

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**SUBKLİNİK HİPOTİROİDİDE TİROİD REPLASMAN
TEDAVİSİNİN ARTERİYEL SERTLİK ÜZERİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş.Grv.Dr. Gülay ÖZKEÇECİ

DANIŞMAN

YRD. DOÇ. DR. Alaettin AVŞAR

AFYONKARAHİSAR 2008

T. C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Tez Başlığı : Subklinik Hipotiroidide Tiroid Replasman
Tedavisinin Arteriyel Sertlik Üzerine Etkisi
Tezi Hazırlayan : Dr.Gülay Özkeçeci
Tez Savunma Tarihi : 17.10.2008
Tez Kabul Tarihi : 17.10.2008
Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Alaettin Avcı

İş bu çalışma jürimiz tarafından KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI'nda
TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

ONAY

DEKAN

TEŐEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde emeği geçen değerli hocalarım, Doç. Dr. Ersel Ornat, Yrd. Doç. Dr. Alaettin Avşar, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Melek ve Yrd. Doç. Dr. Gürsel Acartürk'e, birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkürü borç bilirim. Ayrıca yetişmemde ve bugünlere ulaşmamda büyük emekleri olan aileme, desteğini esirgemeyen eşime ve büyük özveri gösteren oğluma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gülay ÖZKEÇECİ
AFYONKARAHİSAR 2008

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	IV
I.GİRİŞ.....	1
II.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. TİROİD BEZİ VE TİROİD HORMONLARI.....	4
2.1.1. Tiroid Hormonlarının Sentezi.....	4
2.1.2. Tiroksin ve Triiodotironinlerin Dokulara taşınması.....	5
2.1.3. Tiroid Hormon Salgısının Düzenlenmesi.....	6
2.1.4. Tiroid Hormonlarının Dokulardaki İşlevleri.....	7
2.2. TİROİD HORMONLARININ VÜCUT FONKSİYONLARINA ETKİLERİ.....	8
2.2.1. Metabolizma Üzerine Etkileri.....	8
2.2.2. Solunuma Etkileri.....	8
2.2.3. Sindirim Sistemine Etkileri.....	8
2.2.4. Merkezi Sinir Sistemine Etkileri.....	8
2.2.5. Sempatik Sinir Sistemi Üzerine Etkileri.....	9
2.2.6. Kas işlevlerine Etkileri.....	9
2.2.7. Seksüel Fonksiyonlara Etkileri.....	9
2.2.8. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri.....	9
2.3. SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ VE ENDOTEL FONKSİYON BOZUKLUĞU.....	11
2.4. ENDOTEL VE FONKSİYONLARI.....	12
2.5. ENDOTEL FONKSİYON BOZUKLUKLARI.....	18
2.5.1. Arteriyel Sertliği Etkileyen Faktörler.....	19
2.6. ENDOTEL FONKSİYONLARINI DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ.....	21
2.6.1. Girişimsel Yöntemler.....	21
2.6.2. Girişimsel Olmayan Yöntemler.....	22
III.GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
IV.BULGULAR.....	29
V. TARTIŞMA.....	35
V.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları.....	43

VI.SONUÇ.....	44
VII.ÖZET.....	45
VIII.SUMMARY.....	47
IX.KAYNAKLAR.....	49

KISALTMALAR

ADP	: Adenozin Difosfat
AT II	: Anjiotensin II
ATP	: Adenozin Trifosfat
CRP	: C-Reaktif Protein
CWD	: Continious Wave Doppler
eNOS	: Nitrik Oksit Sentaz
FMD	: Flow Mediated Dilation, Akım aracılı dilatasyon
ET	: Endotelin
HDL	: High-Density Lipoprotein, Yüksek dansiteli lipoprotein
ICAM	: Intercellular Adhesion Molecule, Hücrelerarası adezyon molekülü
IMT	: Intima-media thickness (İntima-media kalınlığı)
LDL	: Low-Density Lipoprotein, Düşük dansiteli lipoprotein
MPI	: Miyokard Performans İndeks
NO	: Nitrik Oksit Sentaz
PAF	: Platelet Aktive Edici Faktör
PAI	: Plazminojen Aktivatör İnhibitör
PWD	: Pulse Wave Doppler
PWV	: Pulse Wave Velocity, Nabız dalga hızı
RI	: Refleksiyon İndeks
SI	: Stiffness İndeks
t-PA	: Tissue Plasminogen Activator, Doku plazminojen aktivatörü
TSH	: Tiroid Sitümüle Edici Hormon
VCAM	: Vascular Cell Adhesion Molecule, Damar hücresi adezyon molekülü
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
vWF	: Von Willebrand Faktör

TABLolar ÇİZELGESİ

TABLO-1	11
Tiroid Hormonlarının Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri	
TABLO-2	15
Endotel Hücresinde Sentezlenen ve Salgılanan Biyoaktif Maddeler	
TABLO-3	19
Endotel Fonksiyon Bozukluğuna Neden Olan Faktörler	
TABLO-4	29
Hastaların Demografik Özellikleri	
TABLO-5	30
Metabolik ve Biyokimyasal Değişkenler	
TABLO-6	30
Arteriyel Stiffness Değişkenleri	
TABLO-7	31
Ekokardiyografik Değişkenler	

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil-1	17
L-arjininden NO sentezi ve NO donörleri	
Şekil-2	24
Fotopletismografik yöntem ile sistolik ve diyastolik dalgaların elde edilmesi	
Şekil-3	32
Subklinik hipotiroidili hastalarda yaş ile PWV arasındaki korelasyon grafiği	
Şekil-4	32
Subklinik hipotiroidili hastalarda yaş ile SI arasındaki korelasyon grafiği	
Şekil-5	33
SI ile RI arasındaki korelasyon grafiği	
Şekil-6	34
TSH ile serum Total Kolesterol seviyesi arasındaki korelasyon grafiği	
Şekil-7	34
TSH ile serum LDL-Kolesterol seviyesi arasındaki korelasyon grafiği	

I.GİRİŞ

Subklinik hipotiroidi, tiroid sitümüle edici hormon (tirotropin, TSH) seviyesinde artma ve normal sınırlarda serbest tiroksin (sT4) düzeyleri ile karakterize bir tiroid hormon bozukluğudur. Subklinik hipotiroidi, genç nüfusun % 4.3'ünde görülen ve yaşla birlikte görülme sıklığı da artan yaygın bir hastalıktır. 60 yaşın üzerindeki kadınlarda ve çok yaşlı erkeklerde görülme sıklığı yaklaşık % 10' dur (1).

Kardiyovasküler sistem, tiroid hormonlarına son derece duyarlıdır. Tiroid fonksiyon bozukluklarının kardiyovasküler sistem üzerinde çok sayıda olumsuz etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Özellikle hipotiroidinin kardiyovasküler riskte artış ile birlikte olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak subklinik tiroid bozukluklarının, kardiyovasküler sisteme etkileriyle ilgili araştırmalar yakın zamanlarda yapılmaya başlanmıştır. Eldeki veriler, subklinik hipotiroidinin, özellikle genç kadınlarda, aortik ateroskleroz ve miyokard infarktüsü için risk faktörü olduğuna işaret etmektedir (2). Endotel fonksiyon bozukluğunun, aterosklerozun en erken döneminde ortaya çıktığı bilinmektedir. Arteriyel sertlik artışı, endotel fonksiyon bozukluğunda görülen bir bulgudur ve aterosklerozun erken safhalarında tespit edilir (3-5).

Subklinik hipotiroidide tiroid replasman tedavisinin, endotel fonksiyon bozukluğunu geriletebileceği düşünülmektedir (6).

Hipotiroidinin hangi mekanizmayla ateroskleroz riskini arttırdığı kesin olarak bilinmemekle beraber, birkaç faktör ateroskleroz risk artışından sorumlu tutulmaktadır. Bunlar:

- 1) Lipid metabolizmasında bozulma,
- 2) Düşük dansiteli lipoprotein (LDL:Low-density lipoprotein) oksidasyonu,
- 3) Trigliserid ve lipoprotein seviyelerinde artış,
- 4) İmmün kompleks aracılı damar hasarı,
- 5) Hiperhomosisteinemi,
- 6) Hemostatik değişikliklerdir (7).

Kardiyovasküler sistemin fizyolojisinde, endotel dokusunun önemli bir rolü vardır. Damar endotel dokusu, damarsal fonksiyonların sağlıklı bir şekilde sürdürülmesinde, damar bütünlüğünün korunmasında, vazokonstriktör (endotelin) ve vazodilatatör (nitrik oksit) maddelerin yapımında görevlidir. Aterosklerozun erken dönemlerinde endotel fonksiyon bozukluğunun oluştuğunu gösteren kanıtlar vardır. Ateroskleroz için zemin hazırlayan tüm risk faktörleriyle endotel fonksiyon bozukluğu arasında, güçlü bir ilişki söz konusudur (8). TSH' nin, hangi düzeylerde kardiyovasküler sisteme olumsuz etkileri olduğu net bilinmemektedir. Ancak hipotiroidinin erken safhalarında dahi gözlenen endotel fonksiyon bozukluğu nedeniyle, bu hastalar artmış ateroskleroz riski taşımaktadırlar (2).

Arteriyel sertlik artışı, kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Sigara içimi, yaşlılık, diabetes mellitus, hiperkolesterolemi ve hipertansiyon durumlarında arteriyel sertlik artmıştır. Ayrıca son zamanlarda yapılan çalışmalarda, hipotiroidide de santral arteriyel sertlikte artış saptanmıştır (9).

Subklinik hipotiroidi ve koroner kalp hastalığı arasındaki ilişki hususunda tam bir fikir birliği yoktur. Çalışmaların bir kısmında, subklinik hipotiroidi, koroner kalp hastalığı riskinde artışla ilişkili bulunmuştur. Az sayıdaki klinik çalışmada ise bu ilişki ortaya konamamıştır. Ayrıca bu hastalara tiroid replasman tedavisi uygulanması görüşü de tartışmalıdır (10).

İntima-media kalınlığı, arteriyel sertlik değerlendirilmesinde kullanılan bir yöntemdir. Klinik bir çalışmada subklinik hipotiroidili hastalara tiroid replasman tedavisi uygulanmış ve tedaviden altı ay sonra intima-media kalınlığında azalma tespit edilmiştir (11).

Subklinik hipotiroidili hastalara tedavi uygulanıp uygulanmayacağı hususu da tartışmalıdır. Halen, subklinik hipotiroidili hastalarda, hem koroner arter hastalığı gelişimi riski hem de bu hastalara replasman tedavisi

uygulanımının gerekliliği hususları yeterince açık değildir. Bu konular çok denekli, ayrıntılı, randomize kontrollü klinik çalışmalar ile açıklığa kavuşturulabilecektir.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. TİROİD BEZİ VE TİROİD HORMONLARI

Tiroid bezi, birbirine istmus ile bağılı olan iki lobdan oluşur. Larinks ve trakeanın kıkırdak dokularının ön ve yan kısımlarını örter. Gevşek bir bağ dokusu ile bu yapılara bağılıdır. Normal bireylerde tiroidin ağırlığı, yaş, vücut ağırlığı, diyetle alınan iyot miktarı gibi faktörlere bağılı olmakla birlikte, ortalama olarak 10-20 gramdır (12).

Tiroid bezi, insan vücudunun en büyük endokrin organıdır. Başlıca fonksiyonu, tiroid hormonlarının salgılanmasıdır. Tiroid bezi tarafından salgılanan metabolik olarak aktif hormonların yaklaşık % 93'ü tiroksin, % 7'si triiyodotironindir. Fakat tiroksinin hemen hemen tamamı dokularda triiyodotironine dönüştürülür (13).

Işık mikroskobu ile bakıldığında, tiroid bezinin değışik büyüklükteki folliküllerden (100-300 mikron çapında) oluştuğı görülür. Bu folliküller, kolloid denilen salgı maddesi ile doludur ve kübik epitelyum benzeri hücrelerle çevrilidir. Kolloidin ana bileşeni, tiroglobulin denilen büyük bir glukoproteindir (12).

2.1.1. Tiroid Hormonlarının Sentezi:

Tiroid bezi fonksiyonlarının düzenlenmesinde ilk basamağı, hipotalamustan salgılanan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) oluşturur. TRH, hipofizin anteromedial bölgesini uyararak, tiroid stimulan hormon (TSH) salgılanmasını uyarır. TSH salgılanması diürnaldir. Serum TSH düzeyi sabahın erken saatlerinde ve akşamın geç saatlerinde pik yaparken, gün ortası ve akşamın erken saatlerinde düşüktür (14).

Tiroid hormonlarının sentezi ve sekresyonu çeşitli aşamalardan geçerek gerçekleşir. İlk aşamayı, tiroid hücreleri içerisine iyot girişi oluşturur. İyot, plazmadan tiroid hücresine aktif taşıma yoluyla alınır (15). Hücre içerisine giren iyot, tiroid peroksidaz enzimi ile oksidasyona uğrar ve follikül hücresince sentezlenen tiroglobulin üzerindeki tirozil rezidülerine bağlanır. Bu şekilde oluşan iyodotirozin molekülleri monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT), hormonal yönden aktif değıldirler. Sonraki aşama,

iyodotirozin moleküllerinin tekrar tiroid peroksidaz enzimi vasıtasıyla oksidatif olarak birleşerek, hormonal yönden aktif olan iyodotironinleri oluşturmasıdır. Bunların başlıcaları T3 ve T4'tür. Aktif olan tiroid hormonları, tiroglobulin proteazlarla hidrolize uğrarlar. Açığa çıkan serbest T3 ve serbest T4 kana verilir. DIT ve MIT'deki iyot, tiroid bezinde bulunan deiyodinazlar tarafından ayrılır ve tekrar tiroid hormon sentezinde kullanılır (12). Sentezleri tamamlanan tiroid hormonları, folliküller içerisinde depo edilirler. Depo edilen tiroid hormonları, vücudun normal ihtiyacını 2-3 ay süreyle karşılamaya yetecek düzeydedir. Bu nedenle tiroid hormon sentezi kesildiği zaman, yetersizlik belirtileri birkaç ay gözlenmez (13). Dolaşımdaki T4'ün tamamı, T3'ün % 20'si tiroid bezinde sentezlenir. T3'ün büyük kısmı ise, böbrek ve karaciğer gibi dokularda 5'-deiyodinaz enzimi ile T4'ün deiyodinasyonu sonucu oluşur (12).

2.1.2. Tiroksin ve triiyodotironinlerin dokulara taşınması

Plazmaya salınan tiroksin ve triiyodotironinin % 1'lik bölümü hariç, hepsi çeşitli plazma proteinleriyle birleşir. Esas olarak bağlandığı protein, tiroksin bağlayıcı globulindir. Daha az oranda da tiroksin bağlayıcı prealbümin ve albümine bağlanır (15).

Plazmada bulunan bağlayıcı proteinlerin tiroid hormonlarına ilgisi yüksek olduğu için, dokulara serbestleşmeleri de yavaş olur. Kandaki tiroksinin yarısı, yaklaşık her 6 günde bir doku hücrelerine serbestleşirken, bağlayıcı proteine ilgisi daha az olan triiyodotironinin yarısı, yaklaşık 1 gün içerisinde hücre içerisine serbestleşir (13).

Hücre içerisine giren tiroid hormonları, nükleer reseptörlerine bağlanarak etkilerini gösterirler. T3, T4'e göre reseptörlere daha yüksek afinite ile bağlanır. Bu nedenle T3'ün biyolojik aktivitesi daha yüksektir. Alfa ve Beta olmak üzere iki tane T3 reseptör geni tanımlanmıştır. Her bir reseptör, 2 tane mRNA sentezler (Alfa-1 ve Alfa-2, Beta-1 ve Beta-2) (16,17). T3 aynı zamanda, nükleer reseptörlere bağlanmadan, bağımsız olan ektranükleer bazı etkilere de sahiptir. Ekstranükleer etkiler, aminoasitlerin, şekerin ve kalsiyum transportunun hızlı stimülasyonu ile sonuçlanır (18).

2.1.3. Tiroid Hormon Salgısının Düzenlenmesi

Vücutta, metabolik aktivitenin normal seviyelerde seyretmesi için tiroid hormonunun uygun miktarda salgılanması gerekir. Bunu sağlamak için, hipotalamus ve ön hipofiz bezi yoluyla işleyen özel geri bildirim mekanizmaları, tiroid hormonlarının salgılanmasını kontrol eder (12).

TRH (Tirotropin Serbestleştirici Hormon): Hipotalamusun median eminensindeki sinir uçlarından salgılanır. Hipotalamustan ön hipofize portal sistem aracılığıyla taşınır. Tripeptid yapıda olan bu hormon, doğrudan ön hipofiz hücrelerini etkileyerek TSH salgısını artırır. TRH ilk basamakta, hipofiz hücre zarında bulunan TRH reseptörlerine bağlanır. Ardından ikinci haberci sistemi aktive olur ve fosfolipaz C oluşur. Bunu kalsiyum iyonları ve diaçil gliserol oluşumu dahil birçok ikinci haberci ürünlerinin oluşumu izler ve sonunda TSH'nin serbestleşmesi sağlanır (12).

