves hastalığının

tedavisidir ki ABD ‘de vakaların %40 ‘a varan oranlarda bu tedaviye bağı olabileceği belirtilmiştir (11). Diğer nedenler; iyot eksikliği, boyun bölgesine radyoterapi uygulanması, ilaç kullanımı (amiodaron, lityum gibi) olarak sayılabilir.

Semptom ve Bulgular

Hipotiroidinin semptom ve bulguları tablo 1’de verilmiştir. Hastalığın erken evresinden itibaren bu semptom ve bulgulara, SKH’da da rastlanabilir (12). Bir çalışmada, SKH’lı 33 hasta, 20 ötiroid hasta ile karşılaştırılmış, kuru cilt, soğuk intoleransı ve çabuk yorulma şikayetlerinin TSH’sı yüksek olan hastalarda daha sık olduğunu ve bu şikayetlerin tiroid hormon tedavisiyle düzeldiği gösterilmiştir (13). SKH’nın klinik manifestasyonları olduğu başka çalışmalar tarafından da desteklenmektedir (14).

Aşık Hipotiroidiye Progresyon

SKH’nın aşık hipotiroidiye ilerleme olasılığı yüksektir. Bu progresyon, tiroid peroksidaz (TPO) antikoları negatif olanlarda senelik % 2.6, pozitif olanlarda senelik %4.3 oranındadır (15). Yaşlı hastalarda bu oran % 20’ye yaklaşmaktadır (12). Fakat bazı hastalar, progresyon göstermezler; aksine tiroid fonksiyonları normalize olabilir. TSH seviyeleri 10 mIU/L’nin üzerinde olan hastalarda progresyon olasılığı daha yüksekken, 6 mIU/L ‘nin altında olan hastalarda daha düşüktür (15).

Tablo-1 : Hipotiroidinin Semptom ve Bulguları

Hipotiroidinin Semptom ve Bulguları
Kuru cilt
Kaba saç
Soğuk intoleransı
Konstipasyon
Kilo alımı
Kas krampları
Ödem (gözkapakları, yüz ve bacaklarda)
Kaba ses
İşitme kaybı
Monoraji
Yorgunluk, güçsüzlük
Reflekslerde yavaşlama
Bradikardi

Subklinik Hipotiroidinin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Tiroid hormonlarının majör hedeflerinden biri de kardiyovasküler sistemdir. Tiroid hormon eksikliğinin kardiyovasküler etkilerinin araştırılması SKH'nın klinik öneminin anlaşılmasına yardımcı olmuştur (16).

Kardiyovasküler hemodinamik değişiklikler genel olarak hormon eksikliğinin derecesine bağlı olmakla beraber en sık rastlanan bozukluklar; sistemik vasküler rezistansta artış, diyastolik disfonksiyon ve azalmış kardiyak önyüktür (16-18). Bu değişiklikler L- tiroksin replasmanı ile düzelmektedir. Ancak SKH'nın sol ventrikül yapısı ve fonksiyonu üzerine, özellikle de istirahat sistolik fonksiyonları etkileri tartışmalıdır. İstirahat diyastolik fonksiyonlarını ve egzersiz sistolik fonksiyonlarını olumsuz etkilediği ise genel olarak kabul görmüştür (16). Çelişkili sonuçlar, hasta seçim kriterlerinin yeterince özenli olmaması ve TSH seviyelerinin geniş bir yelpazede değişiklik göstermesiyle ilişkili olabilir. SKH'da, sistemik vasküler rezistansta artış ve kardiyak önyükte düşme gözlenebilir ve bu değişiklikler de L- tiroksin tedavisi ile geri dönmektedir (16, 18). Aşırı hipotiroidinin aksine bazal kalp hızı etkilenmemektedir (19, 20).

Subklinik hipotiroidi ile serum lipit değerleri arasındaki ilişki birçok çalışmada araştırılmıştır. Birçok kesitsel çalışmada, SKH farklı derecelerde total kolesterol ve LDL kolesterol değerleri ile, yüksek okside LDL kolesterol değerleriyle ilişkili bulunmuştur (21- 23). Beklendiği üzere bu değişiklikler serum TSH değeri 10 mIU/lt'nin üzerinde olanlarda daha belirgindir (15, 25). Subklinik hipotiroidi ile serum lipit değerleri arasındaki ilişki toplum-bazlı çalışmalarda da değerlendirilmiştir. Whickham Survey'de SKH hiperlipidemi ile ilişkili bulunmamıştır (26). NHANES III çalışmasında, ortalama kolesterol değerleri ötiroidlere göre daha yüksek bulunmakla beraber bu değerler yaş, ırk, cinsiyet ve lipit düşürücü ajan kullanımına göre düzeltildikten sonra bu fark ortadan kalkmıştır (27). 70 ve 79 yaşları arasındaki 2799 hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada, 5.5 mIU/lt 'nin üzerindeki TSH değerlerinin, kolesterol seviyelerinde 9 mg/dL (0.23 mmol/L) 'lık bir artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (28). Bindels ve arkadaşlarının

yaptığı bir çalışmada ise TSH seviyelerindeki her 1 mIU/lt 'lik artış kadınlarda 3.5 mg/dl (0.09 mmol/lt), erkeklerde ise 6.2 mg/dl (0.16 mmol/lt) artışla ilişkilendirilmiştir (29).

Geleneksel olmayan, fibrinojen, faktör 7, lipoprotein(a), CRP gibi lipit dışı risk faktörleri aterosklerozla ilişkili olabilir. Ancak SKH ile bu faktörlerin ilişkisi tutarlı değildir. Bazı çalışmalarda, ötiroid kişilere göre CRP düzeylerinde artış gösterilmiştir (30, 31). Homosistein düzeyleri aşikar hipotiroidili hastalarda, önemli bir kardiyovasküler risk faktörüyken, SKH'de artış gözlenmemiştir (30, 32, 33). Benzer şekilde, birçok çalışmada SKH'da lipoprotein (a) düzeylerinin artmadığı gösterilmiştir (34- 36).

Tiroid hastalarında, kardiyovasküler riski artırabilecek koagülasyon bozuklukları da olduğu gösterilmiştir (37). Faktör 7 aktivitesi ve faktör 7 aktivitesi: faktör 7 antijen oranı SKH'lı kadınlarda belirgin olarak artmıştır ki bu da SKH'da hiperkoagülabilitate varlığını düşündürmektedir (38). Yine Cantürk ve arkadaşları plazminojen aktivatör inhibitör antijenini, fibrinojen, faktör 7 seviyelerinin arttığını ve antitrombin III seviyelerinin azaldığını göstermiştir (39). Bir başka çalışmada ise global fibrinolitik kapasitenin azaldığı gözlenmiştir (40). Bütün bu sonuçlar, SKH'da kardiyovasküler hastalık gelişiminde potansiyel role sahip koagülasyon parametrelerindeki değişiklikleri göstermektedir ancak bu sonuçların klinik anlamı için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Toplum bazlı 2 çalışma SKH ile ateroskleroz ilişkisi konusundaki belirsizlikleri artırmıştır. 20 yıllık Whickam kohort takibini içeren ilkinde, SKH'lı kişilerde tüm nedenlere bağlı ya da kardiyovasküler ölümlerin ötiroid kişilerden farklı olmadığını göstermiştir (41). İkinci çalışma ise, SKH'lı orta yaşlı, Hollandalı kadınlarda aort kalsifikasyonu veya miyokard infarktüsü hikayesinin yaklaşık 2 kat fazla olduğunu gösteren kesitsel bir kohort çalışmasıdır (42). Bu çalışmada sonuçlar, vücut-kitle endeksi, sistolik ve diyastolik kan basıncı, sigara içiciliği, total ve HDL kolesterol seviyelerine göre düzeltildiğinde bile farklılığın devam ettiği gösterilmiştir. Razvi ve arkadaşlarının yayınladığı ve 15 çalışmanın incelendiği bir

metaanalizde ise relatif olarak genç bir populasyonda kardiyovasküler mortalite prevalans ve insidansında artış gösterilmiştir (43).

ATEROSKLEROZ

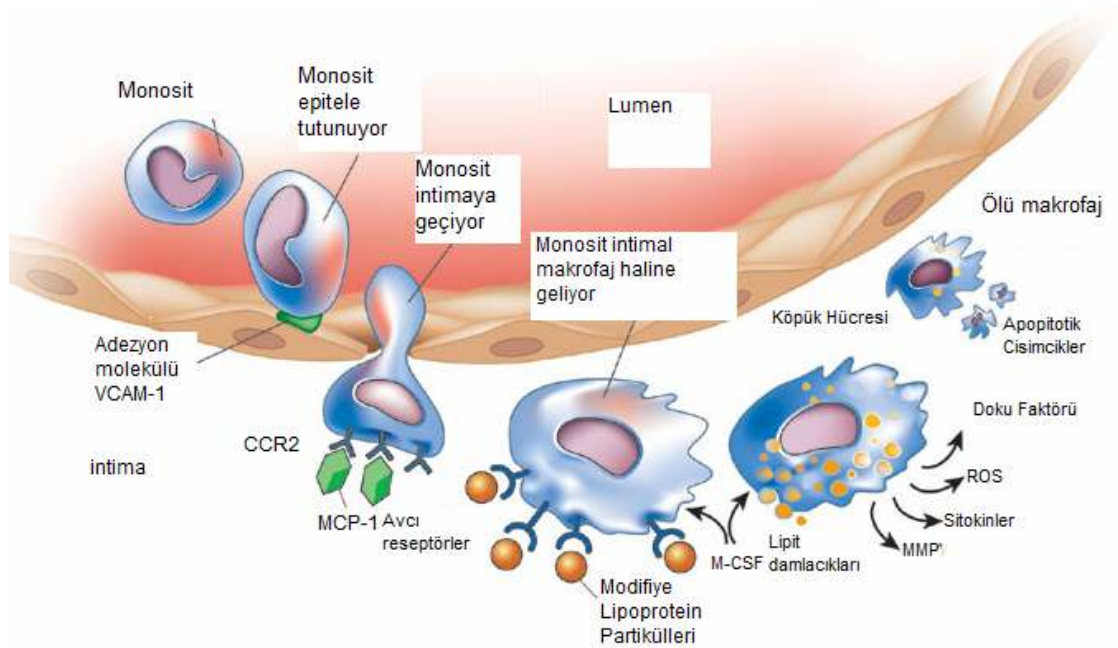
Tanım ve Aterosklerotik Plak Gelişimi

Ateroskleroz, lipidler, fibroblastlar, makrofajlar, düz kas hücreleri ve hücre dışı maddeleri değişik oranlarda içeren intimal plaklara bağlı olarak meydana gelen, ilerleyici arteryel darlık ve tıkanmalara, arterlerin esneklik ve antitrombotik özelliklerinin bozulmasına yol açan bir hastalıktır (44). Bu hastalık arteryel duvarın; endotelial hücreler, düz kas hücreleri, inflamatuvar hücreler ve plateletler aracılığıyla yanıt vermesine yol açan genetik ve çevresel faktörlerinin etkileşiminin bir sonucudur (45). Ateroskleroz ve komplikasyonlarının, gelişmiş ülkelerdeki en sık mortalite ve morbidite nedeni olduğu bilinmektedir. Ateroskleroz esas olarak elastik arterlerin intima tabakasını etkilemektedir. Tam olarak ortaya konamayan nedenlerle bazı arteryel yataklar diğerlerine göre daha hassastır. Koroner, karotid, serebral, renal arterler ile aort; hastalıktan en çok etkilenen damarlardır. İlginç olarak, bypass cerrahisinde sıklıkla kullanılan internal mamarian arter hemen her zaman korunmuştur (46).

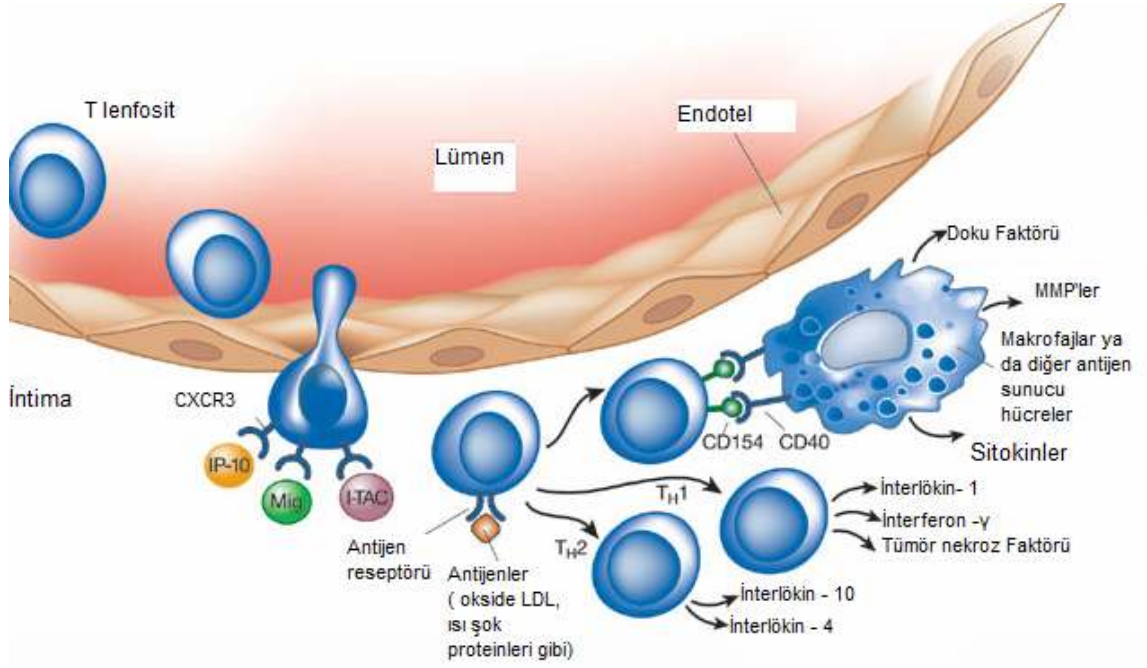
Aterosklerozun gelişimi komplike bir olaydır ancak primer olay, arter duvarında çeşitli nedenlerle olan tekrarlayıcı hasarın oluşmasıdır. Bu nedenler, türbülant akımdan oluşan fiziki stresi (dallanma noktalarında özellikle de hipertansif bireylerde olduğu gibi), inflamatuvar stresi, spesifik bazı enfeksiyonları, dolaşımdaki çeşitli kimyasal anormallikleri (diyabet ve hiperlipidemi) içerir. Enfeksiyonlar, bakteriyel (*Chlamydia pneumoniae* ya da *Helicobacter pylori*) veya viral (sitomegalovirüs ya da diğerleri) olabilir (47).