TSH (Tirotropin): Ön hipofizden salgılanan, yaklaşık 28000 molekül ağırlığında olan, glikoprotein yapısında bir hormondur. Tiroid bezinden T3 ve T4 salgılanmasını artırır. Tiroid bezi üzerine etkileri:

- i. Folliküllerde daha önce depo edilen tiroglobulinin proteolizinin artması sonucu, tiroid hormonlarının dolaşım kanına serbestleşmesi ve folliküler maddenin azalması,
- ii. İyot pompa aktivitesinde artış sonucu, tiroid bezi hücrelerinde iyot tutulumunun artması (bazen hücre içi iyot konsantrasyonu, hücre dışı iyot konsantrasyonunun 8 katına çıkar)
- iii. Tirozinin iyotlanması artması sonucu tiroid hormonu oluşumu için kenetlenmenin oluşması,
- iiii. Tiroid hücrelerinin büyüklüğünün ve salgı aktivitelerinin artması,
- iiiii. Tiroid hücre sayısının artmasına ek olarak, hücrelerin kübik şekilden silindirik şekle dönüşmesi ve tiroid epitelyumunun follikül içine çok sayıda katlantı oluşturması (13).

Vücut sıvılarındaki tiroid hormonunun artması, ön hipofizden TSH salgılanmasını azaltır. Çeşitli duygusal reaksiyonlar ve ısı artışı gibi durumlar, hipotalamustan TRH salınımını etkileyen diğer faktörlerdir (15).

2.1.4. Tiroid Hormonlarının Dokulardaki İşlevleri:

Tiroid hormonlarının genel etkileri, çekirdekdeki pek çok genin transkripsiyonlarını sağlamaktır. Bu nedenle, tüm hücrelerde, yapısal ve taşıyıcı proteinlerin, enzimlerin ve pek çok maddenin yapımında rol oynarlar (13).

Reseptörleri, hücre nükleusunda ya DNA ipliklerine bitişik ya da hemen onların yakınında bulunur. Reseptörler, tiroid hormonları ile bağlanınca aktif hale gelir ve transkripsiyonu başlatırlar. Bununla birlikte çok sayıda farklı haberci RNA oluşur. Haberci RNA oluşumunu takiben sitoplazmik ribozomlarda RNA translasyonu başlar. Ancak tüm proteinler benzer oranda artmaz. Bazıları çok, bazıları daha az oranda artar. Hemen hemen tüm dokularda metabolizmada artış olur. Protein sentez hızında artışla beraber protein yıkım hızında da artış olur (15).

Tiroid hormonları, mitokondrilerin sayısı ve büyüklüklerini arttırdıklarından, hücresel işlevlere enerji sağlamak için gerekli olan adenozin trifosfat (ATP) oluşumunu da arttırmırlar. Aşırı yüksek konsantrasyonda tiroid hormonu verildiği zaman, mitokondriler aşırı derecede şişer ve oksidatif fosforilasyon işleminde kenetlenme gerçekleşmez. Sonuçta çok az miktarda ATP, büyük miktarda ısı oluşumu ortaya çıkar. Öte yandan, doğal koşullarda, tirotoksikozlu kişilerde bile tiroid hormonunun bu etkiye yol açacak düzeyde arttığı konusunda kuşkular vardır (13).

Tiroid hormonları, hücre zarında bulunan ve iyonların aktif transportunu sağlayan Na-K ATP-az enzimini de arttırmırlar. Bu enzim, dokularda sodyum ve potasyum transportunu enerji kullanarak sağladığı için, vücutta ısı oluşumu da artar. Tiroid hormonlarının metabolizma hızını arttırma mekanizmalardan birinin de bu olabileceği sanılmaktadır (15).

Tiroid hormonlarının büyüme üzerine de etkileri vardır. Bu etkilerini esas olarak büyüme dönemindeki çocuklarda gösterirler. Hipotiroidili çocuklarda büyüme büyük oranda geri kalır. Hipertiroidili çocuklar ise erken yaşlarda daha uzun boyludurlar. Ancak kemikler daha çabuk olgunlaşır ve epifiz plakları daha erken kapanır. Sonuçta, erişkin döneme ulaşıldığında, boy normale göre daha kısa kalmıştır (13).

2.2. TİROID HORMONLARININ VÜCUT FONKSİYONLARINA ETKİLERİ

2.2.1. Metabolizma Üzerine Etkileri:

a) Karbonhidrat metabolizmasına etkileri: Tiroid hormonları, glukozun hücreler tarafından tutulumunda, glikolizde, glukoneogenezde, sindirim sisteminde glukozun emilim hızında ve insülin salgılanmasında artışlara neden olurlar (12).

b) Yağ metabolizmasına etkileri: Yağlar, uzun süreli enerji üretimi için gerekli olan esas kaynaktırlar. Tiroid hormonları, yağ dokusundan plazmaya serbest yağ asidi serbestleşmesine neden olurlar. Aynı zamanda, hücrelerde yağ asitlerinin oksidasyonunu da arttırmırlar. Tiroid hormonlarında artış, serbest yağ asidi artışına neden olurken, plazmadaki kolesterol, fosfolipid ve trigliseridlerin miktarını ise azaltır. Öte yandan vücutta tiroid hormonunun azalması, karaciğerde aşırı yağ depolanmasına ve sonuçta yağlı karaciğer gelişmesine neden olur. Hipotiroidizmde, plazmada total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (LDL-K) ve trigliserid miktarı artmıştır (19).

c) Vitamin metabolizmasına etkileri: Vitaminler, bazı enzim ve koenzimlerin parçası oldukları için, tiroid hormonu artışında fazla miktarda alınmaları gerekir. Aksi takdirde göreceli olarak vitamin eksikliği olacaktır (13).

d) Bazal metabolizma hızına etkileri: Tiroid hormonlarının enerji metabolizmasını düzenledikleri bilinmektedir. Bunu nasıl yaptıklarına ilişkin pek çok biyokimyasal ve moleküler hipotez vardır. Şu an için kabul gören mekanizma, hücresele mekanizmadır (20).

2.2.2. Solunuma Etkileri: Tiroid hormonları, solunum merkezinde hipoksi ve hiperkapniye normal cevabın sürdürülmesini sağlarlar. Ağır hipotiroidili hastalarda, mekanik ventilasyon gerektirecek derecede hipoventilasyon oluşur (11).

2.2.3. Sindirim Sistemine Etkileri: Tiroid hormonları, iştahı, sindirim salgılarını ve mide-barsak hareketlerini arttırmırlar. Hipotiroidide kabızlık görülürken, hipertroidide ishale sık rastlanır (13).

2.2.4. Merkezi Sinir Sistemine Etkileri: Hipertiroidide sinirlilik, aşırı endişe ve paranoya gibi çeşitli psikonörotik bozukluklar oluşabilir.

Hipotiroidide ise, unutkanlık, hafıza noksanlığı, konsantrasyon eksikliği, uyku hali ve depresyon görülebilir (21).

2.2.5. Sempatik Sinir Sistemi Üzerine Etkileri: Katekolaminlerin seviyesi hipotiroidide artmışken, hipertroidide azalmış veya normal tespit edilmiştir. Ancak hipertroidide hiperadrenerjik, hipotiroidide ise hipoadrenerjik semptomlar izlenir. Bu çelişkiyi açıklamada, hipotiroidide katekolaminlere karşı duyarlılığın azaldığı, hipertiroide ise artmış olduğu kabul edilmektedir. Tiroid hormon replasmanı, beta adrenerjik gen ekspresyonunda ve dolayısıyla beta adrenerjik duyarlılıkta artışa neden olur (23,24).

2.2.6. Kas İşlevlerine Etkileri: Tiroid hormonlarında hafif artış, genellikle kasların güçlü bir şekilde cevap vermesine neden olur. Hipertroidide ince kas tremoru görülür. Hipotiroidide ise protein katabolizması nedeniyle kaslar güçsüzleşir ve gevşemelerinde yavaşlama oluşur (21).

2.2.7. Seksüel Fonksiyonlara Etkileri: Seksüel fonksiyonların normal devam etmesi için, tiroid hormonları hemen hemen normal olmalıdır. Hem hipotiroidili, hem de hipertroidili erkeklerde libido kaybı görülür. Kadınlarda, hipotiroidide, oligomenore ve amenore görülürken; hipertroidide, menoraji ve polimenoreye rastlanır. Tiroid hormonları, gonadlar üzerine doğrudan metabolik etki ya da seksüel fonksiyonları kontrol eden ön hipofiz hormonlarına geri bildirim yoluyla tesir ederek bu sonuçlara yol açarlar (13).

2.2.8. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri: Tiroid hastalıklarının kardiyovasküler sistem üzerine etkileri, uzun zamandan beri bilinmektedir.

T3, fizyolojik olarak aktif bir hormondur. T3, karaciğerde, böbrekte ve az miktarda hipofiz bezinde olmak üzere, büyük oranda T4'den 5' iyodinaz enzimi aracılığıyla sentezlenir (14). Tiroid hormonları, plazmada büyük oranda (>% 95) proteinlere bağlı olarak taşınırlar (25). Nükleer reseptörlere bağlanarak gen ekspresyonuna aracılık ederler. Alfa miyozin ağır zincir (MHC: Myosin Heavy Chain) ve sarkoplazmik retikulumda bulunan kalsiyum ATPaz da dahil olmak üzere pek çok gen üzerine pozitif düzenleyici görevleri vardır. Öte yandan, beta MHC ve fosfolamban genleri üzerinde de negatif düzenleyici rol oynarlar (26).

Memeli kalbinde 2 adet tiroid hormon reseptör geni tanımlanmıştır. Bunlar tiroid hormon reseptörü (TR) Alfa ve TR Beta'dır. TR Alfa'nın, Alfa-1 ve Alfa-2; TR Beta'nın ise, Beta-1 ve Beta-2 olmak üzere en az 2 tane haberci RNA ürünleri vardır (27). Hipotiroidili hayvanlarda yapılan bir çalışmada, TR Alfa-1 ve Alfa-2 haberci RNA seviyeleri yüksek bulunmuştur. Tiroid hormon replasman tedavisinden 72 saat sonra, kontrol grubuna göre hipotiroidili grupta, Alfa-1 ve Alfa-2 haberci RNA seviyelerinin daha fazla düştüğü görülmüştür (28). Dilate kardiyomyopati hastalarda yapılan bir çalışmada ise, sol ventrikül miyokardında, TR Alfa-1 ve TR Alfa-1/TR Alfa-2 oranı normal miyokarda göre düşük bulunmuştur (29).

Kalp hızı, hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonların düzenlenmesinde önemli role sahiptir. Kalp hızında artış, atım volümünde de artışa yol açar. Yüksek kalp hızı, diyastolik gevşeme oranını arttırarak, erken kardiyak dolumu arttırır (lusitropik etki) (28). Tiroid hormonlarının pozitif kronotropik etkileri vardır. İstirahatte, sinüs taşikardisi, hipertroidinin en yaygın görülen kardiyovasküler sistem bulgusudur. Belirgin hipertroidide atriyal fibrilasyon görülme sıklığı da artmıştır. Hipotiroidide ise bradikardi görülmektedir (29).

Kalbin önyüğü, diyastol sonu hacim ve miyokard performansı üzerinde önemli etkilere sahiptir (30). Dolayısıyla önyük, atım hacminin belirlenmesinde Frank-Starling Yasası gereği oldukça önemlidir. Hipertroidide, Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi aktive olmuştur (31). Öte yandan tiroid hormonları, eritropoetin salgılanmasını da arttırlar. Böylece kan hücreleri ve kan hacmi artar. Sonuçta kalbin önyüğü artmış olur (32).

Kalbin ardyüğü de, önyükte olduğu gibi, diyastol sonu hacmin belirlenmesinde ve miyokard performansı üzerinde oldukça etkilidir. Ardyük, atım hacminin önemli belirleyicisidir. Ardyük, normal organizmada arteriyel basınç ile düzenlenir. Ventrikül boyut ve geometrisindeki değişiklikler ardyüğü etkileyebilir (33). Tiroid hormonları, doğrudan arteriyel düz kas gevşemesine yol açarak akut ve kronik olarak sistemik vasküler direnci azaltırlar. Sonuçta hipertroidide ardyük azalır (34). Sistemik vasküler dirençte azalma, diyastolik

kan basıncını azaltır ve kalp debisini artırır. Debi artışı sonucu, dokulara oksijen sunumu da artar. Neticede de, bazal metabolizma hızı ve oksijen tüketimindeki artışlar desteklenmiş olur (35).

Tiroid fonksiyon bozukluklarının, kardiyak fonksiyonlar üzerine etkileri Tablo-1'de gösterilmiştir (36).

Tablo-1: Tiroid Hormonlarının Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Değişkenler	Normal Değerler	Hipertiroidi	Hipotiroidi
Kan Hacmi (normal değerlerin yüzdesi olarak)	100	105.5	84.5
Kalp Hızı (atım/dakika)	72-84	88-130	60-80
Kalp Debisi (litre/dakika)	4.0-6.0	>7.0	<4.5
Sistemik Damar Direnci(dyn.saniye/cm ⁻⁵)	1500-1700	700-1200	2100-2700
Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu (%)	>50	>65	≥ 60
İzovolümetrik Gevşeme Zamanı (milisaniye)	60-80	25-40	>80

2.3. SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ VE ENDOTEL FONKSİYON BOZUKLUĞU

En sık görülen tiroid fonksiyon bozukluğu olan subklinik hipotiroidi, serum serbest T4 seviyesinin normal, TSH seviyesinin ise yüksek olduğu bir durumdur. Klinik belirti çok az veya yoktur. Görülme sıklığı ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Ancak son yapılan çalışmalarda, prevalansı % 4-10 civarında bulunmuştur. Yaşla birlikte sıklığının dramatik olarak arttığı ve 65 yaş üzeri kadınlarda ortalama %17,4'e yükseldiği belirtilmekle beraber, daha ileri yaşlarda subklinik hipotiroidinin azaldığı ve 80 yaş üzeri kadınlarda %6,2'ye düştüğü bildirilmektedir (37-39).

Subklinik hipotiroidi, genellikle asemptomatiktir, hastaların %30 kadarında tiroid hormon yetersizliğini düşündürecek belirtiler olabilir (37,40). Tiroid hormon eksikliği belirtilerini saptamak için 25000 hastayı içeren bir çalışma yapılmıştır. Subklinik hipotiroidi olduğu belirlenen 2336 hastada,

ötiroid olgulara göre aşağıdaki belirtiler daha fazla görülmüştür. Buna göre; %28 oranında cilt kuruması, %24 hafıza zayıflığı, %22 zihinsel yavaşlama-konsantrasyon güçlüğü, %22 kas güçsüzlüğü, %18 halsizlik, %17 kas krampları, %15 soğuğa tahammülsüzlük, %12 göz çevresinde şişlik, %8 kabızlık ve %7 oranlarında ses kabalaşması tespit edilmiştir (37).

Kardiyovasküler sistem fizyolojisinde, endotel hücreleri önemli bir yere sahiptirler. Endotel fonksiyonlarının sağlıklı bir şekilde devam etmesi, nitrik oksit (NO) salgılanması ve damar bütünlüğünün korunmasında önemlidir. Aterosklerozun erken dönemlerinde, endotel fonksiyon bozukluklarını gösteren kanıtlar mevcuttur (41).

Subklinik hipotiroidinin ateroskleroza neden olabildiğini ortaya koyan çalışmalar vardır. Bu çalışmaların bazılarında, subklinik hipotiroidinin, lipid metabolizması üzerine oldukça olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir (37,42-45). Bazı çalışmalar ise, subklinik hipotiroidinin, lipid profilinden bağımsız olarak, endotelial etkiler sonucu ateroskleroza yol açtığını düşündürmüştür (46). Bu grup hastalarda, tiroid replasman tedavisinin, endotel fonksiyonlarını düzelttiğini gösteren çalışmalar vardır (10).

2.4. ENDOTEL VE FONKSİYONLARI

Endotel hücreleri, büyük arterleri, venleri, kapillerleri ve lenf yatağının lümenal yüzeyini döşeyen, önemli yapısal ve işlevsel farklılıklarına rağmen temel fonksiyonları benzerlik gösteren, yassı epitel hücrelerinden köken alan hücrelerdir (47). Endotel hücreleri, 10-15 mikrometre uzunluğunda olup, yassı-uzun çekirdeklere sahiptirler. Yetişkinlerde 2,5 kg civarında ağırlığa sahip olup, kapladıkları alan ortalama 6000'm² 'dir. Endotel hücreleri, birbirlerine iki tip bağla bağlanırlar (47,48):

- a) Sıkı bağlantılı birimler (tight junction)
- b) Aralıklı bağlantı birimleri (gap junction)

Araştırmacılar, endotel ile ilgili çalışmalar başlamadan önce, endotel hücrelerinin çok sayıda işlevi olabileceğini tahmin etmişlerdir. Bu konuyla

ilgili deneysel çalışmalar, 1975 yılından sonra hız kazanmıştır. Endotelin, dokularla kan arasında seçici bir bariyer olmanın ötesinde, hemostazda da çok önemli görevleri olduğu gösterilmiştir. Bu genel fonksiyonlarına ek olarak endotel, çeşitli organlarda farklılaşarak o organa özgü fonksiyonların yerine getirilmesinde de rol alabilir. Örneğin, akciğerde gaz değişiminin sağlandığı alveoler endotel hücreleri veya dalak ve karaciğerde fagositoz yapan endotel hücreleri gibi (49).

Endotel hücrelerinin görevleri temel olarak şöyle sınıflandırılabilir:

1) Seçici bariyer görevi: Büyük moleküllü protein ve lipoproteinlerle çevre doku arasında, seçici geçirgen rol oynarlar (50).

2) Trombosit agregasyonu ve trombozisi önleme: Trombüs oluşumu, dolaşan kandaki trombotik ve fibrinolitik faktörler arasındaki dengeye bağlıdır. Endotel hücreleri, kan hücrelerinin damar duvarına yapışmasına engel oluşturan ve trombojenik olmayan bir yüzey meydana getirirler. Güçlü bir trombosit antiagreganı ve vazodilatatör olan prostasiklin (PG I₂:Prostaglandin I₂), damar endotelinde, araşidonik asitten oluşan en önemli metabolittir (51,52). Endotel hücrelerinde oluşacak herhangi bir hasar, trombojenik olmayan yüzeyin bozulmasına ve pıhtılaşma sisteminin aktive olmasına neden olur. Endotel hücrelerinin yüzeyinde bulunan heparin/heparan sülfat tabakası, antitrombin III için kofaktör görevi görür. Antitrombin III'de trombin ve aktive olmuş IX, X ve XII faktörlerini inaktive ederek pıhtılaşmayı kontrol altında tutmaktadır (51,52).

3) İmmün kompetan hücrelerle birlikte savunma mekanizmalarına katılma: Endotel hücreleri, lokal etkili moleküller veya dolaşan hücreler için uygun yüzey reseptörleri sentezleyerek, bu hücrelerin fonksiyonlarını kontrol ederler. Sağlıklı endotel hücresi, lökositlerin yapışmasına karşı dirençlidir. Fonksiyonları normal olan endotel, doku hasarının olduğu bölgelere olan inflamatuvar hücre göçünü de düzenler. Fakat bu mekanizma bozulmuş ve yanlış işler hale gelmişse, aterosklerozun erken lezyonlarından da sorumlu olabilir (53,54). Arteriyel endotel hücresi, aterosklerotik diyet ile beslenme sonrasında, lökositleri bağlamak için özel

adezyon molekülleri sentezler. Bunlar, immünglobülin ailesi üyeleri olan, damar hücresi adezyon molekülü (VCAM:Vascular Cell Adhesion Molecules), hücrelerarası adezyon molekülü (ICAM: Intercellular Adhesion Molecules) ve E-selektindir (55).

4) Dolaşımda bulunan lipoproteinlerin metabolizmasına katılarak, subendotelyal bölgeye geçecek lipoproteinlerin tabiatına karar vermek (50).

5) Damar tonusunun düzenlenmesi: Arteriyel sistemin görevi, dokulara yeterli perfüzyonu sağlamak, her kalp atımı sırasında kan basıncında ve akımında oluşabilecek değişiklikleri dengelemektir. Dokularda, kapiller damarlar düzeyinde kan akımı, arteriyol ve postkapiller venül tonusundaki değişimlerle sabit tutulur. Akımın bu şekilde düzenlenmesi, damar yatağının direncinin değiştirilebilmesine bağlıdır (56). Endotel hücreleri, çeşitli vazodilatatör ve vazokonstriktör maddeler salgırlar. Asetilkolinle endotelyal dokudan NO salınımının gösterilmesinin ardından, bradikinin, serotonin, adenzin difosfat (ADP), adenzin trifosfat (ATP), vazopressin, endotelin, substans-P ve trombin gibi birçok farmakolojik ajanın da endotelyal dokudan NO, endotel kökenli hiperpolarizan faktör, prostasiklin gibi vazodilatatör maddelerin salınımına yol açtıkları fark edilmiştir. Ayrıca, endotel hücrelerinden vazokonstriktör olarak, anjiyotensinojen, prostaglandinler, platelet aktive edici faktör (PAF) salgılanır (57). Bu ajanların, aynı zamanda damar düz kasları üzerinde de reseptörleri bulunmaktadır. Bu reseptörlerin söz konusu ajanlarla uyarılması, damarlarda kasılmayla sonuçlanır. Bir çok vazoaktif ajanın damarlar üzerindeki net etkileri, endotel üzerinden dolaylı olarak yaptıkları vazodilatasyon ile, düz kas üzerinden yaptığı vazokonstriksiyon arasındaki dengeye bağlıdır. Damar içindeki endotelin sıyrılması veya endotel fonksiyonlarının bozulması gibi durumlarda, söz konusu ajanların damarlar üzerindeki etkileri vazokonstriktif yönde olacaktır (57).

Endotel hücreleri, salgıladıkları medyatörlerle, pıhtılaşma, fibrinolizis, damar tonüsü, dolayısıyla kan akışı ve kan basıncı üzerine etkili olurlar. Endotel hücrelerinden salgılanan maddeler Tablo 2'de gösterilmiştir (58).

Tablo-2: Endotel Hücresinde Sentezlenen ve Salgılanan Biyoaktif Maddeler.

Vazoaktif Proteinler	Büyüme Faktörleri ve Sitokinler
Endotel Kaynaklı Gevşetici Faktör (EDRF,NO)	Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü
Endotelin	Granülosit-Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
Prostasiklin (PG I ₂)	Platelet Aktive Edici Faktör (PAF)
	İnterlökinler (1,6,8)
Prokoagülanlar	Antitrombotik ve Antikoagülan Faktörler
Plazminojen Aktivatör İnhibitörü (PAI) (PAI-1, PAI-2, PAI-3 ve Proteaz Neksin)	Doku Plazminojen Aktivatörü (t-PA)
Fibronektin	Trombomodulin
Faktör IX Bağlayıcı Protein	Protein S
Faktör V ve XII Aktivatörü	NO
	Ekstresek Sistem İnhibitörü
	Antitrombin III
	Prostasiklin (PG I ₂)

Endotel hücreleri, bilinen en güçlü vazokonstriktör ajanlar olan endotelin ve anjiyotensin II (AT II) 'yi de üretirler. Anjiyotensin II, vazokonstriktör etkisinin yanında prooksidandır. Ayrıca endotelin üretimini de uyarır (59). Endotelin, AT II ile birlikte, düz kas hücre proliferasyonunu arttırarak, ateromatöz plak gelişimine katkıda bulunur (60).

Endotelinlerin (ET), parakrin aktiviteleri ve güçlü vazokonstriktif özellikleri vardır (61). Şimdiye kadar ET-1, ET-2, ET-3 ve ET-4

tariflenmiştir. ET-1, bilinen en kuvvetli vazokonstriktördür ve bu grubun en önemli izoformudur. Endotelin denilince ET-1 anlaşılır. ET-2'nin rolü henüz anlaşılamamıştır. ET-3 ise beyin dokusunda çok bulunur, nöral endotelin olabilir (62). ET-1, öncü molekül olarak salgılanır ve endotelin dönüştürücü enzim tarafından aktif forma çevrilir (63). Endotelin, genelde düşük plazma konsantrasyonuna ve 4-7 dakika gibi kısa yarılanma ömrüne sahiptir. Bu nedenle dolaşan bir endokrin hormonu gibi işlev görmez. Aksine endotel hücresi tarafından salındığı zaman, hızlı bir şekilde düz kas hücrelerinin yüzeyine bağlanarak parakrin etkiye sahip lokal bir hormon gibi çalışır (64). ET-1, sürtünme gerimi, trombin ve sitokinlere yanıt olarak salgılanır. Hipertansiyon ve damar hasarı gözlenen durumlarda, dolaşımdaki ET-1 düzeyi artar (65). ET-1, vazokonstriktör etkisi yanında düz kas hücre çoğalmasını uyarıp, damarın yeniden şekillenmesine (remodeling) ve lökosit adezyonuna da yol açar. Böylece inflamasyon ve aterogeneizde önemli rol oynar (66).

Doku plazminojen aktivatörü (tissue plasminogen activator: t-PA), endotel hücreleri tarafından sentezlenen bir diğer medyatör olup, fibrin gibi bir takım kofaktörlerin yardımıyla plazminojenin, plazmine dönüşümünü sağlar. Yarı ömrü kısa olup, plazmada plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI) tarafından etkisiz hale getirilir (67).

Endotel hücreleri, sitokin ve büyüme faktörleri salgılayarak, hasarlı bölgeye lökositlerin gelmesini sağlarlar. Sitokinler, immün ve inflamatuvar olaylara aracılık etmelerinin yanı sıra, endotel hücre proliferasyonunu ve apoptozisi de etkilemektedirler (68). Endotelden salgılanan büyüme faktörleri (VEGF:Vascular Endothelial Growth Factor), muhtemelen yeni damar oluşumunu da başlatmaktadır (69).

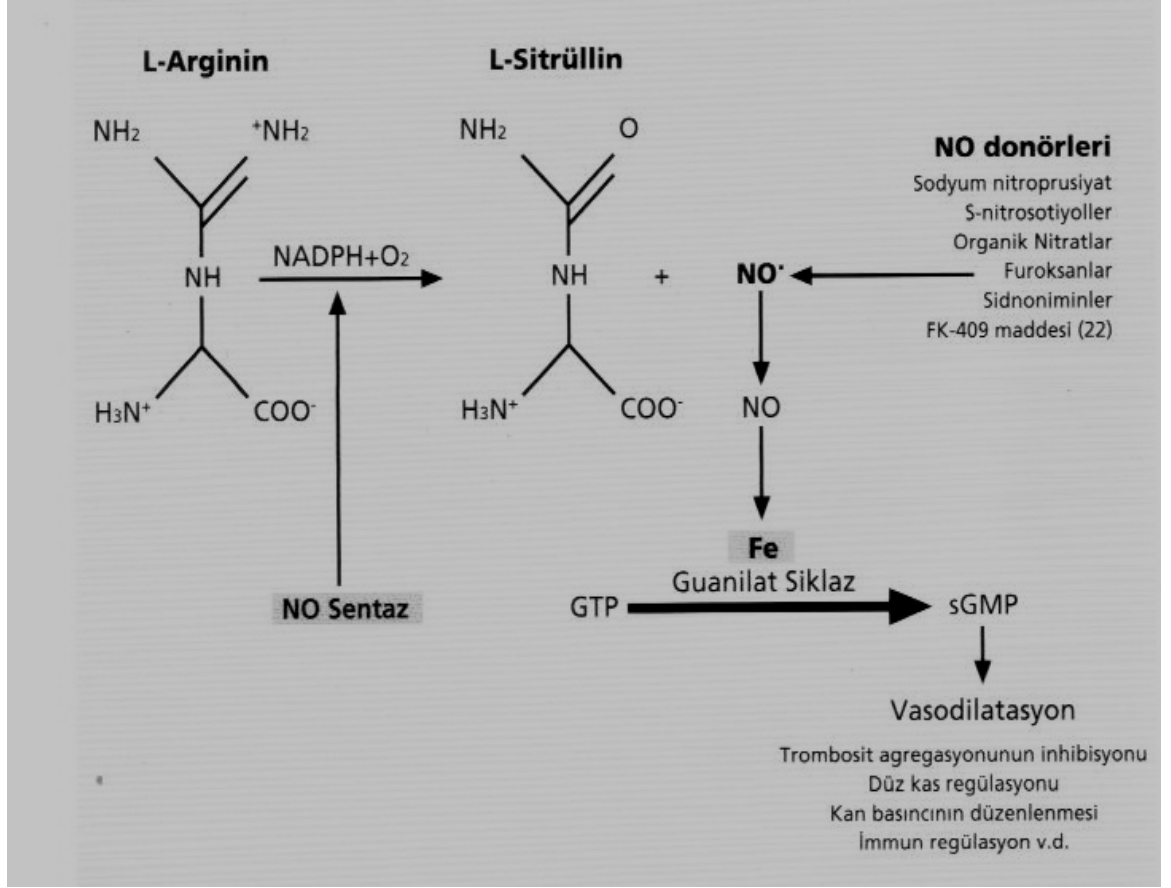
Endotelden salınan majör vazodilatatör ajan, önceden endotel kökenli gevşetici faktör (EDRF) olarak da bilinen nitrik oksittir (NO) (70). Endotelyal gevşetici bir faktörün varlığı ilk olarak 1980 yılında Furchgott ve Zawadzki tarafından ortaya konulmuştur. Yazarlar, sağlam endotel varlığında, asetilkoline cevap olarak tavşan aortik halkasının genişlediğini göstermişlerdir (71). Bu faktörün NO olduğu, 1987 yılında Palmer ve ark.

tarafından gösterilmiştir (72). NO, damar endotel hücrelerinde, L-arjinin terminal guanidino nitrojen atomlarının enzimatik oksidasyonu ile sentezlenir. Bu reaksiyonda görev alan enzim, nitrik oksit sentaz (eNOS)'dir (Şekil-1) (58).

NO, hücre yüzeyine etki eden çeşitli uyarılara cevap olarak üretilir. Bu uyarılar: asetilkolin, katekolaminler, kan akımı (shear stress), bradikininler, serotonin, ADP, ATP, histamin, PAF, trombin, substans P ve kalsiyum gen ilişkili peptid'tir (73).

eNOS enzimi, hücre içerisinde kaveoline bağlı olarak, etkisiz tarzda bulunur. Hücre içi kalsiyum artışı, kalmodülin oluşumuna neden olur. Kalmodülin, eNOS'u kaveolinden ayırarak etkili hale getirir (74).

NO'nun, damar tonusunun düzenlenmesindeki önemli görevi dışında; endotel yüzeyine adezyon moleküllerinin yapışmasının önlenmesi, pulmoner arter basıncını düşürebilme, kanın oksijenlenmesini arttırabilme, trombosit adezyon ve agregasyonunu engelleme, inflamasyona olumsuz katkıda bulunma, damar düz kas hücrelerinin çoğalmalarını baskılama ve köpük hücresi oluşumunu önleyebilme gibi etkileri de vardır (58).



Şekil-1: L-arjininden NO sentezi ve NO donörleri (58).

2.5. ENDOTEL FONKSİYON BOZUKLUKLARI

Endotelyal fonksiyon bozukluğunda ilk görülen, NO aracılığı ile oluşan endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulmasıdır. NO'nun üretimi veya etkinliğindeki bozukluğun, endotelyal fonksiyon bozukluğunun temelini oluşturduğu ve ateroskerozu tetiklediği öne sürülmektedir (75).

Endotel fonksiyon bozukluğu, köpük hücrelerinin (foam cells) endotele tutunarak, subendotelyal tabakaya geçişi ile başlamaktadır. Endotel bağımlı vazodilatasyon bozulmakta, trombosit agregasyonu artmaktadır. Endotelin seviyesinin de artmasıyla vazokonstriksiyon oluşmaktadır. Bu da, iskemiye yol açmakta ve serbest oksijen radikalleri ile sitokinler artmaktadır. Büyüme faktörlerinin de aktive olması, aterosklerotik süreci hızlandırmaktadır. Radyasyon ve bazı mikroorganizmalar da (örn. Klamidya) endotel fonksiyon bozukluğuna

neden olabilmektedirler (76,77). Endotel fonksiyon bozukluğuna neden olabilen etkenler Tablo-3'de belirtilmiştir (58).

Aterosklerozun erken dönemlerinde endotel fonksiyon bozukluğu olduğunu gösteren kanıtlar vardır. Ateroskleroz gelişimine neden olan tüm risk faktörleri ile endotel fonksiyon bozukluğu arasında da guclu bir ilişki olduğu bilinmektedir (7).

Aterosklerozun erken dönemlerinde arteriyel sertlik artmıştır. Buna paralel olarak, endotel aracılı vazodilatasyon azalmıştır. Arteriyel sertliği değerlendirmede girişimsel olmayan, dolaylı olcum yöntemleri, endotel fonksiyonları hakkında bilgi verirler. Arteriyel sertlik artışı, kardiyovasküler mortalite ve morbidite açısından bağımsız bir risk faktorudur (3-5).

Tablo-3: Endotel Fonksiyon Bozukluğuna Neden Olan Etkenler

<ul style="list-style-type: none">• Ateroskleroz• Hipertansiyon• Sigara• Homosistein• Obezite• Vaskülitler• İNFLAMASYON• Mikroorganizmalar (örn.Klamidya)• Oksidanlar	<ul style="list-style-type: none">• Toksik Maddeler• Diabetes Mellitus• Kalp Yetersizliği• Kalp Transplantasyonu• Böbrek Yetersizliği• Dislipidemi• İnsülin Direnci• Metabolik Sendrom• Yaşlanma
---	--

2.5.1. Arteriyel Sertliği Etkileyen Faktörler

1-Yaş: in'de yapılan bir çalışmada, ilerleyen yaşla birlikte nabız dalga basıncında artış olduğu gösterilmiştir. Bu durum periferik arterlere göre aortada daha belirgindir (78).