Lezyonlar arter duvarının hasarlandığı yerde çeşitli beyaz kan hücrelerinin (monositler ve T lenfositler) tutunmasını uyaran sinyaller oluşturmasıyla başlar (48,

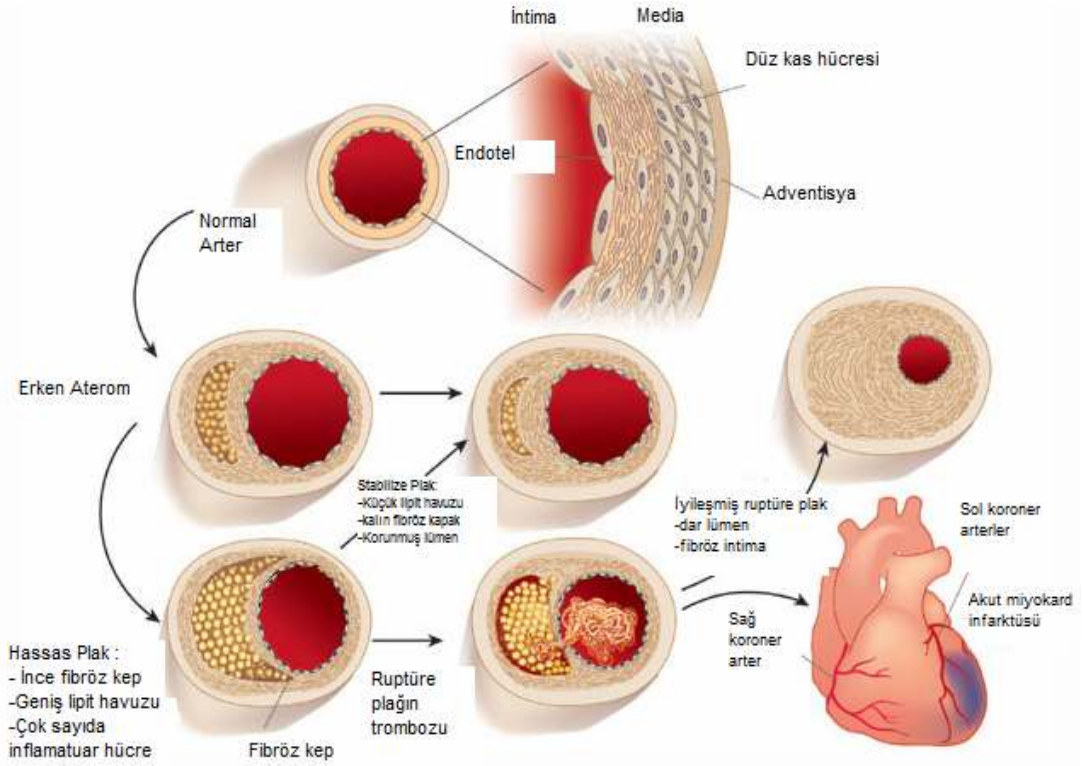
şekil 1 ve 2). Bu lezyonlar yıllar içerisinde birçok aşamadan geçerler. Histolojik olarak en erken lezyon, lipid-laden makrofaj köpüksü hücrelerinin ve ilişkili T lenfositlerin subendotelyal tabakaya akümüle olduğu kolesterol ve diğer yağlı maddeleri topladıkları yağlı çizgilenmedir . Yağlı çizgilenmeler semptomaya ya da stenoza yol açmazlar. Postmortem çalışmalar, aortada 1. , koroner dolaşımda 2. ve serebral damarlarda 3. dekatta yağlı çizgilenmelerin belirdiğini göstermiştir (49). Zamanla bu lezyonlar ilerler ve plakların selüler debris, kolesterol, inflamatuvar hücreleri de içeren çekirdek kısmı nekroze olur. Nekroze çekirdek lümeninden, ekstraselüler kollajen matriks içerisinde yerleşmiş vasküler düz kas hücrelerini de içeren fibröz kılıfla ayrılır. İlerlemiş plaklar, kalsifikasyon, ülserasyon, yeni damar oluşumu, fissür, hematom oluşumu ve erozyon gibi nedenlerle giderek daha komplike hale gelirler (50, 51). Bu plaklar, stenoz ya da iskemi oluşturarak semptomatik hale gelebilirler (şekil 3).



Şekil -1 : Mononükleer fagositlerin aterosklerotik plak oluşumunda yeri. Endotel hücrelerin inflamatuvar aktivasyonu ile ve de birçok kemoatraktan maddenin etkisiyle monositler subintimal tabakaya geçerek köpük hücrelerini oluştururlar. (Libby P. Nature 2002;420:868–74.’den izin alınarak.)



Şekil - 2 : Lenfositlerin aterosklerotik plak oluşumuna etkileri. Monositlerde olduğu gibi birçok adezyon molekülü ve kemoatraktan maddenin lezyonun gelişiminde yeri olduğu görülüyor. (Libby P. Nature 2002;420:868–74.’den izin alınarak)



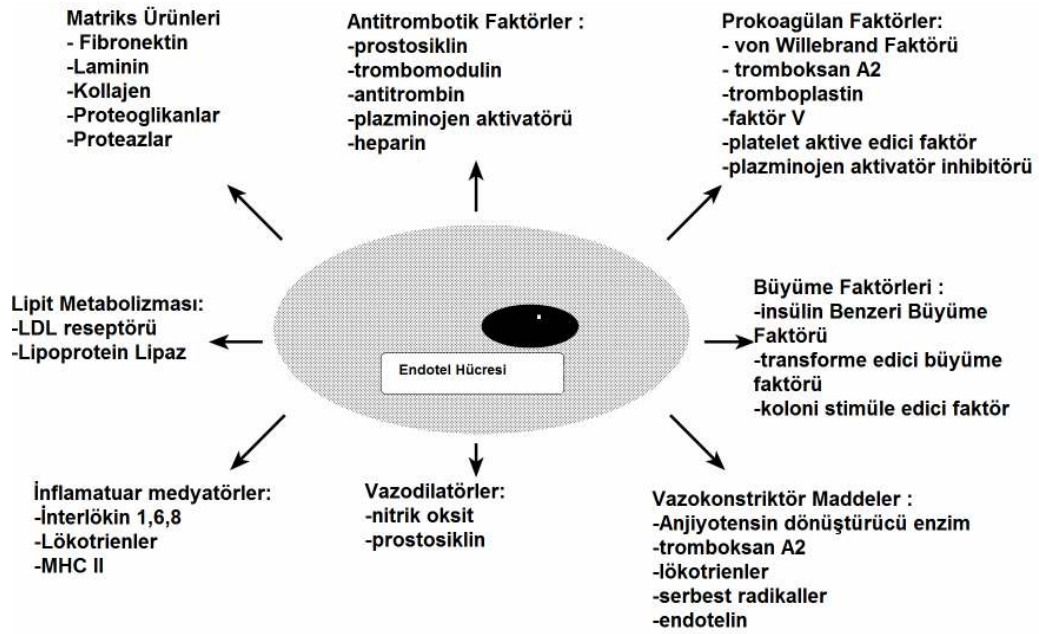
Şekil-3 : Koroner aterosklerotik plağın gelişimi ve klinik sonuçları Libby P. Nature 2002;420:868–74.’den izin alınarak.

Ateroskleroz için klasik risk faktörleri; yaş, aile hikayesi,erkek cinsiyet, sigara içiciliği, hipertansiyon, dislipidemi ve diyabetes mellitustur (52). Ancak majör ve bağımsız risk faktörlerinin yanısıra bazı diğer etkenler ve yeni tanımlanan risk faktörleri de kişinin riskini etkiler. Bu etkenler arasında obezite, fizik aktivite azlığı, aterojenik diyet, sublinik aterosklerotik hastalık, lipoprotein (a) yüksekliği, hiperhomosisteinemi, protrombotik ve proinflamatuvar risk faktörleri sayılabilir. Henüz bu faktörler risk kategorisini belirlemede kullanılmamaktadır. Ancak bireysel tedavi yaklaşımında bu faktörlerin de bulunması, hekime daha yoğun bir tedavi yapması için yol gösterici olabilir (53).

Ateroskleroz ve Endotel Disfonksiyonu

Endotelyum, vücuttaki en büyük organ sistemidir ve damarların iç yüzeyini döşeyen tek tabakalı özelleşmiş hücrelerden oluşur. Her ne kadar önceleri, pasif vasküler bir bariyer olarak düşünülse de, günümüzde vasküler homeostazdaki kritik yeri anlaşılmıştır. Endotelyumun, mekanik ve hormonal uyarıları algılama ve vasküler tonusu ayarlamının yanı sıra antirombotik ve antiinflamatuvar etkileri de olan birçok maddeyi salgılama yetisi vardır (54, şekil 4). Nitrik oksit (NO) ve endotelin (ET), bu maddelerden önemli iki tanesidir. NO, L-arjinin katabolizması ile elde edilen labil bir moleküldür ve vazodilatasyon başta olmak üzere platelet agregasyonunun, düz kas hücre proliferasyonunun, monosit adezyonunun, adezyon moleküllerinin ekspresyonunun ve ET-1 üretiminin inhibisyonu gibi etkileri vardır. ET-1 ise potent bir vazokonstriktördür, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi büyüme faktörleri ile sinerjistik etkilidir ve mitojenik etkilere sahiptir (55, 56). Endotelin, ayrıca glikoprotein, trombospondin, fibronektin sentez ve salgılanmasını uyarmanın yanı sıra nötrofil ve platelet adezyonunu da artırır (57).

Sağlıklı bir endotelyumun özelliklerinden biri, vazodilatör ve vazokonstriktör ajanlar salgılayarak damar tonusunu ayarlayabilmesidir. Damarlar normalde endotelial NO nedeniyle vazodilatasyon halindedirler. Endotel disfonksiyonunda ise uygunsuz vazokonstriksiyon vardır. Buna göre, endotel disfonksiyonu vazokonstriktörlerin artmış biyoyararlanımı varlığında vazodilatasyonun azalması olarak tanımlanabilir (58).



Şekil-4 : Endotel hücresinin metabolik fonksiyonları ve sentezlediği maddeler (Galley HF, Webster NR. Br J Anaesth. 2004 Jul;93:105-113. 'den izin alınarak)

Ateroskleroz gibi hastalık hallerinde, NO bağımlı vazodilatasyonun kaybolması ve muhtemelen artmış ET aktivitesi ile karakterize endotel disfonksiyonu gözlenir. Endotel disfonksiyonunun aterosklerozun patofizyolojisinde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Monositlerin adezyonunda ve subendotelyuma migrasyonunda da, endotelyumun aktif bir rolü vardır. Endotel düşük dansiteli lipoproteini (LDL) oksidasyonunda da etkilidir (3, 59). Okside LDL monositler için kemotaktiktir, monositlerin endotele adezyonunu artırır ve arteriyal intimada toplanan makrofajların motilitesini inhibe eder (59). Aktive monositler tümör nekrozis faktör ve interlökin 1 salgılayarak endotelyal hücreleri ve düz kas hücrelerindeki büyüme faktörlerini artırır. Okside LDL, endotelin ve E-selektin üretimini de uyarır (3).

Lipidler (özellikle LDL) ve oksidan stres; nitrik oksit bioyararlanımını azaltarak ve proinflamatuar sinyal yollarını aktive ederek endotel fonksiyonunun bozulmasında önemli rol oynar (3). Türbülan akımdan kaynaklanan aşındırıcı stres (shear stress) gibi endotel üzerindeki biyomekanik kuvvetler de vazomotor disfonksiyona ve proaterojenik genlerin uyarılması ile inflamasyona neden olabilir (60).

Aterosklerozun Preklinik Belirteçleri

Aterosklerotik hastalıklar klinik bulgu verdiklerinde çoğunlukla ileri evrededirler. Koroner arter hastalığı (KAH) nedeniyle ani ölen erkeklerin % 50 'sinde, kadınların ise %64 'ünde, bu hastalığa ilişkin daha önceye ait herhangi bir semptom yoktur (61). Ancak, arter duvarında değişiklikler klinik bulgular gözükmeden önce başlar ve bu bulgular aterosklerozun preklinik aşamada tanınmasına yardımcı olur. Aortik sertlik, karotis intima-media kalınlığı ölçümü ve brakial arterin akıma bağlı dilatasyonunun değerlendirilmesi bu amaçla kullanılabilen non-invazif tetkiklerden bazılarıdır.

Karotis İntima Media Kalınlığı

Aterosklerozun erken subklinik evrede neden olduğu önemli değişikliklerden biri tüm arteriyel yataktaki intima- media kalınlığının (IMK) artışıdır (4). IMK B mod ultrasonografi ile ölçülebilir ve karotis arterleri yüzeysel yerleşimleri, görüntülenmelerinin kolay olması, büyüklükleri ve hareketsiz olmaları nedeniyle bu amaçla en sık kullanılan damarlardır. Karotis IMK (KIMK), yaşla artış gösterir ve erkeklerde kadınlardan daha fazladır. National Institute for Longevity Sciences- Longitudinal Study of Aging çalışmasında (62) KIMK her iki cinsiyette de yaşla artmıştır ($p < 0.01$). Ortalama KIMK erkeklerde 0.61 ± 0.15 mm (ortalama \pm standart sapma) , kadınlarda 0.58 ± 0.14 olarak bulunmuştur ve her iki cinsiyet arasında anlamlı farklılık vardır. EAS çalışmasında da yaşla beraber KIMK arttığı ve ortalama ölçümlerin erkeklerde daha yüksek olduğu bulunmuştur (63).