2-Cins: Arteriyel sertlik, menapoz öncesi sağlıklı kadınlarda, erkeklere oranla daha düşük olma eğilimindedir. Ancak, menapozla birlikte endojen östrojenin azalması sonucunda, bu fark azalmaktadır. Cinsiyet farklılığı periferik arterlerde, aorta göre daha belirgindir (79).

3-Boy: Arteriyel sertlik ile boy arasında da ilişki olduğu bilinmektedir (80).

4- Kan Etkenler: Kan basıncı ve arteriyel sertlik arasında da ilişki bulunmaktadır. Hipertansiyon arteriyel sertliği arttırmaktadır (81).

5- Genetik Faktörler: Bazı çalışmalar, kardiyovasküler sistemin düzenlenmesinde görevli olan proteinleri kodlayan genlerin, yüksek riskli hastaların belirlenmesine yardımcı olabileceğini bildirmektedir (82).

6- Fiziksel Etkinlik: Arteriyel sertlik indeksleri ve fiziksel etkinlik arasında ters bir orantı vardır.

7- Beslenme: Japonya'da yapılan bir çalışmada, balıktan zengin diyetle beslenenlerde arteriyel sertliğin önemli ölçüde daha az olduğu gösterilmiştir (83).

8- Sigara: Jatoi ve ark., sigaranın ve sigarayı bırakmanın, arteriyel sertlik üzerine etkilerini araştırmışlar ve sigara içmeyenlere göre, sigara içmeye devam edenlerde, arteriyel sertliğin daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir (84).

9- Diabetes Mellitus: Diyabetik hastalarda, kan şekerinin iyi kontrol edilememesi sonucunda ortaya çıkan "ileri glikasyon son ürünleri" sitokin salınımını uyarmakta ve NO salınımını inhibe etmektedirler. İnflamatuvar sitokinlerin artması ve NO salınımının inhibe olması, endotel fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır. Diyabetik hastalarda, endotel fonksiyon bozukluğunun nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte, çalışmalar serbest oksijen radikallerine işaret etmektedir. Serbest radikaller bir yandan NO salınımını inhibe etmekte, öte yandan da endotel bağımlı gevşeme fonksiyonunu bozmaktadır (58).

10- Dislipidemi: Normal popülasyonla kıyaslaştırıldığında, ailesel dislipidemili hastalarda, arteriyel sertlikte önemli oranda yükseklik tespit

edilmiştir. Serum lipid seviyelerinde, diyet ve tedavi ile sağlanan düşüşler, arteriyel sertlikte de azalmaya neden olmuştur (85,86).

11- Böbrek Yetersizliği: Stancanelli ve ark., ılımlı ölçüde böbrek yetersizliği olan hastalarda, nabız dalga hızında (PWV:Pulse Wave Velocity) artış tespit etmişler ve PWV artışının, böbrek yetersizliğinde bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuşlardır (87).

12- Marfan Sendromu: Marfan Sendrom'lu hastalarda, arteriyel sertlikteki yaşa bağlı artış, sağlıklı bireylere oranla daha fazla bulunmuştur (88).

13- Tiroid Fonksiyon Bozukluğu: Bir kısım çalışmada, klinik ve subklinik hipotiroidili hastalarda, arteriyel sertlikte artış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu hastalarda, tiroid hormon replasman tedavisi ile arteriyel sertlikte önemli derecede azalmalar sağlanmıştır (11,89).

2.6. ENDOTEL FONKSİYONLARINI DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ

Kardiyovasküler sistemin kontrolünde, sağlıklı endotelin rolü büyüktür. Aterosklerozun, henüz klinik bulgu vermeden önce, uzun ve sessiz bir dönemi olduğunun anlaşılmasıyla, asemptomatik vakalarda erken tanı konulabilmesi için, çeşitli yöntemler geliştirme çabaları yoğunlaşmıştır. Aterosklerozun başlangıcında endotel fonksiyon bozukluğu olduğunun düşünülmesi, endotele bağlı vazodilatasyonun veya endotelden salınan hücresel veya moleküler ürünlerin tanı testi olarak kullanılabileceğini akla getirmiştir (90).

Endotel fonksiyonlarını değerlendiren yöntemleri, girişimsel ve girişimsel olmayan yöntemler olarak sınıflandırabiliriz.

2.6.1. Girişimsel Yöntemler:

a) Girişimsel koroner testler: İlk kez Ludmer ve ark., asetilkolinin koroner arter içerisine güvenli bir şekilde verilebileceğini ve koroner vazomotor tonusun değerlendirilebileceğini gösterdiler (91). Çalışmada, koroner arter çapı, asetilkolinin koroner arter içerisine verilmesi öncesi ve sonrasında, anjiyografik olarak değerlendirilmiştir. Endotel fonksiyonlarının normal olduğu durumlarda, asetilkoline cevap olarak NO

salınımı olmakta ve bu da vazodilatasyon ile sonuçlanmaktadır. Ancak endotel fonksiyonlarının bozuk olduğu durumlarda, asetilkoline cevap olarak NO salınımı olmamakta, asetilkolinin damar düz kası üzerine etkisiyle vazokonstriksiyon oluşmakta ve neticede damar çapı azalmaktadır (92).

Nitrogliserin infüzyonu, endotel fonksiyonları hem normal, hem de bozuk olanlarda vazodilatasyona neden olur. Bu da aterosklerotik hastalarda, asetilkoline bağlı anormal cevabın düz kas hücrelerinden değil de, endotelin bozulmuş vazodilatatör fonksiyonlarından kaynaklandığını düşündürmektedir (93) .

b) Brakiyal Arter Kateterizasyon Eşliğinde Venöz Pletismografi: Bu yöntemde, brakiyal artere bir kateter yerleştirilir ve ön kola doğrudan, düşük dozda ilaç infüzyonu yapılır. Kan akımı, farmakolojik ilaçların infüzyonu sırasında gerilim ölçüm pletismografisi ile farklı zamanlarda ölçülür. Bu teknik, venöz akımın engellenmesi prensibine dayanır. Bu da, kola takılan manşonun diyastolik basıncın altında olacak şekilde şişirilmesiyle sağlanır. Arteriyel akım bozulmadığı için koldaki hacim artışı, doğrudan arteriyel akım hızı ile orantılıdır. Civalı gerilim ölçer önkola yerleştirildiğinde, ekstremitte kan hacmindeki değişiklikler, bu cihazın uygulanım yerindeki değişimler olarak pletismografi ile kaydedilir. Gerilim ölçer düzgün şekilde kalibre edildiğinde, elektriksel direnç değişikliği ile önkol çevresindeki değişiklikler arasında doğru orantı olduğu görülmektedir. Böylece hacim ile akım arasındaki ilişki değerlendirilebilmektedir (94).

2.6.2. Girişimsel Olmayan Yöntemler:

a) Pozitron Emisyon Tomografisi (PET): PET, miyokardiyal kan akımının girişimsel olmayan bir şekilde gösterilmesini sağlar. Kan akımı, istirahat ve farmakolojik ajan (dipiridamol, adenozin) uygulaması sonrasında değerlendirilir ve koroner kan akım rezervi hesaplanabilir (95).

b) İntima-media kalınlığının değerlendirilmesi: Aterosklerozun erken dönemlerinde yaygın intimal kalınlaşma mevcuttur. Erken dönemdeki bu değişiklikler, B-Mod Ultrasonografi ile değerlendirilebilir. Uygulaması ve

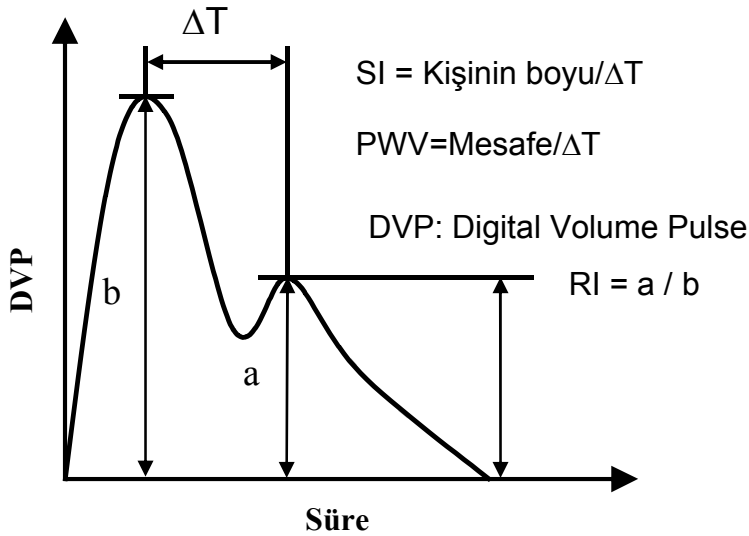
tekrarlanabilirliği kolay, girişimsel olmayan etkin bir yöntemdir. Vücutun değişik bölgelerindeki damarların tüm katmanları, B-Mod Ultrasonografi ile görüntülenebilmektedir. Yüzeyel yerleşimli, hareketsiz ve büyük olmaları nedeniyle kolay görüntülenebilen karotis arterler, bu yöntem için tercih edilirler. İntima ve medianın toplam kalınlığının ölçümü sık kullanılan bir yöntemdir (96).

c) Akım Aracılı Vazodilatasyon (FMD:Flow Mediated Dilatation): Pek çok damar, gerilme stresine vazodilatasyon ile cevap verir. Bu olaya akım aracılı vazodilatasyon, FMD denir. FMD'de ana medyatör, endotel kaynaklı NO'dur. Brakiyal arterin çapı ölçülür ve bazal değer olarak kaydedilir. Daha sonra, tansiyon manşonu antekubital fossanın altına kadar sarılır ve sistolik basıncın hemen üstünde bir değere kadar şişirilir. Üç-beş dakika kadar süren iskemi sonrasında, damarda vazodilatasyon gelişir. Takiben, vazodilatasyona uyum için kısa süreli bir yüksek akım dönemi (reaktif hiperemi) görülür. Manşon indirildikten 60 saniye sonra, brakiyal arter çapı tekrar ölçülerek reaktif hiperemiye yanıt olarak oluşan FMD hesaplanır (97).

$$\text{FMD} = \% \frac{\text{Hiperemik Akım Sonrası Ortalama Çap} - \text{Bazal Çap}}{\text{Bazal Çap}}$$

d) Arteriyel Sertliğin Değerlendirilmesi: Değerlendirmede, arteriyel nabız dalgası incelemelerini temel alan, girişimsel olmayan teknikler kullanılmaktadır. Brakiyal, radyal ve femoral arter gibi yüzeyel arterler kullanılarak applanasyon tonometrisi ile ölçümler alınır. Maksimal pulsasyonun alındığı yere kalem şeklinde bir prob yerleştirilir ve arter duvarının hafifçe düzleştirilmesi sağlanır. Bu, arter duvarındaki çevresel stresi normalleştirmek suretiyle basınç dalgalarının doğru bir şekilde kaydedilmesine olanak sağlar. Elde edilen nabız dalgaları, arteriyel kompliyans hakkında bilgi sağlar ve genellikle arteriyel sertlik indeksi hesaplamasında kullanılır (98).

Günümüzde, parmağa takılan bir prob aracılığıyla, kızılötesi ışın göndermek suretiyle, arteriyel nabız kayıtlarını kullanarak sertlik indekslerini çabucak hesaplayabilen yöntemler geliştirilmiştir (fotopletismografik yöntem). Sistolde perifere atılan kanın oluşturmuş olduğu nabız dalgası kaydedilir. Dalganın sistolik bileşenini, ileri doğru yol alan basınç dalgası oluşturur. Vücudun alt kısmındaki küçük ve orta boydaki arterlerden aorta boyunca geriye yansıyan dalgalar ise, diyastolik bileşeni oluştururlar. Büyük arterlerin sertliğini gösteren Stiffness İndeks (SI), kişinin boyunun, sistolik ve diyastolik bileşenler arasında geçen zamana oranlanmasıyla bulunur. Yansıma indeksi olan Refleksiyon İndeksi (RI) ise, dalganın diyastolik bileşen yüksekliğinin sistolik bileşenin yüksekliğine oranlanmasıyla bulunur (99). SI ile PWV arasında yüksek oranda ilişki bulunmaktadır (100).



Şekil-2: Fotopletismografik Yöntem ile Sistolik ve Diyastolik Dalgaların Elde Edilmesi

Arteriyel sertliği değerlendirmede kullanılan bir diğer yöntem de, PWV'dir. PWV, arteriyel sistemde, nabız dalgasının belli mesafeler arasında ilerleme hızıdır. Ölçümde genellikle, femoral ve karotis arterlerden alınan kayıtlar kullanılır. Kayıt alınan iki nokta arasındaki mesafenin, nabız dalgasının iki nokta arasındaki geçiş zamanına oranı, PWV'yi vermektedir (101).

e) Endotel Fonksiyonlarının Dolaşımdaki Belirteçleri:

i. Tromboz belirteçleri:

Von Willebrand faktörü (vWf), koagülasyon sisteminde önemli rolü olan ve endotelden salınan bir moleküldür. Kardiyovasküler hastalığı olanlarda, artmış plazma vWf seviyelerinin, tekrarlayan olay riskini öngörebileceği düşünülmektedir (102).

t-PA ve PAI-1, kardiyovasküler risk artışı ile ilişkisi olan, endotel kökenli iki belirteçtir. PAI-1'in genetik olarak fazla sentezlenmesinin, koroner arter trombozu ve infarktüs oluşumunu uyardığı gösterilmiştir (103).

ii. İnflamasyon belirteçleri: Dolaşımda bulunan lökositlerle endotel arasındaki ilişkiyi düzenleyen adezyon molekülleri, endotel fonksiyonlarının tanısında kullanılmaktadır. VCAM-1, ICAM-1, E-selektin ve P-selektin en çok çalışılan moleküllerdir (104). C-reaktif protein (CRP, hsCRP) kullanılabilir biyobelirteçlerin en iyi tanımlanmış olanıdır. Kardiyovasküler riskin güçlü bir belirteçidir (105).

III- GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, 2007-2008 yılları arasında Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda yürütüldü.

1- Hasta Çalışma Grubu:

Çalışmamızda, subklinik hipotiroidili hastalara yapılan tiroid replasman tedavisinin arteriyel sertlik üzerine etkisini araştırdık. Çalışma protokolü Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na sunulurak onay alındı. Çalışmaya başlamadan önce tüm hastalar çalışma hakkında detaylı olarak bilgilendirildi ve kendilerine "bilgilendirilmiş onam formu" imzalatıldı.

Çalışmaya, Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ahmet Necdet Sezer Uygulama ve Araştırma Hastanesi Dahiliye ve Kardiyoloji polikliniklerine başvuran, subklinik hipotiroidisi bulunan 41 olgu alındı. Hastalar 18-50 yaş arasındaydı, subklinik hipotiroidi tanısını yeni almışlardı ve henüz tıbbi tedavi başlanmamıştı.

Koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, kalp yetersizliği, hipertansiyon, diabetes mellitus, böbrek yetersizliği olan, ailede erken yaşta aterosklerotik hastalık öyküsü bulunan ve arteriyel sertliği etkileyen ilaç kullananlar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalar, çalışmaya alınmadan önceki son 24 saat içerisinde, yoğun çay, kahve, sigara ve alkol kullanmamaları konusunda uyarıldı.

Tüm hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçları, en az 5 dakika oturur pozisyonda istirahat ettikten sonra, sağ brakiyal arterden civalı manometre ile ölçüldü. Hastaların kiloları, üzerlerinde hafif giyecekler varken alındı. Ayakta dururken, ayakkabısız olarak boyları ölçüldü. Vücut ağırlıkları, boylarının metre cinsinden karesine bölünerek (kg/m^2) vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı.

2-Biyokimyasal Değerlendirme:

Olgulardan, en az 12 saat açlık sonrası, sabah 08.00-08.30 saatleri arasında, biyokimyasal tetkikler için venöz kan örnekleri alındı. Böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, TSH, sT3, sT4, glukoz, Total

Kolesterol, LDL-Kolesterol, HDL-Kolesterol, trigliserid düzeylerine bakıldı. Tiroid hormonları, "Roche Hitachi Modular P800" cihazı ile kemiluminesans yöntemiyle çalışıldı. Serum lipid düzeyleri, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri ve glukoz düzeyleri ise aynı cihazla spektrofotometrik yöntem ile çalışıldı.

3-Ekokardiyografik Değerlendirme:

Anabilim Dalımız Ekokardiyografi Ünitesi'nde bulunan, HP Sonos 5500 cihazı ile tüm hastalara ekokardiyografi yapıldı. Tüm ekokardiyografik ölçümler birbirini takip eden 3 siklusa yapılarak ortalamaları alındı. M-mode ekokardiyografi kayıtları, 50 mm/sn hızında, Doppler kayıtları ise 100 mm/sn hızında yapıldı. M-mode yöntemi ile sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çapları, sol atriyum ve aort kökü genişlikleri, ventriküllerarası septum ve sol ventrikül arka duvar kalınlıkları ölçüldü. Doppler yöntemi ile deselerasyon zamanı (DT), mitral erken diyastolik akım hızı (E), mitral geç diyastolik akım hızı (A) ve transmitral akım hızı oranı (E/A), Amerikan Ekokardiyografi Derneği (ASE)' nin önerileri doğrultusunda yapıldı. Doppler yöntemi ile miyokard performans indeksi (MPI) de değerlendirildi. Apikal 5 boşluk görüntülerinden sol ventrikül çıkış yoluna Pulse Wave Doppler konularak, ejeksiyon zamanı (ET) ve izovolümetrik kasılma ve gevşeme zamanları elde edildi. İzovolümetrik kasılma ve gevşeme zamanları toplanarak, ET'ye bölündü ve MPI değeri bulundu.

4-Arteriyel Sertliğin Değerlendirilmesi:

Arteriyel sertliği değerlendirmek için, PWV, SI ve RI kullanıldı. SI ve RI, Pulse Trace 6000 Module (Micro Medical, Rochester, United Kingdom) cihazı ile, parmağa takılan bir "fotopletismografi transduser" aracılığıyla otomatik olarak hesaplandı. SI, ileriye ve geriye yol alan nabız dalgalarının tepe noktaları arasındaki zamanın (ΔT), kişinin boyuna bölünmesi ile elde edildi. SI değerinde azalma, arteriyel sertliğin azaldığının bir göstergesidir. RI ise, geriye yol alan nabız dalgalarının (a) ileriye yol alan dalgalara (b)

oranlanması ile hesaplandı. RI'nın azalması, periferik vazodilatasyonun arttığına dolaylı bir göstergesidir.

Aynı cihaz ile PWV'de değerlendirildi. Karotis ve femoral arterlere konulan 4MHz prob ile EKG eşliğinde CWD (Continuous Wave Doppler) kayıtları alındı. PWV, cihaz tarafından otomatik olarak hesaplandı. Kayıt alınan iki nokta arasındaki mesafenin, nabız dalgasının iki nokta arasındaki geçiş zamanına oranı, PWV' yi vermektedir.

$$SI = \text{Kişinin boyu} / \Delta T$$

$$RI = a/b$$

PWV= Karotis arter ve femoral arter arasındaki mesafe (Ölçüm alınan noktalar arası)/ Karotis arterden femoral artere nabız dalgasının ulaşma süresi

Tüm bazal ölçümler yapıldıktan sonra, hastalara levotiroksin 0.025 mg/gün dozunda oral olarak başlandı. Dört-altı hafta aralıklarla tiroid fonksiyon testleri görüldü ve gerekirse ilaç dozu artırıldı. Hastalar ötiroid hale geldikten 6 ay sonra başlangıçta alınan tüm veriler tekrar elde edildi.

5-İstatistiksel değerlendirme:

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows) 10.0 paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken, tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama±standart sapma= ort±SS) yanı sıra, normal dağılım gösteren ve aynı grubun farklı zamanlardaki verilerinin karşılaştırılmasında, student-t testi kullanıldı. Aynı grup içerisindeki değişkenlerin, birbirleri ile olan ilişkilerini değerlendirmede Pearson's korelasyon katsayısı kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güvenlik aralığında, anlamlılık ise p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

IV-BULGULAR

Çalışmaya, subklinik hipotiroidi tanısı yeni konulmuş olan 41 hasta alındı. Hastaların 7 tanesi erkek (% 17), 34 tanesi kadındı (%83). Olguların yaşları 19 ve 50 arasında değişmekteydi ve ortalama yaş 39.34 ± 9.6 idi. Hastalardan 4 tanesi (%9.8) sigara kullanıyordu. Sistolik kan basıncı, ortalama 118 ± 15 mmHg , diyastolik kan basıncı ise ortalama 72 ± 10.5 mmHg idi (Tablo-4) .

Tablo-4: Hastaların Demografik Özellikleri

Değişkenler	(Ort±SS)
Yaş	39.34 ± 9.6
Cins (K/E)	34/7
Sigara n(%)	4(9.8)
Sistolik kan basıncı (mmHg)	118 ± 15
Diyastolik kan basıncı (mm Hg)	72 ± 10.5

K:Kadın, E:Erkek

Levotiroksin tedavisi verilen hastalar, tiroid fonksiyon testleri normal sınırlara geldikten sonra 6 ay boyunca takip edildiler. Altıncı ayın sonunda, bazale göre TSH ve VKI'de anlamlı düşüşler tespit edildi ($p < 0.001$). sT4 düzeyinde ise anlamlı artış saptandı ($p < 0.001$). Ancak, serum sT4 düzeyi yine de normal sınırlar içerisindeydi. Serum sT3, glukoz, Total Kolesterol, HDL-Kolesterol, LDL-Kolesterol seviyelerinde anlamlı değişiklik olmadı. Serum trigliserid düzeyinde, tedavi öncesine göre azalma bulundu, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0.132$) (Tablo-5).

Tablo-5: Metabolik ve Biyokimyasal Değişkenler

Değişkenler	Bazal (Ort±SS)	Tedavi sonrası (Ort±SS)	p
TSH (uIU/ml)	6.94±3.18	2.52±2.52	<0.001**
sT3 (pg/ml)	3.05±0.34	2.93±0.52	0.132
sT4 (ng/dl)	1.10±0.18	1.37±0.34	<0.001**
Glukoz	89.7±10.8	90.6±11.7	0.543
T- Kolesterol	189.1±35.2	189.3±36.6	0.954
LDL-Kolesterol	108.5±32.1	111.4±30.2	0.400
HDL-Kolesterol	52.7±14.1	52.6±14.4	0.924
Trigliserid	137.2±88.3	123.9±59.4	0.135
VKİ (kg/ m ²)	29.4±5.7	28.8±5.4	<0.001**

** p<0,001 ileri düzeyde anlamlı paired t test

TSH:Tiroid sitümüle edici hormon, sT3:Serbest T3, sT4:Serbest T4, VKİ: Vücut kitle indeksi, LDL:Low-density lipoprotein, HDL:High-density lipoprotein

Arteriyel sertliği gösteren PWV ve SI'de tedavi öncesine göre, tedavi sonrasında anlamlı azalmalar tespit edildi (p<0.001). Fakat küçük ve orta büyüklükteki arterlerin sertliğini gösteren RI'da anlamlı değişiklik bulunmadı. Ayrıca tiroid replasman tedavisi ile kalp hızında da önemli farklılık izlenmedi (Tablo-6).

Tablo-6: Arteriyel Sertlik Değişkenleri

Değişkenler	Bazal (Ort±SS)	Tedavi sonrası (Ort±SS)	p
PWV(m/s)	8.04 ± 2.12	6.34 ±1.22	<0.001**
RI (%)	66.95 ± 9.26	65.24 ± 11.07	0.261
SI (m/s)	8.78 ± 2.03	7.34 ± 1.28	<0.001**
ΔT (ms)	202.2 ± 36.3	203.7± 38.3	0.748
Kalp hızı (atım/dk)	71.54 ± 9.97	71.95 ± 12.78	0.72

** p<0,001 ileri düzeyde anlamlı paired t test

PWV: Pulse wave velocity, SI:Stiffness İndeks, RI: Refleksiyon İndeks

Tablo-7: Ekokardiyografik Değişkenler

Değişkenler	Bazal (Ort±SS)	Tedavi sonrası (Ort±SS)	P (Ort±SS)
EDD (mm)	46.15±3.9	46±4.16	0.803
ESD (mm)	29±3.44	29±3.03	0.718
IVST (mm)	9.46±1.57	9.32±1.88	0.474
PWT (mm)	8.34±1.62	8.32±1.56	0.935
LVEF (%)	65.71±6.68	66.1±5.67	0.695
E_{max} (cm/s)	81.8±17.71	86.07±18.23	0.072
A_{max} (cm/s)	64.1±12.59	62.27±12.99	0.223
E/A	1.28±0.26	1.40±0.3	<0.001**
ET (ms)	295.37±26.89	306.59±27.05	0.41
IRT (ms)	66.1±12.37	58.54±9.44	<0.001**
ICT (ms)	68.54±14.24	65.73±12.43	0.214
MPI	0.46	0.40	<0.001**

** $p < 0,001$ ileri düzeyde anlamlı paired t test

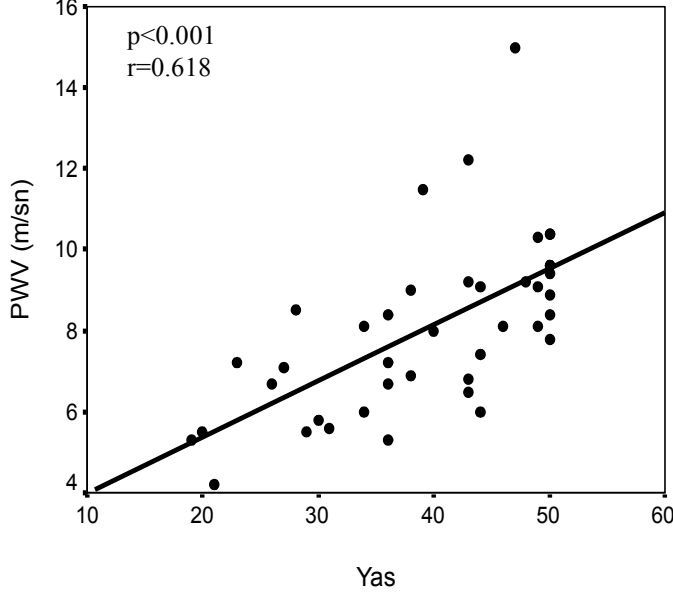
EDD:Diastol sonu sol ventrikül çapı, ESD: Sistol sonu sol ventrikül çapı, IVST:Ventriküllerarası duvar kalınlığı, PWT: Sol ventrikül arka duvar kalınlığı, LVEF:Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, E_{max}: Maksimum mitral erken diastolik akım hızı, A_{max}: Maksimum mitral geç diastolik akım hızı, E/A: transmitral akım hızı oranı, ET:Ejeksiyon süresi, IRT:İzovolümetrik relaksasyon zamanı, ICT:İzovolümetrik kontraksiyon zamanı, MPI: Miyokard performans indeksi

Hastaların ekokardiyografi ile sistolik ve diastolik fonksiyonları da değerlendirildi. Tiroid replasman tedavisi ile hastaların, sistol ve diastol sonu sol ventrikül çapları, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları, ventriküllerarası duvar ve arka duvar kalınlıklarında önemli değişiklikler saptanmadı.

Mitral E ve A'da anlamlı değişiklikler yokken, mitral E/A oranında önemli artışlar tespit edildi ($p < 0.001$).

ET ve ICT'de önemli değişiklik saptanmazken, IRT ve MPI'de anlamlı azalmalar görüldü ($p < 0.001$).

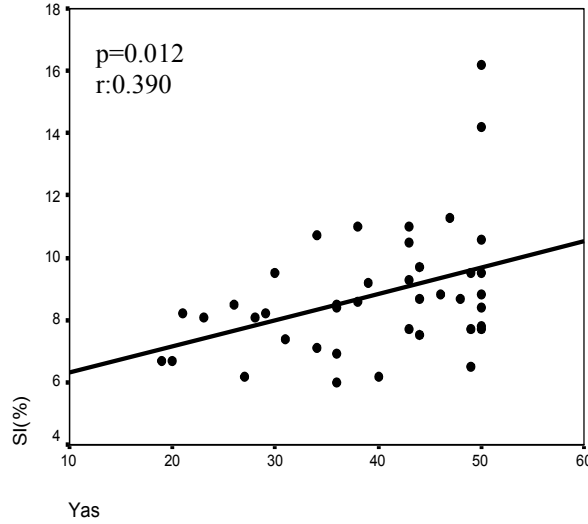
Subklinik hipotiroidili hastalarda, yaş ile PWV arasında pozitif yönde, istatistiki olarak anlamlı ve orta derecede bir ilişki saptandı ($p<0.001$, $r=0.618$) (Şekil-3) .



Şekil-3: Subklinik hipotiroidili hastalarda yaş ile PWV arasındaki korelasyon grafiği

r: Pearson korelasyon katsayısı

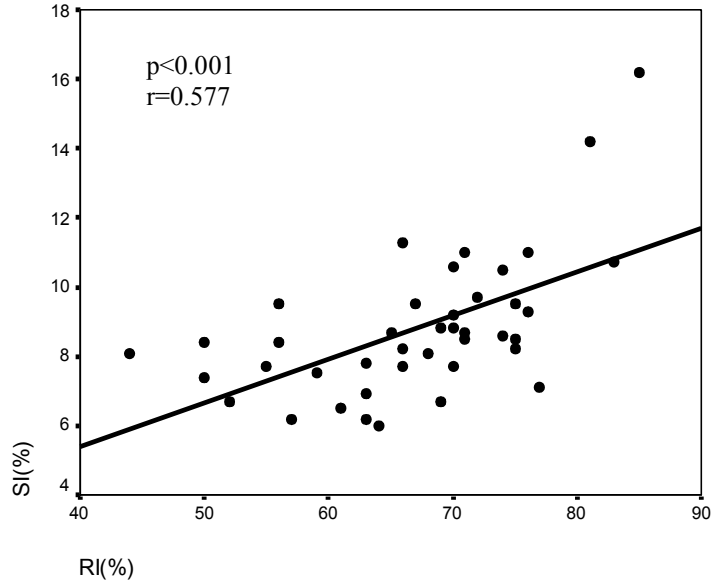
Yaş ile SI arasında da pozitif yönde, istatistiki olarak anlamlı ancak zayıf ilişki görüldü ($p=0.012$, $r=0.390$) (Şekil-4).



Şekil-4: Subklinik hipotiroidili hastalarda yaş ile SI arasındaki korelasyon grafiği

SI ve PWV arasında ise pozitif yönde ilişki olmasına rağmen, istatistiki olarak anlamlı değildi ($p=0.079$, $r=0.277$).

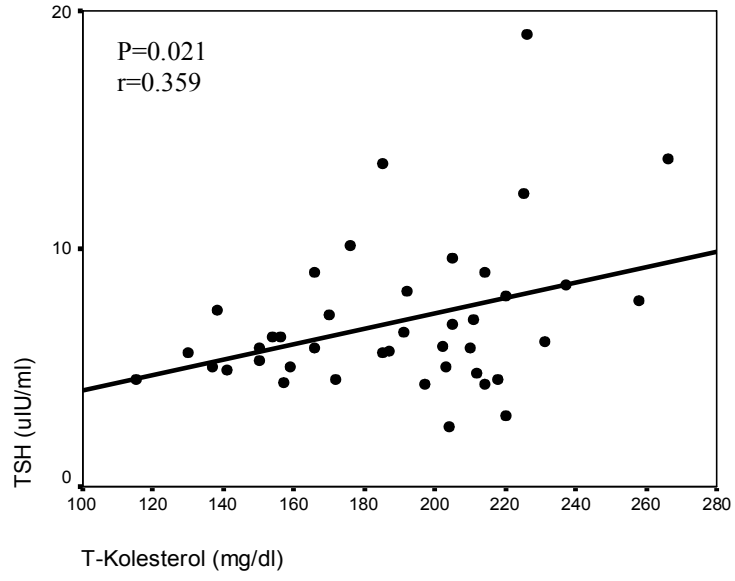
RI ve SI arasında da pozitif yönde, istatistiki olarak anlamlı, ancak orta güçte bir ilişki izlendi ($p<0.001$, $r=0.577$) (Şekil-5).



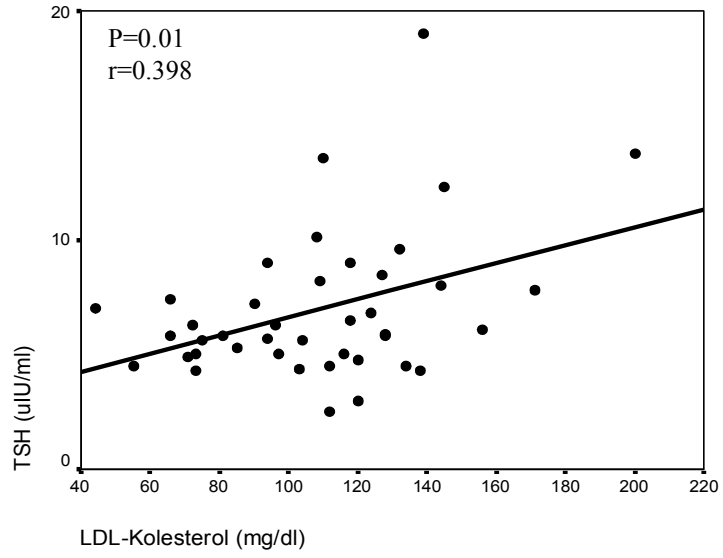
Şekil-5: SI ile RI arasındaki korelasyon grafiği

Serum TSH ile Total Kolesterol ve LDL-Kolesterol arasında pozitif yönde ve istatistiki olarak anlamlı ancak zayıf ilişkiler saptandı (sırasıyla $p:0.021$, $r:0.359$; $p:0.01$, $r:0.398$) (Şekil-6 ve 7).