Karotis IMK anjiyografik olarak kanıtlanmış KAH için son derece yüksek pozitif prediktif değere sahiptir ve yine intravasküler ultrason ile tanımlanmış KAH için de iyi bir göstergedir (64, 65). Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) çalışması ,45- 65 yaş arasındaki geniş bir popülasyonda yaş , cinsiyet, diyabet, kolesterol, hipertansiyon ve sigara içiciliği gibi risk faktörleri düzeltildikten sonra bile KIMK 'nın miyokard enfarktüsü insidansı ile ilişkili olduğunu göstermiştir(66). ortalama takip süresi 6.2 yıllık olan bir başka çalışmada,kardiyovasküler hastalık

hikayesi olmayan 65 yaşının üzerindeki bireylerde, inme ve miyokard enfarktüsü insidansının KIMK ile arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada da, geleneksel risk faktörleri düzeltildikten sonra da bu ilişki devam etmiştir (67). Aminbakhsh ve Mancini'nin yaptığı bir derlemede, KIMK'da yıllık 0.034 mm ya da daha fazla artış varsa, kardiyovasküler riskin önemli derecede arttığı bildirilmiştir (68). Aynı yazarlar, KIMK'nın 0.822 mm 'den büyük olduğu durumlarda ilk miyokard enfarktüsü riskinin, 0.75 mm'den büyük olduğu durumlarda ise inme riskinin önemli derecede arttığını hesaplamışlardır. Lorenz ve arkadaşlarının yaptığı ve 8 klinik çalışmayı değerlendiren metaanalizde de KIMK 'ın kardiyovasküler olaylar için önemli bir prediktör olduğu sonucuna varılmıştır. Metaanalizde (64), KIMK 'daki 1 mm'lik farkın , inme riskini %13 'ten %18'e , MI riskini ise % 10 'dan %15 'e çıkardığı gözlenmiştir.

Koroner anatomiye değerlendiren diğer metotlarla karşılaştırıldığında , KIMK 'nın çeşitli avantajları vardır. Birincisi, KIMK hastaya zarar vermeden tekrarlanabilen bir testtir (69). İnvazif olmadığı için damar diseksiyonu, oklüzyonu ya da spazmı gibi komplikasyonları yoktur. Yine bu testte hasta radyasyona maruz bırakılmaz. İkincisi, test, lümeni değil aterosklerotik hastalığın olduğu esas yeri yani arter duvarını gözleme fırsatı verir (70). Üçüncüsü, kolay ulaşılabilir ve nispeten ucuzdur. Son olarak, koroner arter kalsifikasyon skoru gibi metotların aksine plak kalsifikasyonundan etkilenmez.

KIMK ölçümünün en önemli limitasyonu, standart protokollerinin olmamasıdır. Bir diğeri ise, gözlenen arterin koroner arterler olmaması , karotis arterleri olmasıdır. Bots ve arkadaşlarının 1999 ve 2005 yılları arasındaki KIMK ve KAH ilişkisini araştıran 33 çalışmayı dahil ettikleri derlemede, KAH ve KIMK arasında orta derecede bir ilişki bulunmuştur (71). Sonuç olarak, KIMK ve kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişki belirgin şekilde ortaya konmuştur. KIMK ölçümü, klinisyene yüksek riskli ve subklinik aterosklerozlu hastaların ayırımında ve dolayısıyla bu kişilerde aşık bulgular ortaya çıkmadan agresif koruyucu tedavilerin verilmesinde yardımcı olur.

Akıma Bağlı Dilatasyon

Damarların en önemli karakteristiklerinden biri fiziksel ya da kimyasal uyarılar sonucunda vazomotor tonusu değiştirebilmeleri ve böylelikle lokal koşullara göre kan akım ve dağılımını değiştirebilmeleridir (72). Birçok kan damarı aşındırıcı strese vazodilatasyonla yanıt verir ki, bu durum akıma bağlı dilatasyon (ABD) olarak isimlendirilmiştir (73). Aşındırıcı stres esas olarak kan akımı tarafından belirlenir ve bu etkinin çekici kuvvetleri damar duvarına, damar eksenine dik bir vektör ile iletilir. Endotel ise bir mekanoreseptör gibi davranarak bu uyarıyı algılar ve vazodilatör maddelerin salgılanmasını sağlar (74). Ancak bu uyarının akut olarak nasıl algılandığı ve sonrasındaki sinyal yolları tam olarak açığa kavuşturulamamıştır. Endotel hücre membranında kalsiyumla tetiklenen ve aşındırıcı stresle aktive olan potasyum kanalları mevcuttur (75). Bu kanallar, endotel hücrelerini hiperpolarize ederek hücre içine kalsiyum girişini sağlar. Kalsiyum, hücre içi nitrik oksit sentazı uyararak NO üretimini ve ABD'yi sağlar (76). Gerçekten de, endotelyal denudasyon ya da nitrik oksit sentaz inhibitörleri ile tedavi bazı damarlardaki ABD'yi engellemektedir (72). Ancak genetik olarak NO sentaz enziminden yoksun bırakılmış farelerde de ABD gözlenmektedir. İndometazin ile bloke edilerek bu durumun prostanooidlerle ilişkili olabileceği gösterilmiştir (77). Ancak hem NO'nun hem de prostanooidlerin yetersiz olduğu durumlarda endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktör gibi çeşitli medyatörlerin ABD'yi sağlayıp sağlayamayacağı bilinmemektedir.

Preklinik bir gösterge olarak ABD'nin non-Framingham (düşük ve orta) risk faktörleri ile Framingham risk faktörlerine göre daha korele olduğu düşünülmektedir (78, 79). Ancak Matsushima ve arkadaşları, yüksek riskli hastalarda koroner stenozunu egzersiz testine benzer doğrulukta teşhis edebileceğini iddia etmişlerdir (80). Yine bir başka çalışmada ABD'nin miyokard infarktüsü sonrası kardiyak olayların bağımsız bir prediktörü olduğu gösterilmiştir (81).

Bütün bu verilere rağmen, kişisel farklılıklar göstermesi, sirkadiyan ritme bağlı olarak farklı günlerde % 25 'e varan değişiklikler göstermesi, arter çapından etkilenmesi tetkikin limitasyonlarını oluşturur (72).

Aortik Sertlik ve Distansibilite

Arter, pulsatil kardiyak debi ile sürekli kan akımı sağlayan genişleyebilen bir ileti sistemidir. Sistol sırasında, kalpten çıkan kan akımı tüm vücuttaki arterlere iletilen bir basınç dalgası oluşturur. Bu basınç dalgası 5-15 m/sn hızla ilerler (5). Patolojik durumlarda büyük damarların elastisitesi kaybolur ve arteryal ağın sertliği (stiffness) artar. Bu duruma “arteriyoskleroz” adı verilir. Makroskopik olarak arterler tortuöz ve dilate bir görünüme sahiptirler. Mikroskopik olarak ise elastik laminada kayıp ve medial tabakanın glikozaminoglikan birikimi, fibrosis ve kalsifikasyon ile disorganize kalınlaşması görülür. Bu bilgilerden hareketle, karotid veya aortik distansibilite, aralıklı dalga velositesi, sistemik arteryal kompliyans ve augmentasyon indeksi gibi arteryal sertlik ve kompliyansın bölgesel ve sistemik indeksleri ile bu sistemin mekanik özellikleri değerlendirilmeye başlanmıştır. Birçok çalışma kardiyovasküler hastalıklar ile bu indeksler arasında bir ilişkinin varlığını göstermektedir.

Aortik distansibilite, aort çapının sistolde , diyastole göre rölatif genişlemesini ifade eder (5). Düşük değerler artmış bölgesel sertleşmeyi ifade eder. Ana karotis arterinin ve aortik distansibilitenin tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkisi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Blacher ve arkadaşları 79 hemodiyaliz hastasında karotis genişleyebilirliğinin tüm nedenlere bağlı mortalite arasında bir ilişki bulmuştur (82). Aortik genişleyebilirliğin değerlendirildiği bir başka çalışmada ise 54 koroner arter hastası değerlendirilmiş ve artmış genişleyebilirliğin azalmış riskle ilişkili olduğu belirtilmiştir (83). Karotis genişleyebilirliği Arteryal Hastalığı İkincil Manifestasyonları (SMART) çalışmasında da değerlendirilmiştir. Bu çalışma, internal karotis arterinde %50 veya daha fazla stenozu olanlarda iskemik inme ve geçici iskemik atak sıklığı ile karotis genişleyebilirliği arasında ters bir ilişki göstermiştir (84). Ancak arteryal hastalığı olan 2183 hastalık bir grupta vasküler olaylar için bağımsız bir prediktif rol gösterilememiştir (85).

GEREÇ ve YÖNTEM

OLGU SEÇİMİ

Çalışmaya, Nisan 2009 ile Aralık 2009 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı ya da Endokrinoloji Bilim Dalına başvuran ve rutin tetkiklerinde subklinik hipotiroidi saptanan hastalar ile tiroid hormonları normal olan kişiler dahil edildi. Daha önceye ait tiroid hastalık hikayesi ve tedavisi, amiodaron ve kortikosteroidler dahil olmak üzere tiroid hormon seviyesine etki edebilecek ilaç kullanımı, diabetes mellitus hikayesi ya da laboratuvarla saptanması, hipertansiyon, kreatinin yüksekliği, vasküler hastalık hikayesi, psikiyatrik hastalık ya da tedavisi, son 2 yılda gebelik hikayesi ya da gebelik, sinüs harici ritm çalışmadan dışlama kriteri olarak kabul edildi. Yukarıdaki özellikleri sağlayan 32 hasta ile 29 gönüllü kontrol çalışmaya dahil edildi.

Çalışmamız Pamukkale Üniversitesi Hastanesi yerel etik kurulu tarafından 26.02.2009 tarih ve 02.1 sayılı kurul toplantısında onaylanmış olup tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

EKOKARDİYOĞRAFİK DEĞERLENDİRME

Çalışmaya alınan hastaların incelenmesinde Vivid 7 ekokardiyografi cihazı kullanıldı. Ekokardiyografik parametreler 2-5 MHz probe ile sol-yan pozisyonda ve ardışık 3 ölçümün ortalaması olarak alındı. M-mode ekokardiyografik inceleme Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti önerilerine uygun olarak yapıldı (87). Sol ventrikül diyastol sonu çap, sol ventrikül sistol sonu çap, fraksiyonel kısalma, Teichholz yöntemi ile ejeksiyon fraksiyonu, interventriküler septum diyastolik kalınlığı, sol ventrikül arka duvar kalınlığı ve sol atrium çapı (LA) ölçüldü. Apikal 4-boşluk (AP4B) görüntüden alınan sol atriyumun uzun ve kısa eksen çapları da kullanılarak sol atriyum volümü “ $SOL\ ATRİYUM\ VOLÜMÜ = \pi /6 \times (LA \times (AP4B\ kısa\ eksen\ çapı) \times (AP4B\ uzun\ eksen\ çapı))$ ” formülü ile hesaplandı.

Aralıklı dalga Doppler değerlendirme için, apikal 4-boşluk görüntüde örnekleme volümü mitral yaprak uçları seviyesine konarak mitral akım parametreleri alındı. E, A dalgaları ve deselerasyon zamanı ölçüldü, E/A oranı hesaplandı . Sol ventrikül çıkış yolu akımı ve mitral akım birlikte kaydedilerek isovolumetrik gevşeme zamanı, aort kapak kapanmasından mitral kapak açılmasına kadar geçen süre, isovolumetrik kasılma zamanı, mitral kapak kapanmasından aort kapak açılmasına kadar geçen süre olarak ölçüldü. Aralıklı dalga doku Doppler yöntemle apikal 4-boşluk görüntüde örnekleme volümü septum ve lateral duvarların, apikal 2-boşluk görüntüleme anteriyor ve inferiyor duvarların mitral annulus ile kesiştiği noktalara konuldu. Septum, lateral, inferiyor ve anteriyor duvarlarda ortalama E', A' ve S' dalga hızları ölçüldü.

ULTRASONOGRAFİK DEĞERLENDİRMELER

Akıma bağlı dilatasyon için ilgili kılavuz temel alındı ve hastalar en az 8 saatlik açlık sonrası supin pozisyonda yatırılarak ve kol sabitleştirilerek yapılan ölçümlerle değerlendirildi (73). Transdüser antekubital fossa üzerinden sağ brakial arter trasesi üzerine konularak, arter trasesi boyunca tortüyozenin olmadığı ve en iyi görüntünün alındığı bölgede longitudinal olarak görüntülendi ve cihazın büyütme ve odaklama özellikleri kullanılarak görüntü büyütüldü. Brakiyal arter çapı (intimadan intimaya) üç kez ölçüldü ve bu üç ölçümün ortalaması bazal çap olarak kaydedildi. Brakiyal arterden alınan bu ölçümler EKG monitörizasyonuna göre diyastol sonunda alındı. Bazal brakial arter çapı ve akım hızı kaydedildikten sonra tansiyon aletinin manşonu kola bağlandı. Manşon sistolik basıncın en az 50 mmHg üzerine şişirilerek iskemi sağlandı ve 5 dakika boyunca bu şekilde tutuldu. Sonra manşon aniden indirildi ve transdüser daha önceden işaretlenmiş cilt üzerine uygun şekilde yerleştirildi ve brakial arter çapı manşon indirildikten 45 -60 saniye sonra ölçüldü Manşonun indirilmesinden en az 10 dakika sonra hastalara 0,4 mg sublingual nitrogliserin verildi ve 4 dakika sonra ölçüm işlemleri tekrarlandı ve endotelden bağımsız vazodilatasyon (NBD= nitrata bağlı dilatasyon) ölçüldü. ABD ve NBD, bazal damar çapına göre yüzde (%) artış olarak ifade edildi.