Serum TSH ile trigliserid ve HDL-Kolesterol arasında ise anlamlı ilişkiler tespit edilmedi.



Şekil-6: TSH ile serum Total Kolesterol seviyesi arasındaki korelasyon grafiği



Şekil-7: TSH ile serum LDL-Kolesterol seviyesi arasındaki korelasyon grafiği

V-TARTIŞMA

Hipotiroidinin, tıpkı hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi ateroskleroz gelişiminde risk faktörü olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (106,107). Öte yandan, günümüzde yapılan bazı çalışmaların sonuçları, özellikle genç hastalarda, subklinik hipotiroidinin, ateroskleroz gelişimi ve miyokard infarktüsü açısından artmış risk taşıdığına işaret etmektedir (2). Tiroid replasman tedavisi ile bu riskin azaltılabileceğini gösteren az sayıda klinik çalışma, dikkatleri bu konu üzerine çekmiştir (106,107).

Aşkar hipotiroidide, tonometrik yolla ölçülen santral arteriyel sertlikte artış saptanmıştır. Hastalarda, tiroid replasman tedavisi ile ötiroidinin sağlanması sonrasında arteriyel sertlikte düşüşler görülmüştür (108).

Karotis arterlerde, yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi yardımıyla ölçülen intima-media duvar kalınlığının (IMT), koroner arter hastalığı ve sistemik aterosklerozu erken dönemde saptamakta yararlı olduğu gösterilmiştir. Gerek aşkar hipotiroidide, gerekse subklinik hipotiroidide IMT'de artışlar bulunmuştur (11).

Hamano ve ark., aşkar ve subklinik hipotiroidi saptanan hastalarda, tiroid replasman tedavisinin arteriyel sertlik üzerine etkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada arteriyel sertlik, PWV ile değerlendirilmiştir. Burada, gerek aşkar, gerekse subklinik hipotiroidili hastalarda artmış olan PWV'nin, tiroid replasman tedavisi ile düştüğü gösterilmiştir (89).

Subklinik hipotiroidi genellikle semptomsuz seyrettiği için çoğunlukla tedavi edilmemektedir. Oysa subklinik hipotiroidi prevalansının, aşkar hipotiroidiye göre daha fazla olduğu gerçeği de göz önüne alındığında (37), bu grup hastaların tedavi edilip edilmeyeceği önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.

Aterosklerozun erken dönemlerindeki arteriyel sertlik artışı, kardiyovasküler mortalite ve morbidite için bağımsız bir risk faktörüdür (3-5).

Arteriyel sertliği değerlendirmek için çeşitli teknikler geliştirilmiştir. Bunlar kolay ulaşılabilir ve girişimsel olmayan tekniklerdir. Günümüzde, arteriyel sertliğin değerlendirilmesinde kullanılan PWV, uluslararası platformda güvenilir bir yöntem olarak kabul görmüştür (101).

Ancak PWV'nin değerlendirilmesi teknik açıdan güçlükler taşımaktadır. SI ise, büyük arterlerin sertliğini gösterir ve PWV ile yüksek düzeyde korelasyona sahiptir (80). Ayrıca SI, parmağa takılan prob aracılığıyla kısa sürede ve basit bir şekilde hesaplanabilmektedir.

Biz çalışmamızda, subklinik hipotiroidi tanısını yeni alan hastalarda, tiroid replasman tedavisinin arteriyel sertlik üzerine etkisini değerlendirdik. PWV ve SI'de, tedavi öncesine göre önemli düşüşler tespit ettik. Küçük ve orta büyüklükteki damarların tonusu hakkında bilgi veren RI'da (81) ise anlamlı farklılık bulamadık.

Yaşla birlikte arteriyel sertliğin arttığı bilinmektedir. Milasseau ve ark.'nın, yaşlanmanın arteriyel sertlik üzerine etkisini değerlendirmeye yönelik olarak yapmış oldukları bir çalışmada, yaş ile PWV arasında pozitif yönde bir ilişki tespit edilmiştir (80). Milasseau ve ark., bir başka çalışmalarında ise, SI'nın da yaşla birlikte arttığını göstermiş ve damar yaşlanmasını belirlemede SI'nın iyi bir indeks olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada, orta ve küçük büyüklükteki arterlerin tonusu hakkında bilgi veren RI'nın yaşla ilişkili olmadığı gösterilmiştir (100).

Biz de çalışmamızda yaş ile PWV ve SI arasında pozitif yönde ve sırasıyla orta ve zayıf güçte ilişkiler saptadık ($p < 0.001$, $r: 0.618$; $p: 0.012$, $r: 0.390$). Her ne kadar Birillante ve ark.(109), RI ile yaş arasında ilişki saptamışlarsa da, bizim çalışmamızda Milasseau ve ark.'nın çalışmasında olduğu gibi ilişki tespit edilmemiştir.

Eğer arteriyel sertliğin yaşla birlikte arttığı kabul edilecek ise, subklinik hipotiroidide artmış arteriyel sertliğin yaş artışına ve arteriyel sertliği etkileyen diğer nedenlere mi, yoksa tiroid fonksiyon bozukluğuna mı bağlı olduğunun saptanması önem taşıyacaktır. Çünkü, subklinik hipotiroidinin görülme sıklığı da yaşla birlikte artmaktadır. Bu durum, hasta popülasyonumuzda, arteriyel sertlik üzerinde yaşın etkisini minimize etmiş olabileceğinden kıymetli görünmektedir. Bizim çalışmamız, bu alandaki diğer çalışmaların çoğundan hasta popülasyonunun daha genç olması nedeniyle ayrılmaktadır (2,89). Yaş ortalaması çalışmamızdaki hasta grubunun yaş ortalamasına yakın olan

daha az çalışmada da arteriyel sertlikte artış saptanmış olması, bu artışta tiroid fonksiyon bozukluğunun etkili olabileceğini düşündürmektedir (6,11).

Arteriyel sertlik artışı, subklinik hipotiroidili hastalarda, çalışmalarla gösterilmiştir. Ancak arteriyel sertliği değerlendirmeye yönelik olarak kullanılan değişkenler, büyük arterlerin sertliğini yansıtmaktadır. Küçük ve orta çaptaki arterlerin sertlikleri ise değerlendirilmemiştir. Biz, çalışmamızda, RI ile orta ve küçük çaptaki arterlerin genişleyebilme yeteneğini de değerlendirdik. Tiroid replasman tedavisi ile RI değerinde anlamlı farklılık bulamadık. Ancak RI'nın vazoaaktif ilaçlara verdiği cevap daha önemli bilgiler sağlamaktadır. Anjiyotensin II ile RI'da artış olurken, nitroglicerine ile azalma oluşmaktadır (100). Bizim çalışmamızın en önemli eksikliklerinden bir tanesi RI'nın vazoaaktif ilaçlara olan cevabının değerlendirilmemiş olmasıdır.

Tiroid replasman tedavisi ile PWV ve SI'da azalma tespit etmemize rağmen, RI'da anlamlı değişiklik saptamadık. Ancak bazı çalışmaların aksine (99) SI ve RI arasında pozitif yönde, ancak orta güçte ilişki tespit ettik ($p<0.001$, $r:0.577$).

Çalışmalarda, kalp hızı ile SI ve RI arasındaki ilişkiler çelişkili bulunmuştur. Broyd ve ark.'nın çalışmalarında, RI ile kalp hızı arasında negatif yönde ilişki saptanırken, SI ile kalp hızı arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (81). Bizde çalışmamızda, Broyd ve ark. gibi, kalp hızı ile RI arasında negatif yönde, anlamlı ve orta düzeyde bir ilişki tespit ettik ($p<0.001$, $r:-0.527$). Yine Broyd ve ark.(81) gibi, bizde SI ve kalp hızı arasında herhangi bir ilişki saptamadık ($p:0.606$, $r:-0.083$).

Çalışmalarda, kan basıncı ile SI arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Sistolik ve diyastolik kan basıncının artmasıyla SI değerinde artma olmaktadır. Ancak RI ile kan basıncı arasında bir ilişkiye rastlanmamıştır (81,100). Hipertansiyon, arteriyel sertlik artışına yol açtığı bilinen bir hastalıktır. Çalışmamıza, hipertansiyonu olan hastalar dahil edilmemiştir. Fakat hem sistolik, hem de diyastolik kan basıncı ile SI arasında pozitif yönde ancak, zayıf ilişki saptadık (sırasıyla $p:0.039$, $r:0.323$; $p:0.046$, $r:0.313$). RI ile sistolik ve diyastolik kan basıncı arasında ise anlamlı ilişkiler bulamadık (sırasıyla $p:0.896$, $r:0.021$; $p:0.747$, $r:0.052$).

Subklinik hipotiroidinin, daha önce yapılan çalışmalarda, endotel fonksiyonlarında bozulmaya yol açtığı tespit edilmiştir. Bu alandaki çalışmaların bazılarında, subklinik hipotiroidinin, lipid metabolizmasını önemli oranda bozduğu ve bundan dolayı ateroskleroza yol açtığı ileri sürülmüştür. Ancak, bazı çalışmalar ise lipid profilinden bağımsız olarak, subklinik hipotiroidinin ateroskleroza yol açtığını düşündürmüştür. Bunun nedeni olarak ise, tiroid hormonlarının damar endoteline doğrudan etkiyle aterojenik süreci başlatmış olabileceği belirtilmiştir (37, 42-46).

Bazı çalışmalar, subklinik hipotiroidili hastalarda, serum Total Kolesterol ve LDL-Kolesterol düzeylerinin arttığını göstermiştir (109-114). Tiroid replasman tedavisi ile de, serum Total Kolesterol ve LDL-Kolesterol seviyelerinin azaldığı ortaya konmuştur (110,114). Bir kısım çalışmada, levotiroksin tedavisi sonrası serum HDL-Kolesterol seviyesinin azaldığı, bazılarında ise arttığı gösterilmiştir (113,117). Ancak, yakın zamanda yapılan bir metaanalizde, subklinik hipotiroidide, tiroid replasman tedavisinin, serum Trigliserid ve HDL-Kolesterol düzeyleri üzerine anlamlı etkisinin olmadığı bildirilmiştir (119).

Subklinik hipotiroidinin, hangi mekanizma ile koroner arter hastalığı riskini arttırdığı net olarak bilinmemektedir. Ateroskleroz için geleneksel risk faktörlerinden olan serum Total Kolestrol ve LDL-Kolesterol yüksekliği subklinik hipotiroidi ile birliktelik göstermektedir. Ancak bu durumdan, bozulmuş lipid profilinin mi, yoksa başka faktörlerin mi sorumlu olduğunu ortaya koyan yeterli veri bulunmamaktadır (10).

Monzani ve ark.'nın çalışmalarında, subklinik hipotiroidili hastalarda, normal kontrol grubuna göre karotis arterlerden ölçülen maksimum ve ortalama IMT değerleri anlamlı yüksek tespit edilmiştir. Ayrıca, serum Total Kolesterol, LDL-Kolesterol ve Apoprotein B (Apo B) seviyeleri de subklinik hipotiroidili hastalarda yüksek bulunmuştur. Başarılı tiroid replasman tedavisini takiben de, ortalama IMT'de anlamlı azalmalar saptanmıştır. Ayrıca serum Total Kolesterol ve LDL-Kolesterol seviyelerinde de anlamlı düşmeler tespit edilmiştir (11).

Monzani ve ark. aynı çalışmalarında, serum TSH ile Total Kolesterol ve LDL-Kolesterol seviyeleri arasında pozitif yönde ilişkiler saptamışlardır (11). Bizim çalışmamızda, tiroid replasman tedavisi sonrası, Total Kolesterol ve LDL-Kolesterol seviyelerinde düşüşler olmakla birlikte, bunlar istatistiki olarak anlamlı değildi. Ancak TSH ile Total Kolesterol ve LDL-Kolesterol arasında pozitif yönde, zayıf ilişkiler vardı (sırasıyla p:0.021, r:0.359; p:0.010, r:0.398). Bu sonuçlar subklinik hipotiroidide, aterogenez gelişiminden sorumlu mekanizmanın, arteriyel duvara lipid infiltrasyonu olabileceğini düşündürmüştür.

Pek çok çalışmada, serum Total Kolesterol ve LDL-Kolesterol seviyelerinde sağlanan anlamlı düşümlere, koroner arter hastalığı gelişiminde azalmaların eşlik ettiği gösterilmiştir (37,118,119).

Taddei ve ark.'nın yaptığı bir başka çalışmada ise, subklinik hipotiroidili hastalarda, kontrol grubuna göre, endotel bağımlı vazodilatasyon bozukluğu tespit edilmiş ve başarılı tiroid replasman tedavisini takiben endotel bağımlı vazodilatasyonun düzeldiği görülmüştür. Taddei, kontrol grubu hastalarını, hiperlipidemik ve normolipidemik olmak üzere ikiye ayırmıştır. Serum Total Kolesterol, LDL-Kolesterol ve Apo B düzeyleri, normolipidemik kontrol grubuna göre, subklinik hipotiroidili grupta anlamlı olarak yüksek iken subklinik hipotiroidili hasta grubunda lipid düzeyleri, hiperlipidemik kontrol grubuyla benzer bulunmuştur. Subklinik hipotiroidili hastalarda, endotel bağımlı vazodilatasyon, hiperlipidemik kontrol grubuna göre, daha fazla bozulmuş olarak tespit edilmiştir (6). O halde subklinik hipotiroidili hastalarda, endotel bağımlı vazodilatasyon bozukluğunda, hiperlipidemi dışında başka etkenler de sorumlu olmalıdır. Taddei ve ark., tiroid replasman tedavisi ile subklinik hipotiroidili hastalarda, LDL-Kolesterol, Total Kolesterol ve Apo B düzeylerinde anlamlı düşmeler tespit etmişlerdir (6).

Bizim çalışmamızda, arteriyel sertlikteki azalma lipid profilinden bağımsızdı. Çünkü levotiroksin tedavisi ile tiroid fonksiyonları düzelen hastaların, tedavi öncesine göre lipid profillerinde düzelme olmaksızın, arteriyel sertlik indekslerinde, 6. ayın sonunda azalmalar tespit edildi. Öte

yandan, çalışmamıza katılan 41 hastanın 17'sinde (% 44) hiperlipidemi mevcuttu. Hiperlipidemiye yönelik olarak lipid düşürücü tedavi de almıyorlardı. Biz, bu grup hastalara, sadece levotiroksin tedavisi verdik. Başarılı tiroid replasman tedavisini takiben 6. ayın sonunda, serum lipid düzeylerinde anlamlı değişiklikler saptamadık. Fakat PWV ve SI değerlerinde anlamlı düzeyde düşmeler tespit ettik. Bizim bu sonuçlarımız, subklinik hipotiroidili olgularda, hiperlipidemik durumdan bağımsız olarak PWV ve SI değerlerinin olumsuz etkilenmiş olduğunu düşündürmektedir.

Tiroid hormonlarının, periferik damar sistemine doğrudan etkiyle sistemik damar direncini arttırdığı ve bu artışın geri dönüştürülebilir olduğu, hayvan ve insan çalışmalarında gösterilmiştir (29). Mizuma ve ark., yakın geçmişte, insan damar düz kas hücrelerinde, tironin deiyodinaz enziminin olduğunu göstermişlerdir. Ancak, tiroid hormonlarının etki ettiği genin yerini saptayamamışlardır (120).

Subklinik hipotiroidide, ateroskleroz risk artışına neden olabilecek başka faktörlerin de olabileceği düşünülmektedir. Bunlardan bazıları, prokoagülan durum, CRP (hsCRP), fibrinojen gibi inflamatuvar belirteçler ve lipoprotein a'dır (10).

Biz, bu çalışmamızda, subklinik hipotiroidide, arteriyel sertlik artışının serum lipid düzeylerinden bağımsız olduğunu tespit ettik. Subklinik hipotiroidinin, bilinen risk faktörlerinden bağımsız olarak, ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak, değişimlerin hangi mekanizma ile gerçekleştiğini ortaya koyamadık. Çalışmamızın eksik yanlarından biri, bu grup hastalarda ateroskleroz gelişiminden sorumlu tutulan çeşitli inflamatuvar belirteçler, lipoprotein a ve tiroid oto antikrlerini değerlendirmeye almamamızdır.

Tiroid hormonlarının, miyokard fonksiyonlarını etkilediği bilinmektedir. Miyokard dokusunda, tiroid hormon reseptörü bulunmaktadır. Tiroid hormon eksikliğinde, miyositlerde, kalsiyum değişiminde görevli bazı enzimlerin aktivitesinde azalmalar meydana gelmekte ve bazı kontraktil proteinlerin sentezlerinde yetersizlik olmaktadır (16,120). Ayrıca, tiroid hormonları, hayvan ventrikül hücrelerinde voltaj bağımlı kanalları arttırmaktadır. Bu

sonuçlara göre, tiroid fonksiyon bozuklukları, kalbin sistolik fonksiyonlarında önemli değişiklikler yapmazken, diyastolik fonksiyonlarında değişikliklere yol açmaktadır (18,122).

Kalp hızı, sol ventrikül duvar kalınlığı, kan basıncı, önyük ve ardyük gibi sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını etkileyen faktörler, tiroid hormonlarından etkilenmektedirler (123). Bu nedenle, tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmek önemlidir (124). Bu amaçla sol ventrikül fonksiyonlarının, sistol ve diyastol süresince global olarak değerlendirilmesinde, MPI kullanılmaktadır (124,125).

İlk kez Yazıcı ve ark., subklinik hipotiroidili hastalarda sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmek için, MPI'yi kullanmışlardır. Kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında, subklinik hipotiroidili hastalarda, MPI'nın artmış olduğunu saptamışlardır. Bu hastaların, levotiroksin ile başarılı bir şekilde tedavisini takiben, 6. ve 12. aylarda MPI'yi yeniden değerlendirmişlerdir. Hem 6. ay, hem de 12. ayın sonunda, başlangıca göre, MPI değerlerinde anlamlı azalmalar bulmuşlardır (124).

Biz de çalışmamızda, hastalarımızın başlangıç ve tiroid replasman tedavisini takiben 6. aydaki MPI değerlerini karşılaştırdık. Tiroid replasman tedavisi ile ötiroid hale gelen hastalarımızda, MPI değerlerinde anlamlı düşüşler tespit ettik.

Subklinik hipotiroidili hastalarda, tiroid replasman tedavisinin sol ventrikül fonksiyonları üzerine etkileri pekçok çalışmada araştırılmıştır. Bunların bazılarında, sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda, tiroid hormon tedavisi ile geri dönebilen bozulmalar olduğu bildirilirken, bazılarında ise olmadığı belirtilmiştir (126-128).

Subklinik hipotiroidili hastalarda, daha önce yapılan çalışmalarda, sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını değerlendirmek için, ICT, preejeksiyon periyodu (PEP), ET, PEP/ET oranı gibi değişkenler kullanılmıştır (127-131). Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde ise, IRT, maksimum E, maksimum mitral A ve mitral E/A oranı kullanılmıştır (126,127).

Yazıcı ve ark. ise, tiroid replasman tedavisi sonrası, LVEDD, LVESD, IVST, PWD, LVEF ve kalp debisinde anlamlı değişiklikler saptamamışlardır (124).

Bell ve ark.'nın yapmış oldukları bir çalışmada, sol ventrikül sistolik fonksiyonları, radyonüklid ventrikülografi ile değerlendirilmiştir. İstirahat ve egzersiz EF'leri, subklinik hipotiroidili hastalarda, normal kontrol grubuna göre, hafif düşük tespit edilmiştir. Bu hastaların, levotiroksin ile başarılı tedavileri sonrasında, maksimal eforla, EF'de küçük, fakat anlamlı artışlar saptanmıştır (132).

Yazıcı ve ark. aynı çalışmalarında, sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını da değerlendirmişlerdir. Başarılı tiroid replasman tedavisini takiben, 6. ve 12. ayın sonunda maksimum mitral A ve IRT değerlerinde anlamlı azalma, maksimum mitral E ve mitral E/A oranında anlamlı artışlar tespit etmişlerdir (124). Biondi ve ark. da, tiroid replasman tedavisinin sol ventrikül diyastolik fonksiyonları üzerine etkilerini araştırmışlardır. Biondi ve ark.'nın çalışma sonuçları, Yazıcı ve ark.'nın çalışma sonuçlarıyla benzerdir (126).

Biz de çalışmamızda, hastaların sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografi ile değerlendirdik. Sol ventrikül EDD, ESD, IVST, PWT ve EF değerlerinde tiroid replasman tedavisi ile anlamlı değişiklikler saptamadık. Diyastolik fonksiyonları değerlendirmede kullanılan maksimum mitral E ve A değişkenlerinde de levotiroksin tedavisi ile anlamlı farklılıklar tespit etmedik. Ancak, maksimum mitral E artma, A ise azalma eğilimindeydi. Bu nedenle, maksimum mitral E ve A değişkenlerinde anlamlı farklılık yokken, E/A oranında anlamlı artış saptandı. IVRT'de de anlamlı azalmalar bulduk. Her ne kadar E/A oranında anlamlı artış, IVRT'de anlamlı azalmalar olsa da, bu değişimler restriktif fizyoloji ile uyumlu değildi.

Biz de, Biondi ve Yazıcı (124,126) gibi, subklinik hipotiroidili hastalarda, tiroid replasman tedavisinin sol ventrikül sistolik fonksiyonları üzerine önemli bir etkisi olmadığını tespit ettik. Diyastolik fonksiyonlar açısından da bu çalışmalarla benzer sonuçlar elde ettik. Mitral E ve A değerindeki farklılıklar ise her ne kadar anlamlı olmasa da benzerdi.

Sonuç olarak, subklinik hipotiroidili hastalarda, tiroid replasman tedavisi ile arteriyel sertlik azalmaktadır. Ayrıca, sol ventrikül sistolik fonksiyonlarda bir değişim olmazken, diyastolik fonksiyonlarda olumlu yönde değişiklikler görülmektedir. Bu nedenle bu grup hastalarda, sol ventrikül fonksiyonları (özellikle diyastolik) ekokardiyografi ile takip edilmelidir. Hastalar, büyük oranda asemptomatik olsalar da tiroid hormon replasman tedavisi verilerek ötiroidik durum sağlanmalıdır.

V-1.ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışma az sayıda hasta ile yapılmıştır. Hasta sayısının daha fazla olması ve çalışmada kontrol grubunun bulunması, daha yararlı olabilirdi. Konvansiyonel risk faktörlerinin yanısıra, yeni risk faktörlerinin (inflamatuvar belirteçler, lioprotein a vs.) değerlendirilmiş olması çalışmamızın değerini arttırabilirdi. Çalışma grubumuzda erkek sayısı oldukça az olduğu için, kadın ve erkekler arasında fark olup olmadığı değerlendirilemedi. Ayrıca denek sayısının az olması nedeniyle istatistiksel güç değerlendirmesi de yapılamadı.

VI-SONUÇ

Subklinik hipotiroidi, serum TSH seviyesinin yükselmesine rağmen, sT3 ve sT4'ün normal sınırlar içerisinde kaldığı, sık rastlanan bir durumdur. Genellikle asemptomatik seyreden bu hastalık, çoğu zaman tedavi edilmez.

Subklinik hipotiroidinin, yaşla birlikte görülme sıklığı artmakta, 60 yaş üzerinde %10'a kadar ulaşabilmektedir. Subklinik hipotiroidi, ateroskleroz gelişimini arttırabilmektedir.

Aterosklerozun erken dönemlerinde, endotel fonksiyonlarında azalma olduğu bildirilmiştir. Endotel fonksiyonlarının bozulduğunun bir göstergesi de, arteriyel sertlikte artıştır. PWV ve SI santral arteriyel sertliği değerlendirmede kullanılan belirteçlerdir. RI ise, küçük ve orta çaptaki arterlerin tonusu hakkında bilgi verir. PWV ve SI, ateroskleroz gelişimi ve kardiyovasküler mortalite açısından bağımsız risk faktörüdürler.

Subklinik hipotiroidide, arteriyel sertlikte artış olduğu bilinmektedir. Tiroid replasman tedavisi ile arteriyel sertlikte azalma olduğunu gösteren az sayıda klinik çalışma bulunmaktadır.

Subklinik hipotiroidide, sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarında bozukluk tespit edilmiştir. Sistolik fonksiyonlarla ilgili ise, farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda EF'de azalmalar saptanırken, bazılarında ise değişiklik bulunmamıştır. Tiroid replasman tedavisi ile sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda olumlu yönde değişiklik olduğu gösterilmiştir.

Ayrıca, bu grup hastalarda tiroid replasman tedavisi ile aşikar hipotiroidiye gidiş de önlenmektedir.

Biz çalışmamızda, subklinik hipotiroidili hastalara uygulanan tiroid replasman tedavisinin, uzun dönemde arteriyel sertlikte azalmaya neden olduğunu gösterdik. Yine bu hastalarda, tedavi ile diyastolik fonksiyonlarda olumlu yönde değişiklikler tespit ettik. Bu nedenle hastalara tanı konulduktan sonra, tiroid replasman tedavisinin başlanması gerektiğini düşünüyoruz. Böylece, bir yandan ateroskleroz gelişiminde ve kardiyovasküler mortalitede azalmalar sağlanırken, öte yandan, diyastolik fonksiyonlara olumlu katkıda bulunmuş olacaktır.

VII-ÖZET

Subklinik hipotiroidide arteriyel sertlik artmıştır. Aterosklerozun erken dönemlerinde de arteriyel sertlikte artış olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada amacımız, subklinik hipotiroidide, tiroid replasman tedavisinin arteriyel sertlikte azalmaya yol açıp açmadığını belirlemektir.

Çalışma, Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ahmet Necdet Sezer Uygulama ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Kardiyoloji polikliniklerine başvuran hastalarda, Şubat 2007 ve Haziran 2008 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmaya subklinik hipotiroidi tanısını yeni alan, yaş ortalaması 39.34 ± 9.6 (19-50 yaş arası) olan, 34'ü (%83) kadın, 7'si (%17) erkek toplam 41 hasta alındı. Diyabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği, kronik böbrek yetersizliği gibi endotel fonksiyonlarında bozulmaya neden olduğu bilinen hastalığı olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Hastalar, arteriyel sertlik hakkında bilgi veren Trace 6000 Module (Micro Medical, Rochester, United Kingdom) cihazı ile değerlendirildi. PWV, SI ve RI değerleri saptandı. Tüm olgulara, iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografi uygulandı. Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, serum lipid ve glukoz seviyeleri ölçüldü. Tüm veriler alındıktan sonra, tiroid replasman tedavisi başlandı. Hastaların, ötiroidik hale gelmelerini takiben 6. ayda tüm veriler yeniden elde edildi.

Tedavi öncesi ve sonrasında elde edilen veriler karşılaştırıldı. SI ve PWV'de tiroid replasman tedavisi ile istatistiksel olarak anlamlı azalmalar tespit edildi ($p < 0,001$). RI değerinde ise anlamlı değişiklik olmadı ($p = 0.261$).

Levotiroksin tedavisi ile serum Total Kolesterol, Trigliserid, LDL-Kolesterol ve HDL-Kolesterol düzeylerinde anlamlı değişiklikler saptanmadı. VKİ'de ise anlamlı azalmalar bulundu ($p < 0.001$).

Sol ventrikül EDD, ESD, IVST, PWT ve EF değişkenlerinde, tedavi ile anlamlı farklar izlenmedi. MPI'de ise anlamlı azalma belirlendi. Mitral E/A

oranında anlamlı artış ($p<0.001$), IRT'de ise anlamlı azalma saptandı ($P<0.01$). Ancak maksimum mitral E ve A dalga hızlarında anlamlı değişiklikler bulunmadı.

Sonuç olarak, subklinik hipotiroidi, tiroid replasman tedavisi ile başarılı bir şekilde tedavi edilirse, uzun dönemde arteriyel sertlikte azalma oluşur. Bu da ateroskleroz gelişiminde ve kardiyovasküler mortalitede düşüşle sonuçlanır. Bu hastalarda, arteriyel sertlikte azalma, lipid profilinden bağımsızdır. Ayrıca, tiroid replasman tedavisi, sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarında da olumlu yönde değişikliklere neden olur. Bu konularda daha geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

VIII- SUMMARY

Arterial stiffness increases in subclinic hypothyroidism. It is already known that arterial stiffness increases in the early period of atherosclerosis. In this study, our aim was to determine whether thyroid hormone replacement decreases the arterial stiffness in subclinic hypothyroidism.

This study was performed with the patients who applied to Cardiology and Internal Medicine Clinics of Afyonkarahisar Kocatepe University, School of Medicine, Ahmet Necdet Sezer Teaching and Education Hospital, between 2007 February and 2008 June. Forty-one patients, who had recently diagnosis of subclinic hypothyroidism, were included into the study. Mean age of the patients was 39.34 ± 9.6 (ranging between 19 and 50 years) and 34 (83%) of them were female and 7 (17%) of them were male. Patients who had diagnosis of diseases resulting in endothelial dysfunction such as diabetes mellitus, hypertension, coronary artery disease, heart failure, chronic renal failure were excluded from the study. Patients were examined with Trace 6000 Modul (Micro Medical, Rochester, United Kingdom), a device which shows arterial stiffness. PWV, SI and RI values were obtained. All the patients underwent two dimensional and Doppler echocardiographic examination. Glucose and lipid levels of serum and renal and liver function tests were obtained. After these tests were resulted, thyroid hormone replacement treatment was begun. All these tests were repeated after 6 months of the patients' euthyroidic status.

Data that were obtained before and after the treatment were compared. Significant decreases were determined in SI and PWV values with thyroid hormone replacement treatment ($p < 0.001$ and $p < 0.001$, respectively). No significant changes were determined in RI values ($p = 0.261$).

No significant changes were determined in total cholesterol, triglyceride, LDL-cholesterol and HDL- cholesterol levels of serum with levothyroxine treatment. Significant decreases were determined in body mass index ($p < 0.001$).

No significant differences were determined in EDD, ESD, IVST, PWT and EF parameters of the left ventricle. Significant decrease was determined

in MPI ($p < 0.001$). Significant increase in mitral E/A ratio ($p < 0.001$) and decrease in IRT ($p < 0.01$). However, no significant changes were determined in maximum mitral E and A wave velocities.

In conclusion, if subclinical hypothyroidism is treated with thyroid hormone replacement successfully, arterial stiffness will decrease in long term and this will result in the decrease of atherosclerosis development and cardiovascular mortality. In these patients, decreasing in arterial stiffness is independent from the lipid profile. Moreover, treatment of thyroid hormone replacement has also positive effects on the diastolic functions of left ventricle. This subject needs further evaluations with larger trials.

IX-KAYNAKLAR:

1. Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, McNamara P, Bacharach P. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1386-88.
2. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Wittemen JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly Women: The Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000;132: 270-78.
3. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetie re P, Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; 30: 1410–15.
4. Benetos A, Rudnichi A, Safar M, Guize L. Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension* 1998; 32: 560–64.
5. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999;100: 354–60.
6. Taddei S, Carraccio N, Viridis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, Savletti A, Ferrannini E, Monzani F. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3731-37.
7. Dagle AG, Lekakis JP, Protogerou AD, Douridas GN, Papaioannou TG, Tryfonopoulos DJ, Papamichael CM, Alevizaki M. Abnormal endothelial function in female patients with hypothyroidism and borderline thyroid function. *Int J Cardiol* 2007;114:332-38.
8. Luscher TF, Vanhoutte PM. The endothelium: modulator of cardiovascular function. CRC Press, Boca Raton 1990: 1–215.
9. Owen PJ, Rajiv C, Vinereanu D, Mathew T, Fraser AG, Lazarus JH. Subclinical hypothyroidism, arterial stiffness, and myocardial reserve. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2126-32.

10. Rodondi N, Aujesky D, Vittinghoff E, Cornuz J, Bauner DC. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2006; 119: 541-51.
11. Monzani F, Caraccio N, Kozàkowà M, Dardano A, Vittone F, Virdis A, Taddei S, Palombo C, Ferrannini E. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: A double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2099-2106.
12. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları. Güneş Kitabevi Ltd, Ankara 2003 :2167-69.
13. Guyton AC., Hall JE. Tıbbi Fizyoloji. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd, İstanbul 1996: 945-52.
14. Masters PA, Simons RJ. Clinical use of sensitive assays for thyroid stimulating hormone. *J Gen Intern Med* 1996; 11: 115-27.
15. Ganong WF. Tıbbi Fizyoloji. Güneş Kitabevi Ltd, Ankara 1995:344-355.
16. Brent GA, Moore DD, Larsen PR. Thyroid hormone regulation of gene expression. *Ann Rev Physiol* 1991;53: 17-35.
17. Lazar MA. Thyroid hormone receptors: Multiple forms, multiple possibilities. *Endocr Rev* 1993; 14: 184-93.
18. Dillman WH. Biochemical basis of thyroid hormone action in the heart. *Am J Med* 1990; 88: 626-30.
19. Ball MJ, Griffiths D, Thorogood M. Asymptomatic hypothyroidism and hypercholesterolemia. *J R Soc Med* 1991; 84: 527-29.
20. Tata JR, Ernster L, Lindberg O. Control of basal metabolic rate by thyroid hormones and cellular function. *Nature* 1962;193:1058 –60.
21. Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A. İç Hastalıkları. İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd, İstanbul 2007:1071
22. Levey GS. Catecholamine Sensitivity, Thyroid hormone and the heart: A reevaluation. *Am J Med* 1971; 50: 413-20.
23. Bilezikian JP, Loeb JN. The Influence of Hyperthyroid on Alfa and Beta Adrenergic Receptor Systems and Adrenergic Responsiveness. *Endocr Rev* 1983;4: 378-96.