Karotis intima imedia kalınlığı ölçümleri, sol ve sağ ana karotis arterlerden 12-MHz lineer array prob yardımıyla yapıldı (Vivid 7 dimension, General Electrics Medical Systems, Norveç). Hastalar supin pozisyonda, başları 45 derece çevirilerek karotis bulbun 1 cm proksimalinde yalnızca arka duvar değerlendirildi. Lümen-intima ve media - adventisya yüzeylerinin karakteristik ekojenitelerinden yararlanarak intima media kalınlığı ölçüldü. Her hasta için 4 ölçüm yapılarak ortalaması alındı.

Aortik sertlik (stiffness) , hastalar sol yan pozisyonda iken alınan M-mod kayıtlarından hesaplandı. M-mod kayıtlar aortik kapağın yaklaşık 3 cm üzerinden alındı. Internal aortik çaplar kaliper yardımıyla, sistolik çap (AoS) aortik kapağın maksimal açılma anında ve diyastolik çap (AoD) QRS dalgası pik anında olmak üzere ardışık 10 atımda ölçülerek ortalamaları alındı. AoS ve AoD indeksleri, bu değerlerin vücut yüzey alanına bölünmesi ile elde edildi. Aortik gerilme (strain), bu değerler yardımıyla $Ao (\%) = 100 \times (AoS - AoD)/AoD$ formülüne göre hesaplandı. Hastaların supin pozisyonda sfıgmomanometre ile kan basınçları ölçüldü ve sistolik kan basıncından diyastolik kan basıncı değeri çıkarılarak nabız basıncı elde edildi. Aortun elastik özellikleri ile ilgili parametreler aşağıdaki formüllere göre hesaplandı: aortik kök distensibilitesi $(cm^2 \text{ dyn}^{-1}) = 2 \times (AoS - AoD)/PP \times AoD$ ve aortik stiffness indeksi $= \ln (SKB/DKB)/(AoS - AoD)/ AoD$ (SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, PP: nabız basıncı)

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Veriler SPSS 17.0 istatistik paket programı kullanılarak değerlendirildi. Elde edilen veriler ortalama \pm standart sapma veya oran olarak ifade edildi. İstatistiksel değerlendirmede gruplar arası farklılığı tespit etmek için oranların karşılaştırılmasında ki-kare, ortalamaların karşılaştırılmasında, ikili gruplarda t-testi kullanıldı. Yapılan tüm testlerde p değerinin 0,05 den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Yaş ortalaması, SKH olan 32 hastada $41,5\pm 12,0$ ve kontrol grubunda $38,1\pm 11,4$ idi ve iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Gruplar cinsiyet açısından benzer dağılmışlardı. Yine, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ,bel ve kalça çevreleri değerleri ile çalışmadan dışlama kriterleri arasında olmayan koroner risk faktörlerinden hiperlipidemi ve sigara içiciliği her iki grupta benzerdi (p her biri için $>0,05$) ancak vücut kitle indeksi SKH grubunda daha yüksekti ($p=0,02$). Subklinik hipotiroidili hastalarda tanım gereği, TSH değeri kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksekken ($P=0,00$), tiroid hormon düzeyleri açısından her iki grup arasında fark yoktu (TABLO 2).

Tablo - 2 : Çalışmaya dahil edilen olguların temel karakteristik özellikleri ve tiroid hormon seviyeleri

		SKH	Kontrol	p
Cinsiyet	Erkek	5 (%15)	8	AD
	Kadın	27 (%85)	21	
Yaş		$41,5\pm 12,0$	$38,1\pm 11,4$	AD
SKB		$118,1\pm 16,8$	$116,9\pm 15,5$	AD
DKB		$79,0\pm 10,8$	$74,6\pm 9$	AD
VKİ		$28,6\pm 5,9$	$24,9\pm 6,5$	0,02
Bel çevresi		$94,5\pm 16,1$	$89,8\pm 12,3$	AD
Kalça çevresi		$109,4\pm 12$	$106,7\pm 10$	AD
Sigara içenler		6 (%19)	5(%17)	AD
Hiperlipidemi		4 (%31)	3(%10)	AD
TSH		$12,5 \pm 8,60$	$1,70 \pm 0,76$	AD
Serbest T3		$2,45 \pm 0,59$	$2,58 \pm 0,58$	AD
Serbest T4		$1,04 \pm 0,41$	$1,09 \pm 0,20$	AD

SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, VKİ : vücut kitle indeksi
AD: anlamlı değil

Tablo 3 'te de görüldüğü gibi M-mod ve 2 boyutlu ekokardiyografi ile değerlendirilen sol ventrikül boşluk çapları, sol atriyal çap ve volümü, Teicholz metodu ile hesaplanan ejeksiyon fraksiyonları gruplar arasında benzerdi.

Tablo -3 : Grupların M-mod ve 2 boyutlu ekokardiyografi sonuçları

	SKH	Kontrol	p
LA (mm)	34,0 ± 3,5	31,5 ± 3,5	AD
LAV (ml)	27,7 ± 7,0	24,1 ± 6,3	AD
IVS (mm)	8,1 ± 1,5	8,3 ± 0,9	AD
AD (mm)	7,9 ± 1,2	8,1 ± 0,9	AD
LVED (mm)	46,0 ± 3,7	45,7 ± 3,7	AD
LVES (mm)	31,0 ± 2,9	31,1 ± 3,6	AD
EF (%)	62,5 ± 4,1	61,3 ± 4,5	AD

LA: sol atriyum, LAV: sol atriyal volüm, IVS: diyastolik interventriküler septum kalınlığı AD: diyastolik arka duvar kalınlığı LVED: sol ventrikül diyastol sonu çapı LVES: sol ventrikül sistol sonu çapı ,EF: ejeksiyon fraksiyonu

Aralıklı Doppler ekokardiyografi kullanılarak hesaplanan E ve A velositeleri ile bunların oranları, deselerasyon zamanı, izovolumetrik relaksasyon zamanı her iki grupta benzerdi (p>0,05) (tablo 4). Yine tablo 5 ' te görüldüğü gibi gruplar doku Doppler ile elde edilen parametreler açısından da benzerdi.

Tablo -4 : Hasta ve kontrol gruplarının aralıklı Doppler ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması

	SKH	Kontrol	p
E (cm/sn)	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,1	AD
A (cm/sn)	0,7 ± 0,2	0,6 ± 0,1	AD
E/A	1,3 ± 0,4	1,3 ± 0,3	AD
DZ (msn)	211,9 ± 33,6	197,3 ± 32,2	AD
İVRZ (msn)	97,6 ± 14,3	92,5 ± 12,0	AD

E/A: erken ve geç diyastolik mitral akım hızları oranı, DZ: deselerasyon zamanı, İVRZ: izovolumetrik relaksasyon zamanı

Tablo -5 : Doku Doppler parametrelerinin karşılaştırılması

	SKH	Kontrol	p
E' (m/sn)	0,15 ± 0,05	0,14 ± 0,04	AD
A' (m/sn)	0,10 ± 0,09	0,09 ± 0,03	AD
S' (m/sn)	0,11 ± 0,03	0,10 ± 0,03	AD
E' ort (m/sn)	0,22 ± 0,45	0,13 ± 0,02	AD
A' ort (m/sn)	0,10 ± 0,27	0,09 ± 0,02	AD
S' ort (m/sn)	0,11 ± 0,02	0,10 ± 0,04	AD
E/E'L	5,94 ± 1,72	5,80 ± 1,95	AD
E/E'ort	6,57 ± 1,71	5,67 ± 2,02	AD

E' : Doku Doppler ekokardiyografi ile lateral duvardan elde edilen E' dalga velositesi, A' : lateral duvardan elde edilen A' dalga velositesi, S' : lateral duvardan elde edilen S' dalga velositesi, E' ort: anterior,inferior,lateral duvarlar ve septumdan elde edilen E' dalga ortalamaları, A' ort: anterior,inferior,lateral duvarlar ve septumdan elde edilen A' dalga ortalamaları , S' ort anterior,inferior,lateral duvarlar ve septumdan elde edilen S' dalga ortalamaları, E/E' lat: E dalgası ve lateral duvardan elde edilen E' dalga velositesi oranı, E/E' ort: E dalgası ile 4 duvardan elde edilen ortalama E ' dalgası oranı

Tablo – 6: Hasta ve kontrol gruplarında brakial arterin ultrasonografik ölçümlerinin karşılaştırılması

	SKH	Kontrol	p
Brakial Arterin Bazal Çapı (cm)	0,36 ± 0,05	0,34 ± 0,05	AD
İskemi Sonrası brakial arter çapı (cm)	0,39 ± 0,05	0,39 ± 0,05	AD
Akıma Bağlı Dilatasyon (%)	11,5 ± 4,9	14,9 ± 4,2	0,006
Nitrat Sonrası Brakial Arter Çapı (cm)	0,43 ± 0,05	0,42 ± 0,05	AD
Nitrata Bağlı Dilatasyon (%)	20,9 ± 7,5	24,2 ± 6,6	AD

Brakial arterin ortalama bazal çapı her iki grupta benzerdi. Üst kola yerleştirilen manşonla sağlanan iskemi sonrasında ölçülen ortalama brakial arter

çapında da gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemesine rağmen ($p>0,05$), ABD yüzdeleri gruplar arasında anlamlı derecede farklıydı ($P=0,006$). Nitrat ile de gruplar arasında benzer genişleme saplandı (Tablo 6). Brakiyal arter çapı ile akıma bağlı dilatasyon arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı.

Tablo -7 : Karotis intima-media kalınlıklarının karşılaştırılması

	SKH	Kontrol	p
KIMK (mm)	0,05±0,01	0,06±0,01	AD
KIMK > 35 (mm)	0,05±0,01	0,08±0,01	AD

KIMK : karotis intima-media kalınlığı , KIMK >35 : 35 yaşın üzerindeki hasta ve kontrollerin değerlendirilmesi

Karotis intima-media kalınlıkları her iki grupta benzerdi. Değerlendirme sadece 35 yaşın üzerindeki hastalar dahil edilerek yapıldığında da karotis intima-media kalınlıkları benzer bulundu (Tablo 7).

Tablo -8 : Aortik elastik parametrelerin karşılaştırılması

	SKH	Kontrol	p
AoS (mm)	28,84 ± 3,15	28,88 ± 3,68	AD
AoD (mm)	26,90 ± 3,42	25,61 ± 3,87	AD
AoStrain, %	7,48 ± 3,72	7,94 ± 3,59	AD
AoDistensibilite	4,14 ± 2,45	4,05 ± 2,24	AD
Ao Sertlik İndeksi	7,25 ± 4,55	7,49 ± 4,85	AD

AoS: sistolik aortik çap, AoD: diyastolik aortik çap, Aortik strain, Ao distensibilite : aortic distensibilite, Ao sertlik indeksi: aortik sertlik indeksi(stiffness indeks), AD:anlamlı değil

Gruplar, aortik strain, distensibilite ve sertlik indeksini içeren aortik elastik parametreler açısından da benzerdi (p değeri herbiri için > 0,05).

TARTIŞMA

Subklinik hipotiroidi (SKH), serum tiroid hormonlarının normal ancak serum TSH seviyesinin yüksek olduğu ve asemptomatik popülasyonda sık görülen bir durumu ifade eder (3). SKH sıklığı, yaş ve cinsiyetten etkilenir. Whickam Survey 'de 6 mIU/l 'nın üzerindeki TSH değerleri kadınlarda (%7,5) erkeklere (%2,8) göre yaklaşık 3 kat daha fazla gözlenmiştir (6). 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 (87). 60 ve 97 yaşları arasındaki 370 hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada ise, SKH kadınların %14,6'sında ve erkeklerin %15,4 'ünde görülmüştür (88). Colorado Tiroid Prevalans Çalışması'nda yüksek TSH'ya sahip kadınların yüzdesi her dekatta erkeklerden fazlaydı ve fark 34 yaşından sonra istatistiki olarak anlamlı hale geliyordu. 9. dekatta yüksek TSH prevalansı %15-20'lere ulaşıyordu (1). Bizim çalışmamızda da, SKH grubunda kadınlar ağırlıktaydı (%85 'e %15) ve bu grubun yaş ortalaması $41,5 \pm 12,0$ idi. SKH prevalansının yaşla artmasına rağmen hasta grubunun görece genç oluşu hasta dışlama kriterleriyle ilişkili olabilir. Sonuçları etkileyebileceği düşünülerek çalışmaya dahil edilmeyen diabetes mellitus, hipertansiyon, kreatinin yüksekliği ve vasküler hastalıklar da yaşla beraber artmaktadır. Dolayısıyla daha yaşlı hastalar, nispeten daha genç yaşta tedavi almaya başladıklarından çalışma dışında kalmış olabilirler.

Tiroid hormonlarının majör etki yerlerinden birisi de kardiyovasküler sistemdir. Aşık hipotiroidi; hiperlipidemi, hipertansiyon gibi metabolik ve hemodinamik etkileri nedeniyle klinik olarak aterosklerozla ilişkilidir (89). Ancak subklinik hipotiroidi ile ateroskleroz ilişkisi daha belirsizdir. Altmış beş yaş üzeri yapılan bir kesitsel araştırmada sadece en yüksek TSH seviyelerine sahip hastalarda koroner arter hastalığı prevalansının arttığı gözlenmiştir (90). Büyük kesitsel bir başka çalışma olan ve 55 yaş üzeri 1149 kadın hastanın dahil edildiği Rotterdam çalışmasında SKH, ateroskleroz ve miyokard enfarktüsü ilişkisi değerlendirilmiştir. Aterosklerozun aort kalsifikasyonu ile miyokard infarktüsünün ise hikaye ile ya da elektrokardiyogramla tanı konulduğu çalışmada, SKH 'lı kadınlarda ateroskleroz ve MI riskinin arttığı sonucuna ulaşılmıştır. Ancak 4.6 yıllık takipte MI riskinde artış

gözlenmemiştir (42). Avustralya’da yapılan, bir başka toplum bazlı çalışmada SKH koroner arter hastalığının bağımsız bir prediktörü olarak bulunmuştur (90).

Öte yandan, Whickam kohortunun 20 yıllık takibinde, SKH’lı kişilerde tüm nedenlere bağlı ya da kardiyovasküler ölümlerin ötiroid kişilerden farklı olmadığını gözlenmiştir (41). Yine 1191 hastalık bir kohort çalışmasında, 10 yıllık takip sonucunda SKH sirkulatuar nedenlere bağlı ölümle ilişkili bulunmamıştır (91).

Endotel vasküler bütünlükte önemli bir rol oynar. Endotel fonksiyonlarının bozulması platelet - damar duvarı ilişkisini bozar, monositlerin endotelyal yapışmasını kolaylaştırır, vasküler düz kas hücrelerinin çoğalmasını uyarır. Endotel disfonksiyonu aterogeneizde en erken olaylardan birisidir (55, 59, 92). Bu nedenle SKH ile ateroskleroz ilişkisi, bu çalışma da dahil olmak üzere endotelyal fonksiyonun değerlendirildiği birçok çalışmada araştırılmıştır.

Otuz iki hasta ile 29 kontrolü karşılaştırdığımız çalışmamızda ABD açısından her iki grupta anlamlı farklılık mevcuttu. Bu sonuç, subklinik hipotiroidinin endotel fonksiyonlarını bozduğunu göstermektedir.

Subklinik hipotiroidi ile ABD arasındaki negatif ilişkiyi ilk defa Lelakis ve arkadaşları ortaya koymuştur (93). Çalışmalarında değişik TSH seviyesine sahip hastaları inceleyen araştırmacılar subklinik hipotiroidide ABD’nin bozulduğunu göstermiştir. İlginç olarak, bu çalışmada TSH değerleri 2,01-4,0 mikroIU/mL olan yüksek normal TSH seviyeli grupta da ABD değerlerinin azalmış olduğu gözlenmiştir. Benzer sonuçlara, Dagne ve arkadaşlarının venöz oklüzyon pletismografi ile endotel fonksiyonunu değerlendikleri çalışmada da ulaşılmıştır ve TSH değerleri yüksek normal aralıkta olan bireylerde de vasküler reaktivitenin bozulduğu belirtilmiştir (94).

Aşkar ve subklinik hipotiroidide lipoprotein profili ve endotel fonksiyonunun değerlendirildiği bir başka çalışmada da TSH seviyeleri ABD ile ters olarak korele bulunmuştur (95). Çıkım ve arkadaşlarının hem SKH’lı hem de subklinik hipertirodili hastalarda endotel fonksiyonunu değerlendirdikleri çalışmanın sonuçları

da çalışmamızla uyumludur (96). Çalışmada, SKH 'lı hastaların diğer özellikleri benzer kontrollere kıyasla ABD'lerinin azaldığını ifade etmişlerdir. Ancak bu çalışmada da tüm grupların ABD değeri normal kabul edilen değerlere yakındır(ötiroid grup için $15,92 \pm 7,92$, SKH grubu için : $10,68 \pm 3,71$). Çıkım ve arkadaşları anti-TPO antikoları ile ABD arasında bir ilişki saptayamadıklarını da belirtmişlerdir.

Bir başka çalışmada ise SKH'nin endotel disfonksiyonu ve bozulmuş nitrik oksit biyoyararlanımı ile ilişkili olduğu hipotezi 14 hasta üzerinde bir endotel bağımlı vazodilatör olan asetilkolin ve bir NO sentaz inhibitörü olan N-monometil L-arjinine (L-NMMA) önkol kan akımı yanıtı ile değerlendirilmiştir. Araştırmacılar SKH'nin endotel disfonksiyonuna neden olduğu sonucuna varmışlar ve bunu endotel fonksiyonunun levotiroksin tedavisi ile normale dönmesi ile desteklemişlerdir (97). Razvi ve arkadaşlarının yayınladığı bir çalışmada ise SKH 'da levotiroksin tedavisinin endotel fonksiyonu üzerine etkileri değerlendirilmiştir (98). Çalışma için, 322 SKH 'lı hasta değerlendirilmiş, uygun olan 100 hasta dahil edilmiştir. Endotel fonksiyonu ABD yöntemi ile değerlendirilmiştir. Araştırmacılar ABD'yi, diğer yöntemlere göre nitrik oksit biyoyararlanımını daha iyi gösteren noninvazif bir yöntem olması nedeniyle seçtiklerini belirtmişlerdir. Bu çalışmada da levotiroksin tedavisinin ABD üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Bu çalışmanın şaşırtıcı sonuçlarından biri, 12 haftalık kısa bir tedavi süresinin bile bir başka kardiyovasküler risk olan santral adipoziteyi azaltmış olduğudur. Bizim çalışmamızda SKH ve ötiroid gruplar arasında bel ve kalça çevreleri arasında istatistiki fark yokken, subklinik hipotiroidili hastaların vücut kitle indeksleri daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu durumun tedaviye yanıtı araştırılmamıştır.

Bütün yukarıdaki bilgilere rağmen, literatürde çalışma sonuçlarımızla uyuşmayan çalışmalar da mevcuttur. 21 hastanın, ABD ve karotis intima media kalınlığı açısından kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada, her iki grup arasında fark bulunmamış ve araştırmacılar minimal tiroid fonksiyonunun endotel disfonksiyonuna yol açmadığı sonucuna varmışlardır (99). Ancak, bu farksızlığa komorbid durumların dışlanması nedeniyle 21 hastalık küçük bir grubun test edilmiş olmasının yol açmış olabileceğini de belirtmişlerdir.

Subklinik hipotiroidide, endotel disfonksiyonunun olası nedenleri konusunda da çeşitli spekülasyonlar yapılmıştır. Normal kişilerde endotel disfonksiyonuna neden olabilen dislipidemi veya hipertansiyonun SKH 'da arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur ve endotel disfonksiyonu bu nedenlerle ilişkili olabilir (100). Ancak Taddei ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma bu değişikliklerin sadece lipid profilindeki değişikliklerle ilişkili olmadığını göstermektedir (97). Bu çalışmada asetilkoline vazodilatasyon yanıtının bozulması ile SKH hastalarda endotel disfonksiyonu varlığı saptanmıştır. Araştırmacılar hem hiperlipidemik ötiroidlerdeki vazodilatasyonun SKH'lı hastalardan daha iyi olması, hem de SKH 'sı olup normal lipoprotein (a) ve LDL değerleri olan hastalarda da vazodilatasyon yanıtının azalmış olmasının, endotel disfonksiyonunun SKH ile ilişkili olduğunu düşündürdüğünü belirtmişlerdir. Yine asetilkoline bağlı vazodilatasyonun, ötiroidlerde L-NMMA'ya göre neredeyse tamamen dirençli olması nedeniyle de , bu durumun nitrik oksit biyoyararlanımına bağlı olduğu sonucunu çıkarmışlardır. Aynı araştırmacıların yaptığı, önkol kan akımınının asetilkolin ve L-NMMA yanıtının araştırıldığı bir başka çalışmada, SKH'lı hastalarda nonselektif siklooksijenaz inhibitörü indometazin ile ve selektif siklooksijenaz 2 inhibitörü celecoxib ile asetilkoline vazodilatasyon yanıtının ve L-NMMA'nın asetilkolini inhibisyonunun normalize olduğu gösterilmiştir (101). Bu sonuç, SKH 'da düşük düzeyde kronik inflamasyonun siklooksijenaz-2 bağımlı bir yolla nitrik oksit biyoyararlanımını ve dolayısıyla endotel fonksiyonunu bozduğunu göstermektedir. Bunlara ilaveten ,immunkompleks aracılı endotel hasarı da endotel disfonksiyonu ve ateroskleroza katkıda bulunabilir (102).

Akıma bağlı vazodilatasyonun preklirik ateroskleroza ilişkisini ve prognostik önemini gösteren çalışmalara rağmen, bazı çalışmalarda brakial arter çapının, koroner ateroskleroza göstermede fonksiyonel özelliklerine göre daha üstün olduğu gösterilmiştir (79-81). Koroner anjiyografi yapılan 117 hastalık bir çalışmada, brakial arter ABD'si ya da distansibilitesi koroner ateroskleroza ilişkili bulunmamıştır (102). Bu çalışmada, koroner ateroskleroza öngörmeye brakial arterin sonografik parametrelerinden en başarılı olanları intima-media kalınlığı ve kesitsel alan olarak bulunmuştur. Kadın hastaların değerlendirildiği bir başka

çalışmada da, yaş, vücut kitlesi, koroner risk faktörlerine göre düzeltildikten sonra, brakial arter çapı 4,1 mm'nin üzerinde olan kadınlarda, 3.6 mm'nin altında olanlara göre anjiyografik olarak tespit edilen koroner arter hastalığı olasılığının 3 kat arttığı gösterilmiştir (104). Bilgisayarlı tomografi ile yapılan bir başka çalışmada da, daha büyük bir brakial arter çapı ve nitrat bağımlı vazodilatasyon subklinik aterosklerozla ilişkili bulunurken, ABD ile böyle bir ilişki gösterilememiştir (105). Bizim çalışmamızda, brakial arter çapları her iki grupta benzer bulunmuştur.

Subklinik aterosklerozun bir başka göstergesi de karotis intima-media kalınlığı (KIMK) ölçümüdür. Karotis intima-media kalınlığı anjiyografik olarak kanıtlanmış KAH için son derece yüksek pozitif prediktif değere sahiptir ve yine intravasküler ultrason ile tanımlanmış KAH için de iyi bir göstergedir (64, 65). Benzer şekilde, KIMK inme ile de ilişkili bulunmuştur (66). Tiroid fonksiyonları ile KIMK ilişkisi çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Ancak sonuçlar çelişkilidir.

Nagasaki ve arkadaşları, aşikar hipotiroidisi olan 35 kişide KIMK'nın sağlıklı kontrollere göre daha fazla olduğunu ve 1 yıllık levotriksin tedavisi sonrasında KIMK'nın kontrollere benzer seviyelere gerilediğini göstermişlerdir (106).

Subklinik hipotiroidi ile IMK arasındaki ilişkiyi ilk defa Monzani ve arkadaşları göstermiştir (107). Bu çalışmada, muhtemel karıştırıcı faktörlerin etkisini azaltmak için 55 yaşından genç ve diğer aterosklerotik faktörleri olmayan hastalar araştırmaya dahil edilmiştir. Ortalama IMK'nın yaş, TSH ve LDL ile ilişkili olduğu ve levotiroksin tedavisinin total kolesterol, LDL kolesterol ve ortalama IMK'yı anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir. 35 yaşının altındaki hastalar değerlendirildiğinde, KIMK'nın kontrollerden farklı olmadığı görülse de, levotiroksin tedavisi ile 35 yaşın üzerindeki hastalar gibi bu grupta da KIMK 'ta anlamlı gerileme gözlenmiştir. Araştırmacılar, iodoironin deiyodinaz enziminin vasküler düz kas hücrelerinde bulunmasının, IMK artışı ile ilişkili olabileceğini belirtirler de, aterojenik lipid profili ve KIMK'nın tedaviyle gerilemesi nedeniyle arteriyel duvarın lipid infiltrasyonunun bu durumla ilişkili major mekanizma olabileceği sonucuna ulaşmışlardır. Kim et al. 'ın çalışmasında da benzer olarak

SKH'da KIMK'nın arttığı ve levotiroksin tedavisi ile gerilediği ve LDL kolesterol seviyelerinin bu gerilemeyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (108). 18 ay süreyle levotiroksin tedavisi verilen bir başka çalışma da bu sonuçları desteklemektedir (109).

Bu sonuçlar, tiroid fonksiyonunun ve kardiyovasküler hastalık ilişkisinin ötiroid aralıkta da gözlenip gözlenmediği sorusunu doğurmuştur. Bu soruya cevap aramak amacıyla Dullaart ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KIMK serbest T4 düzeyleriyle ilişkili bulunmuştur (110). Yakın zamanda yayınlanan ve daha fazla katılımcının olduğu bir başka çalışmada da TSH ve serbest T4 düzeyleri yaş, cinsiyet, sistolik kan basıncı, HDL kolesterol , hemoglobin A1C 'ye göre düzeltikten sonra KIMK ile ilişkili bulunmuştur. Araştırmacılar, tiroid hormon düzeyinin lipoprotein kalite ve oksidasyonunu, lokal renin –anjyotensin sistemi aracılığı ile vasküler yeniden biçimlenmeyi ve endotel fonksiyonunu etkileyebilmesi bu durumun olası nedenleri olduğunu ileri sürmüşlerdir (111).

Tiroid fonksiyonları ile KIMK arasında bir ilişki gösterilemeyen çalışmalar da mevcuttur. Norveç'te yapılan, 2034 kişinin değerlendirildiği bir çalışmada tiroksin kullanmayan kişilerde TSH ve KIMK arasında ilişki saptanmamıştır (112). Hipotiroidide, karotis aterosklerozunun, plak varlığı ve KIMK ile değerlendirildiği bir başka çalışmada, KIMK ile TSH ilişkili bulunsa da, Bonferroni düzeltmesi sonrası istatistiki anlamını kaybettiği vurgulanmıştır (113). Subklinik hipotiroidili 21 hastanın dahil edildiği bir çalışmada da KIMK değerleri normal bulunmuştur (99).

Çalışmamızda, KIMK değerlerinin 2 grup arasında benzer olduğu görülmüştür. Dahası, Monzani ve arkadaşlarının çalışmasında kullanılan yaş sınırı olan 35 yaşın üzerindeki hastalarda da fark gözlenmemiştir. Sonuçların, Cabral ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumlu olarak benzer çıkması birkaç nedene bağlanabilir (99). Birincisi, hastalık süresinin KIMK ölçümlerini etkileyebilecek önemli bir faktör olmasıdır. İkincisi, birçok koroner risk faktörünün çalışmaya dahil etmeme kriteri olması olabilir. Hasta sayısının az olması da yine gruplar arasında fark bulunmamasına neden olmuş olabilir.

T3'ün, relaksasyonu sağlayan vasküler düz kas hücrelerini direkt olarak etkilediği bilinmektedir (18). Bu hormon aynı zamanda, doku termogenezini ve metabolik aktiviteyi artırarak sistemik vasküler rezistansı düşürür. Aşikar hipotiroidi, hipertansiyon için bir risktir ve diyastolik hipertansiyon vakaların %20-40'ında bildirilmiştir (16, 18) . Benzer şekilde, bazı çalışmalarda SKH'da da hipertansiyon riskinin arttığı vurgulanmıştır. Nagasaki ve arkadaşlarının 50 SKH'lı hastayı dahil ettikleri bir çalışmada diyastolik kan basıncı kontrollere göre belirgin yüksek bulunmuştur (114). Ortalama arter basıncının osilometrik metotla değerlendirildiği bir başka çalışmada da, SKH'lı hastalarda levotiroksin tedavisinin ortalama arter basıncında önemli düşüşe neden olduğu gösterilmiştir (115). Aşikar hipotiroidi de olduğu gibi bu durum, artmış periferik vasküler direnç, artmış arteryal sertlik ya da endotel disfonksiyonuyla ilişkili olabilir (18) .

Ancak bizim çalışmamızda, her iki grup arasında diyastolik kan basıncı ve ortalama kan basıncı açısından farklılık yoktu. Bu sonuç, Monzani ve arkadaşlarının sonuçları ile uyumludur (116). Yirmi SKH'lı hastanın plasebo ya da levotiroksin tedavisi almak üzere randomize edilerek kardiyak yapı ve fonksiyonların değerlendirildiği bu çalışmada, kontrollerle SKH 'lı hastalar arasında kan basıncı açısından fark bulunmamıştır. Bir yıl süreyle verilen levotiroksin tedavisiyle de plaseboya göre kan basıncı değerlerinde anlamlı farklılık oluşmamıştır. Bu çalışmada, yaş ortalaması plasebo grubunda 29,2, tedavi grubunda 34,3'tür. Yukarıda bahsedilen çalışmalarda ise sırasıyla 65,2 ve 60'tır. Bu değerler arasındaki belirgin farka dayanarak, SKH'nın ancak ileri yaşlarda hipertansif etkisinin ortaya çıkacağı yorumu yapılabilir.

Arter duvar elastisitesinin değişimi aterosklerozun erken evrelerinde gözlenmeye başlar. Arter sisteminin mekanik özellikleri karotid veya aortik distansibilite, nabız dalga velositesi, sistemik arteryal kompliyans ve augmentasyon indeksi gibi ölçümlerle değerlendirilir. Bu ölçümlerle arterlerin elastik özellikleri ortaya konabilir ve elastik özelliklerin kaybedilerek arterlerin sertleşmeleri birçok çalışmada kardiyovasküler mortalite ile ilişkili bulunmuştur (5).

Santral arteriyel sertliği (stiffness) tonometrik metotla değerlendirdikleri bir çalışmada Obuobie ve arkadaşları, hipotiroidik hastalarda kontrollere göre büyüme (augmentasyon) indeksi ile santral arteriyel basıncın augmentasyonunun arttığını ve yansıyan dalganın ilerleme süresininin kısaltıldığını gözlemişlerdir ve hipotiroidide diyabetiklerde veya sigara içenlerde görülene benzer arteriyel sertleşme gözlendiğini belirtmişlerdir (117). Dahası 6 aylık levotiroksin tedavisi bu değişiklikleri düzeltmiştir.

Dagre ve arkadaşları ise, normal tiroid fonksiyonu veya değişik derecelerde hipotiroidik olan 65 hastayı incelemişlerdir (118). Bu çalışmada, hafif düzeydeki hipotiroidi bile sistemik arteriyel sertleşme ile ilişkili bulunmuştur. Yine ilginç olarak, yüksek-normal kabul edilen TSH seviyelerinde bile (2,01- 4,0 μ U/ml) arteriyel sertliğin arttığını düşündüren bulgular elde edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, SKH'da artmış nabız dalga hızlarının gösterildiği Nagasaki ve arkadaşlarının çalışması ile uyumludur (114). Subklinik hastalarda da levotiroksin tedavisinin, arteriyel sertlik üzerine olumlu etkileri çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Miyokardial rezervin ve arteriyel sertleşmenin değerlendirildiği bir çalışmada, 6 aylık tedavinin arteriyel sertliği azalttığı gözlenmiştir (119). Bir başka çalışmada da, 7 aylık levotiroksin tedavisiyle sistolik kan basıncı ve arteriyel sertlik üzerine olumlu etkiler gözlenirken, lipit profili ve yüksek sensitif CRP düzeylerinde değişiklik gözlenmemiştir (120).

Bu çalışmalarda arteriyel sertleşme çeşitli mekanizmalarla açıklanmaktadır: 1) bizim çalışmamızda da görüldüğü gibi hipotiroidi endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir ve arterlerin elastik özellikleri çeşitli endotel kaynaklı faktörler tarafından etkilenmektedir. 2) Hipotiroidiye sıklıkla eşlik eden dislipidemi arteriyel sertliği arttırabilir. 3) Yukarıda da belirtildiği gibi tiroid hormonları düz kas hücreleri üzerine direkt olarak etkilidirler. Aortik vasküler düz kas hücrelerinde de tiroid hormon reseptör izoreseptrleri gösterilmiştir. Hipotiroidide arteriyel sertleşmenin, tiroid hormon düzeylerinin vasküler düz kas relaksasyonu üzerine ya da bu süreçlerde etkili gen ya da gen ürünlerini etkilemesiyle ilişkili olabilir. 4) hiperhomosisteinemi de hipotiroidiye eşlik edebilir ve endotel fonksiyonlarını bozabilir. 5) TSH'nın direkt etkileri olabilir. 6) kardiyak debinin düşmesine bağlı kan akımının yavaşlaması da

endotel disfonksiyonuyla beraber ateroskleroza ve arteriyal sertleşmeye neden olabilir.

Bizim çalışmamızda kontrol grubu ile SKH'lı hastalar arasında aortik parametreler açısından fark gözlenmedi. Bu farklılığa birkaç neden yol açmış olabilir. Birincisi, subklinik hipotiroidi ile arteriyal sertlik arasındaki ilişki bir çok çalışmada tonometri ve nabız dalga hızı kullanılarak araştırılmıştır. Çalışmamızda kullanılan aortik distensibilite ölçümü bu parametrelere göre daha bölgesel bir değerlendirme veriyor olabilir. İkincisi, hasta ve kontrol grubu arasındaki kan basıncı değerlerinin benzer olması olabilir. Halbuki bu çalışmaların bazılarında gruplar arasında kan basıncı farkları gözlenmiştir (114, 118). Son olarak, arteriyal sertleşmenin yaşla ilişkili olduğu bilinmektedir (5). Çalışmanın yaş ortalamasının düşük olması da arteriyal sertleşmenin gözlenmemesi ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda kardiyovasküler riskin öngörücüleri olarak brakiyal arterin akıma bağlı dilatasyonu, KIMK ve aortik sertleşme incelenmiş, gruplar arasında sadece ABD açısından fark gözlenmiştir. Kardiyovasküler hastalık hikayesi olan ya da majör risk faktörlerine sahip hastaların incelendiği birçok çalışmada KIMK ile ABD arasında ters korelasyon gösterilmiştir (121). Bu çalışmaların birçoğu az sayıda katılımcıya sahip çalışmalardır ve dikkatli değerlendirilmeleri gerekir. Ancak, benzer bir ilişki, 24 ve 39 yaşları arasında 2109 sağlıklı Finlandiyalının dahil edildiği ve kardiyovasküler riskin araştırıldığı bir çalışmayla desteklenmiştir (122).

Ancak bu bulgular, bir başka büyük çalışma olan FATE çalışması katılımcılarında ABD ve KIMK arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir başka çalışmada desteklenmemektedir. Yan ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada, bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan orta yaşlı 1578 erkek değerlendirmeye alınmış ve bu iki parametre arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır (121). Araştırmacılar bu durumun nedenlerinin KIMK ve ABD'nin sanıldığı aksine erken aterosklerozun iyi göstergeleri olmaması, ultrasonografik ölçümlerin uygun olmaması veya bu iki değişkenin aterogenezin farklı evreleri ile ilgili bilgi vermesi ile ilişkili olabileceğini ifade etmişlerdir. Ancak hem bu iki parametrenin birçok çalışmada test edilmiş olması, hem de ölçümlerin deneyimli kişiler tarafından

yapılmış olması nedeniyle farkın endotel disfonksiyonunun anatomik lezyon oluşumundan önce gelişmesiyle ilgili olduğuna inandıklarını da belirtmişlerdir. Yakın zamanda yayınlanan bir çalışma da bu zamansal disosiasyonu desteklemektedir. Halcox ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada , 200'den fazla kişi ortalama 6.2 yıl takip edilmiştir (123). Bazal ölçümlerde ABD ve KIMK arasında bir ilişki olmamasını, KIMK'ın uzun süreli risk faktörü maruziyeti ile değişen yapısal bir gösterge olması ile ilişkilendirmişlerdir. Bu çalışmanın sonunda, sistemik endotel disfonksiyonunun prelinik karotis hastalığının progresyonu ile bağlantılı olduğunu ve KIMK değişiklikleriyle konvansiyonel risk faktörlerinden daha fazla ilişkili olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Çin'de yapılmış bir başka çalışmada da 279 hastada ABD ve KIMK değerlendirilmiş ve brakial arter ABD'nin koroner arter hastalığının yaygınlığına göre düzeltildikten sonra kardiyovasküler olaylar için öngördürücü olduğu bulunmuştur (124). Yazarlar,KIMK'ın koroner arter hastalığının yaygınlığı ile ilişkili olduğunu ancak hastalığın yaygınlığına göre düzeltildikten sonra öngörgördürücü olmadığını da belirtmişler ve bunu KIMK 'ın ve koroner arter hastalığı yaygınlığının ikisinin de arter duvarındaki morfolojik değişikliklerin yaygınlığı ile ilişkili olmasına bağlamışlardır.

Yan ve arkadaşlarının çalışmasından elde edilen bir başka sonuç, KIMK 'ın yaş, sistolik kan basıncı, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi, kolesterol, açlık kan şekeri, hipertansiyon ve diyabet ile korele olmasına rağmen,ABD'nin sadece kan basıncı ile korele olmasıdır. Bu durum, endotel fonksiyonun yıllar süren sistemik etkilere ilaveten akut değişikliklerden de etkilenen kompleks yapısı ile ilişkilendirilmiştir.

Bizim çalışmamızda ABD ve KIMK arasında bir ilişki olmaması da yukarıdaki bilgilere dayanarak açıklanabilir. Yaş ortalamasının düşük olması nedeniyle sublinik hipotiroidinin olumsuz etkilerine daha kısa süreli maruziyet yapısal değişikliklere neden olmamış olabilir. İkincisi, Yan ve arkadaşlarının KIMK ile ilişkilendirdikleri risk faktörlerinin birçoğunun dışlama kriterlerimiz arasında olması da KIMK artışı gözlememize engel olmuş olabilir.

Miyokardium tiroid hormon reseptörü içeren dokular arasında öne çıkan dokulardandır. Tiroid hormonları adrenerjik ve kolinerjik reseptörleri, sodyum potasyum adenozin trifosfatazi (ATPaz), kalsiyum transportunu ve kardiyak miyozin ATPaz izoenzimlerini etkiler (89). Kardiyak dokudaki β reseptör sayısı hipertiroid durumda hipotiroidiye göre 3 kat fazladır ve tiroid hormonları miyokard kontraktilesini direkt olarak etkiler. Bu nedenle kardiyak fonksiyonlar ve subklinik hipotiroidi ilişkisi birçok çalışmada araştırılmıştır. Sistolik zaman aralıkları ile değerlendirilen çalışma sonuçları çelişkilidir (18). Bizim çalışmamızda, bu zaman aralıkları değerlendirilmemiştir ancak hasta grupları arasında sol ve sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonları ve boşluk çapları arasında fark gözlenmemiştir.

Hipotiroidi sarkoplazmik retikulum kalsiyum ATPaz ekspresyonunu azaltarak ve böylelikle diyastol sırasında sarkoplazmik retikuluma kalsiyum alınmasını azaltarak diyastolik fonksiyonları da bozabilir (125). Artmış sol ventriküler kas kitlesi de bu duruma katkıda bulunabilir. Benzer etkiler SKH'lı hastalarda da gözlenebilir. Bu durum, izole sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun genel popülasyonda artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili olması nedeniyle önemlidir (126).

Çalışmamızda aralıklı dalga Doppler parametrelerinden izovolumetrik relaksasyon zamanı (IVRZ), E / A oranı, deselerasyon zamanı (DZ) ile sol ventrikül diyastolik fonksiyonu değerlendirilmiş ancak gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Yine, aralıklı dalga doku Doppler yöntemiyle saptanan E' ve A' dalga hızları ile E'/ A', E/ E' oranları da her iki grup arasında benzerdir. Bu sonuçlar aşağıda da bahsedilen birçok çalışma sonucuyla uyumsuzdur. Ancak hasta sayısının az olması bunda etkili olabilir. Hastalık süresi,yapısal vasküler değişikliklerin ortaya çıkmasında olduğu gibi diyastolik disfonksiyonun gelişiminde de etkili olabilir. Dolayısıyla hasta seçim kriterlerimiz arasında hastalık süresinin olmaması da bu farklılığa neden olmuş olabilir.

Doppler ekokardiyografi ile diyastolik fonksiyonlar subklinik hipotiroidili hastalarda ilk defa Biondi ve arkadaşları tarafından değerlendirilmiştir (127). Bu çalışmaya kardiyovasküler hastalık hikayesi olmayan ve en az 6 ay süreli persistan

hafif hipotiroidisi olan Hashimoto tiroiditli hastalar dahil edilmiş ve Doppler ekokardiyografi ile elde edilen indekslerde miyokardial relaksasyon anormallikleri göstermiştir. Bu hastalardan rasgele seçilen 10 kişiye 6 ay süre ile verilen levotiroksin tedavisi ile de IVRZ 'nin normale döndüğü ve E/A oranını anlamlı derecede düştüğü gözlenmiştir.

Doppler ekokardiyografi ile videodansitometrinin kullanıldığı ve en az 1 yıl süreli hafif hipotiroidisi olan hastaların dahil edildiği bir başka çalışmada da IVRZ ve E/A oranı artmış bulunmuştur. Monzani ve arkadaşları bu çalışmada sistolik miyokard fonksiyonu ve miyokard yapısının bozulduğunu ancak 1 yıllık levotiroksin tedavisi ile bu bulguların iyileşebildiğini göstermişlerdir (116) Bu bulgular Doppler ekokardiyografinin kullanıldığı , SKH'de A dalga hızı ve IVRZ'nin arttığı, E/A oranının azaldığını gösteren diğer çalışmalarla uyumludur (128,129). Ardyük ve kalp hızı gibi değişkenlerden daha az etkilenen doku Doppler değerlendirme-lerinde de sistolik ve diyastolik indekslerde bozulma gözlenmiştir (130).

Çalışmamızın yukarıda da tartışıldığı gibi bazı kısıtlılıkları vardır. SKH'nin yüksek insidansına rağmen çalışmaya kısıtlı sayıda hasta dahil edildi. Bunun en önemli nedeni sonuçları etkileyebilecek eşzamanlı hastalığı olan veya tedavi alan hastaların çalışma dışında bırakılmasıydı. Bu durum, ayrıca yaşla konkomitan hastalık olasılığının artması nedeniyle, relatif olarak genç bir hasta grubu oluşmasına neden olmuştur ve yine yaşla artış gösteren prelinik ateroskleroz olasılığını azaltmış olabilir. Yine hasta seçiminde minimum hastalık süresinin kriter alınmaması ve tedavinin saptanan endotel disfonksiyonuna etkisini araştıran bir çalışma kolunun olmaması diğer kısıtlılıklardır.

SONUÇ

Subklinik hipotiroidili hastalarda, brakial arterin akıma bağlı dilatasyon metodu ile noninvazif olarak değerlendirilen endotel fonksiyonu kontrol grubuna gore azalmıştır. Brakial arter çapı ve akıma bağlı dilatasyon arasında korelasyon saptanmamıştır.

Çalışmamızda değerlendirilen, diğer noninvazif ateroskleroz gostergeleri olan karotis intima-media kalınlığı ve aortik distensibilite ile aralıklı Doppler ve doku Doppler yardımıyla değerlendirilen diyastolik fonksiyonlar açısından subklinik hipotiroidi ve kontrol grupları benzerdi.

Subklinik hipotiroidi ateroskleroz ilişkisi birçok çalışmada araştırılmış olmasına rağmen henüz açıklık kazanmamıştır. Bunun için daha çok sayıda hastanın dahil edildiği, uzun donem prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu alışma, subklinik hipotiroidili hastalarda ateroskleroz gelişiminde onemli yeri olan endotel disfonksiyonunu gostererek konuya katkıda bulunmaktadır.

ÖZET

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİLİ HASTALARDA ATEROSKLEROZUN NONİNVAZİF ERKEN GÖSTERGELERİ

DR. İSMAİL DOĞU KILIÇ

Tiroid hormonlarının majör etki yerlerinden birisi de kardiyovasküler sistemdir. Bu nedenle aşık ve subklinik hipotiroidinin birçok kardiyovasküler etkileri vardır. Ancak subklinik hipotiroidinin klinik ve preklinik ateroskleroz üzerine etkilerini inceleyen çalışma sonuçları çelişkilidir. Bu çalışmada, subklinik hipotiroidili hastalarda akıma bağlı dilatasyon, karotis intima-media kalınlığı ve aortik elastik indeksler değerlendirilerek subklinik hipotiroidi ile aterosklerozun ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Subklinik hipotiroidi saptanan 32 hasta ile (5 erkek, 27 kadın) ile tiroid fonksiyonları normal olan 29 kontrol (8 erkek, 21 kadın) çalışmaya dahil edildi. Her iki grubun yaş ortalaması birbirine benzerdi ($41,5 \pm 12,0$ ve $38,1 \pm 11,4$). Subklinik hipotiroidili grupta vücut kitle indeksi kontrollere göre daha yüksekti (sırasıyla, $28,6 \pm 5,9$ ve $24,9 \pm 6,5$, $p=0,02$) ancak bel ve kalça çevresi ölçümleri arasında fark yoktu. Endotel fonksiyonunun bir göstergesi olan brakiyal arterin akıma bağlı dilatasyonu hasta grubunda anlamlı derecede düşüktü ($11,5 \pm 4,9$ ve $14,9 \pm 4,2$, $p = 0,006$) ancak grupların karotis intima-media kalınlığı ve aortun elastik özelliklerini gösteren indekleri arasında fark yoktu.

Çalışmamızın sonuçları subklinik hipotiroidili hastalarda endotel fonksiyonlarının azaldığını göstermektedir. Ancak aterosklerozun prediktörü olan diğer noninvazif parametreler açısından fark saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler: Subklinik hipotiroidi, akıma bağlı dilatasyon, karotis intima media kalınlığı, aortik sertleşme

YABANCI DİL ÖZETİ

NONINVASIVE EARLY PREDICTORS OF ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM

ISMAIL DOGU KILIC, MD

Since cardiovascular system is one of the major targets of thyroid hormones, overt or subclinical hypothyroidism have many effects on this system. However, the studies on the effects of subclinical hypothyroidism on clinical or preclinical atherosclerosis show conflicting results. In the present study, we aimed to investigate the relationship between subclinical hypothyroidism and atherosclerosis by using flow mediated-dilatation, carotid intima-media thickness and indexes of aortic elastic properties.

Thirty two patients (5 men, 27 women) with subclinical hypothyroidism and 29 controls (8 men, 21 women) included in the study. Mean ages were similar between the groups ($41,5\pm 12,0$ vs $38,1\pm 11,4$). Body mass index was higher in the patient group ($28,6\pm 5,9$ vs $24,9\pm 6,5$, $p=0,02$), whereas waist and hip circumferences were similar. Flow mediated dilatation of the brachial artery which is a measure of endothelial function was lower in the patient group ($11,5\pm 4,9$ vs $14,9\pm 4,2$, $p=0,006$), however, no significant difference observed between the groups in terms of the carotid intima media thickness and the indexes of the aortic elastic properties.

This study shows endothelial function is impaired in patients with subclinical hypothyroidism. However, other noninvasive markers of atherosclerosis were similar between the groups.

Key words: Subclinical hypothyroidism, flow mediated dilatation, carotid intima-media thickness, aortic stiffness

KAYNAKLAR

1. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160:526-534.
2. Cooper DS. Clinical practice. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2001; 345:260-265.
3. Galley HF, Webster NR. Physiology of the endothelium. *Br J Anaesth*. 2004 Jul;93:105-113.
4. Glagov S., Weisenberg E., Zarins C.K., Stankunavicius R., and Kolettis G.J. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *New England Journal of Medicine*, 1987;316:1371–1375.
5. Zoungas S, Asmar RP. Arterial stiffness and cardiovascular outcome. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007 ;34:647-51.
- 6- 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.
7. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*. 2004;291:228-238.
8. Col NF, Surks MI, Daniels GH. Subclinical thyroid disease: clinical applications. *JAMA*. 2004;291:239-243.
9. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995 ;43:55-68

10. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1977 Dec;7:481-493
11. Hamburger, JI, Meier, DA, Szpunar, WE. Factitious elevation of thyrotropin in euthyroid patients [letter]. *N Engl J Med* 1985; 313:267.
12. Adlin V. Subclinical hypothyroidism: deciding when to treat. *Am Fam Physician*. 1998 ;57:776-780.
13. Cooper DS, Halpern R, Wood LC, Levin AA, Ridgway EC. L-Thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1984;101:18-24.
14. Staub JJ, Althaus BU, Engler H, Ryff AS, Trabucco P, Marquardt K et al. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. *Am J Med* 1992;92:631-642.
15. Fatourechi V. Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(1):65-71.
16. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001;344:501–509
17. Vinzio S, Trinh A, Schlienger JL, Goichot B. Cardiac consequences of subclinical dysthyroidism. Experimental, clinical, and epidemiologic data. *Presse Med*. 2005;34(16 Pt 1):1161-1164.
18. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev*. 2008 ;29:76-131.
19. Cooper DS, Halpern R, Wood LC, Levin AA, Ridgway EC. L-Thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial *Ann Intern Med*. 1984 ;101:18-24.

20. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med.* 2002;137:904-914.
21. Pirich C, Müllner M, Sinzinger H. Prevalence and relevance of thyroid dysfunction in 1922 cholesterol screening participants. *J Clin Epidemiol.* 2000 ;53:623-629
22. Thyroid functions and serum lipids in older women: a population-based study. *Bauer DC, Ettinger B, Browner WS. Am J Med.* 1998 ;104:546-551
23. Althaus BU, Staub JJ, Ryff-De Lèche A, Oberhänsli A, Stähelin HB. LDL/HDL-changes in subclinical hypothyroidism: possible risk factors for coronary heart disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1988 ;28:157-163
24. Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA. Circulating levels of oxidized low-density lipoprotein in overt and mild hypothyroidism. *Thyroid.* 2002 Nov;12:1003-1007.
25. Miura S, Iitaka M, Yoshimura H, Kitahama S, Fukasawa N, Kawakami Y et al. Disturbed lipid metabolism in patients with subclinical hypothyroidism: effect of L-thyroxine therapy. *Intern Med.* 1994 ;33:413-417.
26. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F et al. Lipid profiles and cardiovascular disease in the Whickham area with particular reference to thyroid failure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977 ;7:495–508
27. Hueston WJ, Pearson WS. Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. *Ann Fam Med* 2004 ;2:351–355
28. Kanaya AM, Harris F, Volpato S, Perez-Stable EJ, Harris T, Bauer DC. Association between thyroid dysfunction and total cholesterol level in an older biracial population: the health, aging and body composition study. *Arch Intern Med* 2002 ;162:773–779

29. Bindels AJ, Westendorp RG, Frolich M, Seidell JC, Blokstra A, Smelt AH The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: a need for case-finding? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:217-220
30. 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;166:379-386
31. 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 ;61:232-238
32. Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, Lavie L Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002;12:421-425
33. Lindeman RD, Romero LJ, Schade DS, Wayne S, Baumgartner RN, Garry PJ Impact of subclinical hypothyroidism on serum total homocysteine concentrations, the prevalence of coronary heart disease (CHD), and CHD risk factors in the New Mexico Elder Health Survey. *Thyroid* 2003;13:595-600
34. Bauer DC, Ettinger B, Browner WS Thyroid function and serum lipids in older women: a population-based study. *Am J Med* 1998;104:546-551
35. Efstathiadou Z, Bitsis S, Milionis HJ, Kukuvtis A, Bairaktari ET, Elisaf MS et al. Lipid profile in subclinical hypothyroidism: is L-thyroxine substitution beneficial? *Eur J Endocrinol* 2001;145:705-710
36. Caraccio N, Ferranini E, Monzani F Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1533-1538

37. Homoncik M, Gessl A, Ferlitsch A, Jilma B, Vierhapper H Altered platelet plug formation in hyperthyroidism and hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3006-3012
38. Muller B, Tsakiris DA, Roth CB, Guglielmetti M, Staub JJ, Marbet GA Haemostatic profile in hypothyroidism as potential risk factor for vascular or thrombotic disease. *Eur J Clin Invest* 2001; 31:131-137
39. Canturk Z, Cetinarslan B, Tarkun I, Canturk NZ, Ozden M, Duman C Hemostatic system as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2003;13: 971-977
40. Guldiken S, Demir M, Turgut B, Altun BU, Arikan E, Kara M Global fibrinolytic capacity in patients with subclinical hypothyroidism. *Endocr J* 2005 ;52:363-367
41. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F et al. The development of ischemic heart disease in relation to autoimmune thyroid disease in a 20-year follow-up study of an English community. *Thyroid*. 1996;6:155-160.
42. Hak AE, Pols HAP, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JCM Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med*. 2000;132:270-278.
43. Razvi S, Shakoor A, Vanderpump M, Weaver JU, Pearce SH. The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 ;93:2998-3007.
44. <http://www.kardiyo.net/kitap/ateroskleroz.shtml> 30 Aralık 2009 tarihinde ulaşılmıştır.

45. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med.*1999;340:115-126.
46. Ferro M, Conti M, Novero D, Micca FB, Palestro G. The thin intima of the internal mammary artery as the possible reason for freedom from atherosclerosis and success in coronary bypass *Am Heart J.* 1991 ;122:1192-1195
47. <http://www.merck.com/mmhe/sec03/ch032/ch032a.html> 16 Ocak 2010 tarihinde ulaşılmıştır.
48. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* 2002 Dec 19-26; 420: 868-874.
49. Topol E J. editor, *Textbook of Cardiovascular Medicine*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007
50. Shanahan CM, Cary NR, Metcalfe JC, Weissberg PL. High expression of genes for calcification-regulating proteins in human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest.* 1994 Jun;93:2393-2402.
51. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1995 ;92:1355-1374.
52. P P Toth Subclinical atherosclerosis: what it is, what it means and what we can do about it *Int J Clin Pract.* 2008 ;62:1246-1254.
53. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu, 2002
54. Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? *Circulation.* 2004;109:II27-33.

55. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Salvetti A. Vascular effects of endothelin-1 in essential hypertension: relationship with cyclooxygenase-derived endothelium-dependent contracting factors and nitric oxide. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2000;35(4 Suppl 2):S37-40.
56. Douglas SA, Louden C, Vickery-Clark LM, Storer BL, Hart T, Feuerstein GZ A role for endogenous endothelin-1 in neointimal formation after rat carotid artery balloon angioplasty. Protective effects of the novel nonpeptide endothelin receptor antagonist SB 209670. *Circ Res* 1994; 75: 190-197
57. Hahn AW, Resink TJ, Kern F, Buhler FR. Peptide vasoconstrictors, vessel structure, and vascular smooth-muscle proliferation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22: S37-43
58. Murphy J G. , Lloyd M A. Editors, *Mayo Clinic Cardiology Concise Textbook* , Mayo Scientific Press; 2007
59. Cyrus T, Praticò D, Zhao L, Witztum JL, Rader DJ, Rokach J et al. Absence of 12/15-lipoxygenase expression decreases lipid peroxidation and atherogenesis in apolipoprotein e-deficient mice. *Circulation.* 2001;103:2277-2282.
60. Gimbrone MA Jr, Topper JN, Nagel T, Anderson KR, Garcia-Cardena G. Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherogenesis .*Ann N Y Acad Sci.* 2000;902:230-239.
61. American Heart Association, *Heart Disease and Stroke Statistics—2007 Update*, American Heart Association, Dallas, TX (2007).
62. Ando F., Takekuma K., Niino N., Shimokata H. Ultrasonic evaluation of common carotid intima-media thickness (IMT)—influence of local plaque on the relationship between IMT and age. *J Epidemiol* 2000;10:S10-S17

63. Allan P.L., Mowbray P.I., Lee A.J., Fowkes F.G. Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease. The Edinburgh Artery Study. *Stroke* 1997, 28:348-353
- 64 .Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115:459-67
65. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, Coyle LC, Markwood TT, Vernalis MN. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intimal medial thickness. *Circulation*. 2002;106:2055-2060.
66. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol*. 1997;146:483-494.
67. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999 ;340:14-22.
68. Aminbakhsh A, Mancini GB. Carotid intima-media thickness measurements: what defines an abnormality? A systematic review. *Clin Invest Med*. 1999 ;22:149-157.
69. Kastelein JJ, de Groot E. Ultrasound imaging techniques for the evaluation of cardiovascular therapies. *Eur Heart J*. 2008 Apr;29:849-858.
70. Cobble M, Bale B. Carotid intima-media thickness: knowledge and application to everyday practice. *Postgrad Med*. 2010 ;122:7-15.

71. Bots ML, Baldassarre D, Simon A, de Groot E, O'Leary DH, Riley W et al. Carotid intima-media thickness and coronary atherosclerosis: weak or strong relations? *Eur Heart J*. 2007 ;28:398-406.
72. Korkmaz H, Onalan O. Evaluation of endothelial dysfunction: flow-mediated dilation. *Endothelium*. 2008 ;15:157-163.
73. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2002 ;39:257-265.
74. Kelm M. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. Flow-mediated dilatation in human circulation: diagnostic and therapeutic aspects. 2002 ;282:H1-5.
75. Anderson, T. J., Gerhard, M. D., Meredith, I. T., Charbonneau, F., Delagrangé, D., Creager, M. A et al. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 1995 ;75:71B-74B.
76. Pohl U, Holtz J, Busse R, Bassenge E. Crucial role of the endothelium in the vasodilator response to flow in vivo. *Hypertension*. 1985;8:37-44
77. Sun D, Huang A, Smith CJ, et al. Enhanced release of prostaglandins contributes to flow-induced arteriolar dilatation in eNOS knockout mice. *Circ Res*. 1999;85:288-293
- 78 . Mo Al-Qaisi, Rajesh K Kharbanda, Tarun K Mittal, and Ann E Donald Measurement of endothelial function and its clinical utility for cardiovascular risk *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4:647-652
79. Witte DR, Westerlink J, de Koning EJ, et al. Is the association between flow-mediated dilation and cardiovascular risk limited to low-risk populations? *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1987–1993.

80. Matsushima Y, Takase B, Uehata A, et al. Comparative predictive and diagnostic value of flow-mediated vasodilation in the brachial artery and intima media thickness of the carotid artery for assessment of coronary artery disease severity. *Int J Cardiol.* 2007;117:165-172.
81. Karatzis EN, Ikonomidis I, Vamvakou GD, Papaioannou TG, Protogerou AD, Andreadou I et al. Long-term prognostic role of flow-mediated dilatation of the brachial artery after acute coronary syndromes without ST elevation. *Am J Card.* 2006;98:1424-1428.
82. Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 1998; 32: 570-574.
83. Stefanadis C, Dernellis J, Tsiamis E et al . Aortic stiffness as a risk factor for recurrent acute coronary events in patients with ischaemic heart disease. *Eur. Heart J.* 2000; 21: 390-396
84. Dijk JM, van der Graaf Y, Grobbee DE, Bots ML. Carotid stiffness indicates risk of ischemic stroke and TIA in patients with internal carotid artery stenosis: The SMART study. *Stroke* 2004; 35: 2258-2262.
85. Dijk JM, Algra A, van der Graaf Y, Grobbee DE, Bots ML. Carotid stiffness and the risk of new vascular events in patients with manifest cardiovascular disease. The SMART Study. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 1213-1220.
86. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58: 1072-1083

87. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;34:77-83
88. Bembien DA, Winn P, Hamm RM, Morgan L, Davis A, Barton E Thyroid disease in the elderly. Part 1. Prevalence of undiagnosed hypothyroidism. *J Fam Pract* 1994 ; 38:577-582
89. Kahaly GJ. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2000;10:665-679.
90. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P et al. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2005 ;165:2467-2472
91. Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet* 2001;358:861-865
92. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004 Jun 15;109(23 Suppl 1):III27-32.
93. Lekakis J, Papamichael C, Alevizaki M, Piperigos G, Marafelia P, Mantzos J. Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilatation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and high-normal serum thyrotropin (TSH) values. *Thyroid* 1997; 7:411-414
94. Dagne AG, Lekakis JP, Protogerou AD, Douridas GN, Papaioannou TG, Tryfonopoulos DJ et al. Abnormal endothelial function in female patients with hypothyroidism and borderline thyroid function *Thyroid*. 1997 Jun;7:411-414.
95. Shavdatuashvili T. Lipoprotein profile and endothelial function in patients with subclinical and overt hypothyroidism. *Georgian Med News*. 2005 Dec;(129):57-60.

96. Cikim AS, Oflaz H, Ozbey N, Cikim K, Umman S, Meric Met al. Evaluation of endothelial function in subclinical hypothyroidism and subclinical hyperthyroidism. *Thyroid*. 2006 Feb;16(2):200-201.
97. Taddei S, Caraccio N, Viridis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3731-3737
98. Razvi S, Ingoe L, Keeka G, Oates C, McMillan C, Weaver JU The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1715-1723
99. Cabral MD, Teixeira PF, Silva NA, Morais FF, Soares DV, Salles E et al. Normal flow-mediated vasodilatation of the brachial artery and carotid artery intima-media thickness in subclinical hypothyroidism. *Braz J Med Biol Res*. 2009 May;42:426-32.
100. Clausen P, Mersebach H, Nielsen B, Feldt-Rasmussen B, Feldt-Rasmussen U. Hypothyroidism is associated with signs of endothelial dysfunction despite 1-year replacement therapy with levothyroxine. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Jun;70:932-937.
101. Taddei S, Caraccio N, Viridis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L Low-grade systemic inflammation causes endothelial dysfunction in patients with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 ; 91:5076-5082
102. Xiang GD, He YS, Zhao LS, Hou J, Yue L, Xiang HJ. Impairment of endothelium-dependent arterial dilation in Hashimoto's thyroiditis patients with euthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Jun;64:698-702.
103. Frick M, Schwarzacher SP, Alber HF, Rinner A, Ulmer H, Pachinger O et al. Morphologic rather than functional or mechanical sonographic parameters of the

brachial artery are related to angiographically evident coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Nov 20;40(10):1825-1830.

104. Holubkov R, Karas RH, Pepine CJ, Rickens CR, Reichek N, Rogers WJ et al. Large brachial artery diameter is associated with angiographic coronary artery disease in women. *Am. Heart J.* 2002;143, 802-807

105. Kullo IJ, Malik AR, Bielak LF, Sheedy PF 2nd, Turner ST, Peyser PA. Brachial artery diameter and vasodilator response to nitroglycerine, but not flow-mediated dilatation, are associated with the presence and quantity of coronary artery calcium in asymptomatic adults. *Clin Sci (Lond).* 2007 Feb;112:175-182

106. Nagasaki T, Inaba M, Henmi Y, Kumeda Y, Ueda M, Tahara H et al. Decrease in carotid intima-media thickness in hypothyroid patients after normalization of thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003 Nov;59:607-12.

107. Monzani F, Caraccio N, Kozàkowà M, Dardano A, Vittone F, Viridis A 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 May;89(5):2099-2106

108. Kim SK, Kim SH, Park KS, Park SW, Cho YW. Regression of the increased common carotid artery-intima media thickness in subclinical hypothyroidism after thyroid hormone replacement. *Endocr J.* 2009 Dec;56:753-8.

109. Adrees M, Gibney J, El-Saeity N, Boran G. Effects of 18 months of L-T4 replacement in women with subclinical hypothyroidism *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009 Aug;71:298-303.

110. Dullaart RP, de Vries R, Roozendaal C, Kobold AC, Sluiter WJ. Carotid artery intima media thickness is inversely related to serum free thyroxine in euthyroid subjects. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007 Nov;67:668-73.

111. Takamura N, Akilzhanova A, Hayashida N, Kadota K, Yamasaki H, Usa T et al. Thyroid function is associated with carotid intima-media thickness in euthyroid subjects. *Atherosclerosis*. 2009 Jun;204:e77-81.
112. Lack of significant association between intima-media thickness in the carotid artery and serum TSH level. The Tromsø Study. Jorde R, Joakimsen O, Stensland E, Mathiesen EB. *Thyroid*. 2008 Jan;18:21-25.
113. Chiche F, Jublanc C, Coudert M, Carreau V, Kahn JF, Bruckert E. Hypothyroidism is not associated with increased carotid atherosclerosis when cardiovascular risk factors are accounted for in hyperlipidemic patients. *Atherosclerosis*. 2009 Mar;203:269-276.
114. Nagasaki T, Inaba M, Kumeda Y, Hiura Y, Shirakawa K, Yamada S et al. Increased pulse wave velocity in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jan;91:154-158.
115. Faber J, Petersen L, Wiinberg N, Schifter S, Mehesen J Hemodynamic changes after levothyroxine treatment in subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002 ; 12: 319-324
116. Monzani F, Di Bello V, Caraccio N, Bertini A, Giorgi D, Giusti C, Ferranini E Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1110-1115
117. Obuobie K, Smith J, Evans LM, John R, Davies JS, Lazarus JH. Increased central arterial stiffness in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Oct;87:4662-4666.
118. Dagne AG, Lekakis JP, Papaioannou TG, Papamichael CM, Koutras DA, Stamatelopoulos SF et al. Arterial stiffness is increased in subjects with hypothyroidism. *Int J Cardiol*. 2005 Aug 3;103:1-6.

119. Owen PJ, Rajiv C, Vinereanu D, Mathew T, Fraser AG, Lazarus JH. Subclinical hypothyroidism, arterial stiffness, and myocardial reserve. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jun;91:2126-2132.
120. Peleg RK, Efrati S, Benbassat C, Fygenzo M, Golik A. The effect of levothyroxine on arterial stiffness and lipid profile in patients with subclinical hypothyroidism. *Thyroid.* 2008 Aug;18:825-830
121. Yan RT, Anderson TJ, Charbonneau F, Title L, Verma S, Lonn E. Relationship between carotid artery intima-media thickness and brachial artery flow-mediated dilation in middle-aged healthy men. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Jun 21;45:1980-1986.
122. Juonala M, Viikari JS, Laitinen T, Marniemi J, Helenius H, Rönnemaa T, Raitakari OT. Interrelations between brachial endothelial function and carotid intima-media thickness in young adults: the cardiovascular risk in young Finns study. *Circulation.* 2004 Nov 2;110:2918-2923.
123. Halcox JP, Donald AE, Ellins E, Witte DR, Shipley MJ, Brunner EJ, Marmot MG, Deanfield JE. Endothelial function predicts progression of carotid intima-media thickness. *Circulation.* 2009 Feb 24;119:1005-12.
124. Hu R, Wang WQ, Lau CP, Tse HF. Gender differences on brachial flow-mediated dilation and carotid intima-media thickness for prediction of spontaneous cardiovascular events. *Clin Cardiol.* 2008 Nov;31:525-530.
125. Kahaly GJ, Dillmann WH Thyroid hormone action in the heart. *Endocr Rev* 2005 ;26:704–728
126. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I. Diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation.* 2002; 105: 1387-1393

127. Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, Carella C, Panza N, Cittadini A, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2064-2067
128. Aghini-Lombardi F, Di Bello V, Talini E, Di Cori A, Monzani F, Antonangeli L et al. Early textural and functional alterations of left ventricular myocardium in mild hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2006; 155:3-9
129. Yazici M, Gorgulu S, Sertbas Y, Erbilen E, Albayrak S, Yildiz O et al. Effects of thyroxin therapy on cardiac function in patients with subclinical hypothyroidism: index of myocardial performance in the evaluation of left ventricular function. *Int J Cardiol* 2004;95:135-143
130. Vitale G, Galderisi M, Lupoli GA, Celentano A, Pietropaolo I, Parenti N, et al. Left ventricular myocardial impairment in subclinical hypothyroidism assessed by a new ultrasound tool: pulsed tissue Doppler. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4350-4355