24. Demers LM, Spencer CA. Laboratory medicine practice guidelines laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Clin Endocrinol* 2003; 58: 138-40.
25. Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and cardiovascular system. *Minerva Endocrinol* 2004; 29: 139-50.
26. Glass CK, Holloway JM. Regulation of Gene Expression by The Thyroid Hormone Receptor. *Biochem Biophys Acta* 1990; 1032:157-76.
27. Balkman C, Ojamaa K, Klein I. Time course of the invivo effects of thyroid hormone on cardiac gene expression. *Endocrinology* 1992; 130: 2001-06.
28. Sylvén C, Jansson E, Sotonyi P, Waagstein F, Barkhem T, Brönnegård M. Cardiac nuclear hormone receptor mRNA in heart failure a man. *Life Sci* 1996; 59:1917-22.
29. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001; 344: 501–09.
30. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of Thyroid Hormone on Cardiac Function. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 968–74.
31. Resnick LM, Laragh JH. Plasma renin activity in syndromes of thyroid hormone excess and deficiency. *Life Sci* 1982; 30: 585–86.
32. Das KC, Mukherjee M, Sarkar TK, Dash RJ, Rastogi GK. Erythropoiesis and erythropoetin in hypo and hyperthyroidism. *Clin Endocrinol Metab* 1975; 40: 211-20.
33. Braunwald E, Sonnenblick EH, Ross JJ. Mechanisms of cardiac contraction and relaxation. In: Braunwald E, ed. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*, ed 4. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1992; 351–392.
34. Toft AD, Boon NA. Thyroid disease and the heart. *Heart* 2000; 84: 455–60.
35. Klein I. Thyroid Hormone and Blood Pressure Regulation. In: Laragh JH, Brenner BM, Kaplan NM. editors. *Endocrine Mechanisms in Hypertension*. NewYork: Raven Press1989;2: 1661-74.

36. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B. The effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Prog Horm Res* 2004; 59:31-50.
37. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526-34.
38. Sawin CT, Chopra D, Azizi F, Mannix JE, Bacharach P. The aging thyroid. Increased prevalence of elevated serum thyrotropin levels in the elderly. *JAMA* 1979; 242: 247-50.
39. Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, McNamara P, Bacharach P. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. *Arch Intern Med* 1985;145: 1386-88.
40. Zulewski H, Müller B, Exer P, Miserez AR, Staub JJ. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score; evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 771-76.
41. Reddy KG, Nair RN, Sheehan HM, Hodgson JM. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 833– 43.
42. Ross DS. Subclinical hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RU (eds) *Werner and Ingbar's the thyroid*, Eight Edition, Lippincott-Williams&Wilkins, New York 2000:1001-06.
43. Kahaly GJ. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2000; 10: 665-79.
44. Tanis BC, Westendorp GJ, Smelt HM. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies. *Clin Endocrinol* 1996; 44: 643-49.
45. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85: 2993-3001.

46. Sellitti DF, Dennison D, Akamizu T, Doi SQ, Kohn LD, Koshiyama H. Thyrotropin regulation of cyclic adenosine monophosphate production in human coronary artery smooth muscle cells. *Thyroid* 2000;10: 219-25.
47. Gottlieb AI, Langille BL, Wong MK, Kim DW. Structure and function of the endothelial cytoskeleton. *Lab Invest* 1991; 65: 123-137.
48. Vanhoutte PM, Rubanyi GM, Miller VM, Houston DS. Modulation of vascular smooth muscle contractions by the endothelium. *Annu Rev Physiol* 1986; 48: 307-20.
49. Herrmann J, Lerman A. The endothelium: Dysfunction and beyond. *J Nuc Cardiol* 2001;8: 197-206.
50. Emre M, Şan M. Endoteldeki iyon kanalları ve işlevleri. *Erciyes Tıp Dergisi* 2004; 26:169-183.
51. Schini VB, Vanhoutte PM. Endothelium-derived vasoactive factors. In *Trombosis and Hemorrhage*. Ed: J Loscal 20, I Schafer Blackwell Scientific Publications, Oxford.1994: 349-67.
52. Stemberman MB, Colton C, Morell E. Perturbations of the endothelium. In *Progress in Hemostasis and Thrombosis* Ed:T.H.Spact. 1984: 289-324.
53. Lefer AM, Lefer DJ. The role of nitric oxide and cell adhesion molecules on the microcirculation in ischemia-reperfusion. *Cardiovasc Res* 1996;32: 743-51.
54. Pothula A, Serebruany VL, Gurbel PA, McKenzie ME, Atar D. Pathophysiology and therapeutic modification of thrombin generation in patients with coronary artery disease. *Eur J Pharmacol* 2000; 402:1-10.
55. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-43.
56. Koller A, Kaley G. Shear stress dependent regulation of vascular resistance in health and disease : role of endothelium. *Endothelium* 1996; 4: 247-72.
57. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cell in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholin. *Nature* 1980;228: 373-76.

58. Şan M. Yaşamın Gizli Gücü Endotel ve Sistemlerimiz. Printaş Basım A.Ş. İstanbul 2005:2-306
59. Kinlay S, Behrendt D, Wainstein M, Beltrame J, Fang JC, Creager MA, Selwyn AP, Ganz P. Role of endothelin-1 in the constriction of human atherosclerotic coronary arteries. *Circulation* 2001; 104:1114-18.
60. Drexler H. Factors involved in the maintenance of endothelial function. *Am J Cardiol* 1998; 82: 20-22.
61. Myauchi T, Masaki T. Pathophysiology of endothelin in the cardiovascular system. *Annu Rev Physiol* 1999; 61: 391-415.
62. Levin ER. Endothelins. *N Eng J Med* 1995;333: 356-63.
63. Ortega Mateo A, de Artiñano AA. Highlights on endothelins. A review. *Pharmacol. Res* 1997; 36: 339-51.
64. Mayes MD. Endothelin and endothelin receptor antagonists in systemic rheumatic disease. *Arthr and Rheum* 2003;4: 1190-99.
65. Born GVR, Schwartz CJ. *Vascular endothelium: Physiology Pathology and Therapeutic Opportunites*. Stuttgart, Schattauer . 1977.
66. Zouki C, Baron C, Fournier A, Filep JG. Endothelin –1 enhances neutrophil adhesion to human coronary artery endothelial cells. Role of ET(A) receptors and platelet-activating factor. *Br J Pharmacol* 1999; 127: 969-79.
67. Lijnen HR, Collen D. Mechanism of plasminogen activation by mammalian plasminogen activators. *Enzyme* 1988; 40: 90-96.
68. Michiels C. Endothelial cell functions. *J Cell Physiol* 2003;196: 430-43.
69. Shalaby F, Rossant J, Yamaguchi TP, Gertsenstein M, Wu XF, Breitman ML, Schuh AC. Failure of blood-island formation and vasculogenesis in flk-1-deficient mice. *Nature* 1995; 376: 62-66.
70. Drexler H. Factors involved in the maintenance of endothelial function. *Am J Cardiol* 1998; 82: 20-22.
71. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by asetilcholine. *Nature* 1980; 288: 373-76

72. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524–26.
73. Fleming I, Busse R. Control and consequences of endothelial nitric oxide formation. *Adv Pharmacol* 1995; 34: 187-206.
74. Venema RC, Sayegh HS, Arnal JF, Harrison DG. Role of the enzyme calmoduline-binding domain in membrane association and phospholipid inhibition of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem*: 1995; 270: 14705-11.
75. Davignon J, Ganz P. Role of Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109: 27–32.
76. Beckman JA, Thakore A, Kalinowski BH, Harris JR, Creager MA. Radiation therapy impairs endothelium dependent vasodilation humans. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 761-65.
77. Boulanger CM, Scoazec A, Ebrahimian T, Henry P, Mathieu E, Tedgui A, Mallat Z. Circulating microparticles from patients with myocardial infarction cause endothelial dysfunction. *Circulation* 2001; 104: 2649-52.
78. Avolio AP, Deng FQ, Li WQ, Luo YF, Huang ZD, Xing LF, O'Rourke MF. Effect of aging on arterial distensibility in population with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in china. *Circulation* 1985; 71: 202-10.
79. Gudbrandsson T, Julius S, Krause L, Jamerson K, Randall OS, Schork N, Weder A. Correlates of the estimated arterial compliance in the population of Tecumseh, Michigan. *Blood Pressure* 1992; 1: 27-34.
80. Millasseau SC, Kelly RP, Ritter JM, Chowienczyk PJ. Determination of age related increases in large artery stiffness by digital pulse contour analysis. *Clinical Science* 2002; 103: 371-77.
81. Broyd C, Harrison E, Raja M, Millasseau SC, Poston L, Chowienczyk PJ. Association of pulse wave form characteristics with birth weight in young adults. *Journal of Hypertension* 2005; 23: 1391-96.
82. Benetos A, Gautier S, Ricard S, Topouchian J, Asmar R, Poirier O, Larosa E, Guize L, Safar M, Soubrier F, Cambien F. Influence of

- angiotensin- converting enzyme and angiotensin 2 type 1 receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients. *Circulation* 1996; 94: 698-703.
83. Hamazaki T, Urakaze M, Sawazaki S, Yamazaki K, Taki H, Yano S. Comparison of pulse wave velocity of the aorta between inhabitants of fishing and farming villages in Japan. *Atherosclerosis* 1988; 73: 157-60 .
84. Jatoi NA, Jerrard-Dunne P, Feely J, Mahmud A. Impact of smoking and cessation on arterial stiffness and aortic Wave reflection in hypertension, *Hypertension* 2007; 49: 981-85.
85. Tomochika Y, Okuda F, Tanaka N, Wasaki Y, Tokisawa I, Aoyagi S, Morikuni C, Ono S, Okada K, Matsuzaki M. Improvement of atherosclerosis and stiffness of the thoracic descending aorta with cholesterol-lowering therapies in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16: 955-62.
86. Neutel JM, Smith DH, Graettinger WF, Weber MA. Dependence of arterial compliance on circulating neuroendocrine and metabolic factors in normal subjects. *Am. J. Cardio* 1992; 69: 1340-44.
87. Stancanelli B, Malatino LS, Malaponte G, Noto P, Giuffrè E, Caruso A, Gagliano C, Zoccolo AM, Puccia G, Castellino P. Pulse pressure is an independent predictor of aortic stiffness in patients with mild to moderate chronic kidney disease. *Kidney Blood Pres Res* 2007; 30: 283-88
88. Jeremy RW, Huang H, Hwa J, McCarron H, Hughes CF, Richards JG. Relation between age, arterial distensibility and aortic dilation in the Marfans syndrome. *Am. J. Cardiol* 1994; 74: 369-71.
89. Hamano K, Inoue M. Increased risk for atherosclerosis Estimated by Pulse Wave Velocity in Hypothyroidism and its Reversal with Appropriate Tyroxine Treatment. *Endocrine Journal* 2005; 52: 95-101.
90. Raitakari OT, Celermajer DS. Testing for endothelial dysfunction. *Ann Med* 2000; 32: 293-304.
91. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 315:1046 –51.

92. Drexler H, Zeiher AM. Endothelial function in human coronary arteries in vivo. *Hypertension* 1991; 18: 90-99.
93. Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA, Hoeg JM, Panza JA. The role of nitric oxide in endothelium-dependent vasodilation of hypercholesterolemic patients. *Circulation* 1993; 88: 2541-47.
94. Greenfield AD, Whitney RJ, Mowbray JF. Methods for the investigation of peripheral blood flow. *Br Med Bull* 1963; 19:101-09.
95. Laine H, Raitakari OT, Niinikoski H, Pitkänen OP, Lida H, Viikari J, Nuutila P, Knuuti J. Early impairment of coronary flow reserve in young man with borderline hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:147-53.
96. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74:1399-1406
97. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R. International Brachial Artery Reactivity Task Force. 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: 257-65.
98. Hayward CS, Kraidly M, Webb CM, Collins P. Assessment of endothelial function using peripheral waveform analysis: a clinical application. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 521-28.
99. Broyd C, Harrisona E, Rajaa Millasseau SC, Postona L, Chowienczyk PJ. Association of pulse waveform characteristics with birth weight in young adults. *Journal of Hypertension* 2005;23:1391-96.
100. Millasseau SC, Kelly RP, Ritter JM, Chowienczyk PJ. The vascular impact of aging and vasoactive drugs: Comparison of two digital volume pulse measurements. *Am J Hypertension* 2003; 16: 467-72.
101. Shokawa T, Imazu M, Yamamoto H, Toyofuku M, Tasaki N, Okimoto T, Yamane K, Kohno N. Pulse Wave Velocity Predicts Cardiovascular Mortality. *Circulation* 2005; 69: 259 –64.

102. Jansson JH, Nilsson TK, Johnson O. Von Willebrand factor in plasma: a novel risk factor for recurrent myocardial infarction and death. *Br Heart J* 1991; 66: 351-55.
103. Saksela O, Rifkin DB. Cell-associated plasminogen activation: regulation and physiological functions. *Annu Rev Cell Biol* 1988; 4: 93-126.
104. Pigott R, Dillon LP, Hemingway I, Gearing AJ. Soluble forms of E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 are present in the supernatants of cytokine activated cultured endothelial cell. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 187: 584-89.
105. Ridker PM. Clinical application of C- reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107: 363-69.
106. Kohno A, Hara Y. Severe myocardial ischemia, following hormone replacement in two cases of hypothyroidism with normal coronary arteriogram. *Endocr J* 2001; 48:565-72.
107. Cooper DS, Halpern R, Wood LC, Levin AA, Ridgway EC. L-Thyroxin therapy in patients with subclinical hypothyroidism. A double blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1984;101:18– 24.
108. Obuobie K, Smith J, Evans LM, John R, Davies JS, Lazarus JH. Increased central arterial stiffness in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4662-66.
109. Brillante DG, O'Sullivan AJ, Homes LG. Arterial stiffness indices in healthy volunteers using non-invasive digital photoplethysmography. *Blood Pres* 2008;17:116-23
110. Yıldırımkaaya M, Özata M, Yılmaz K, Kılınc C, Gündoğan MA, Kutluay T. Lipoprotein a concentration in subclinical hypothyroidism before and after levo-thyroxine therapy. *Endocrine Journal* 1996; 43:731–36.
111. Kung AW, Pang RW, Janus ED. Elevated serum lipoprotein a in subclinical hypothyroidism. *Clinical Endocrinology* 1995; 43: 445–49.
112. Valdermarson S, Hansson P, Hedner P, Nilsson-Ehle P. Relations between thyroid function, hepatic and lipoprotein lipase activities, and plasma lipoprotein concentrations. *Acta Endocrinologica* 1983;104: 50– 56.

113. Lam KS, Chan MK, Yeung RT. High-density lipoprotein cholesterol, hepatic lipase and lipoprotein lipase activities in thyroid dysfunction effects of treatment. *Quarterly Journal of Medicine* 1986;229: 513–21.
114. Miura S, Iitaka M, Yoshimura H, Kitahama S, Fukasawa N, Kawakami Y, Sakurai S, Urabe M, Sakatsume Y, Ito K. Disturbed lipid metabolism in patients with subclinical hypothyroidism: effect of L-thyroxine therapy. *Internal Medicine* 1994;33: 413–17.
115. Bauer DC, Ettinger B, Browner WS. Thyroid function and serum lipids in older women: a population-based study. *American Journal of Medicine* 1998; 104: 546–51.
116. Diekman T, Demacker PN, Kastelein JJ, Stalenhoef AF, Wiersinga WM. Increased oxidizability of low-density lipoprotein in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1752–55.
117. Caron P, Calazel C, Parra HJ, Hoff M, Louvet JP. Decreased HDL cholesterol in subclinical hypothyroidism: the effect of L-thyroxine therapy. *Clinical Endocrinology* 1990; 33: 519–23.
118. Lipid Study Group. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease. *N Engl J Med* 1998;339: 1349-57.
119. Muls E, De Backer G, Brohet C, Heller F. The efficacy of atorvastatin in treating patients with hypercholesterolaemia to target LDL-cholesterol goals: the LIPI-GOAL trial. *Acta Cardiol* 2001;56:109-14.
120. Mizuma H, Murakami M, Mori M. Thyroid hormone activation in human vascular smooth muscle cells: expression of type II iodothyronine deiodinase. *Circ Res* 2001; 88: 313–18.
121. Ojamaa K, Klein I. In vivo regulation of recombinant cardiac myosin heavy chain gene expression by thyroid hormone. *Endocrinology* 1993;132:1002-10
122. Zonstein J, Fein F, Sonnenblick E. The heart and endocrine disease. In: Schlant R, Alexander R, editors. *The heart Arteries and Veins*. 8 th ed. 132. New York: McGraw-Hill, 1994. pp. 1907-21.
123. Policar R, Burger A, Scherrer U, Nikod P. The thyroid and heart. *Circulation* 1993;87: 441-53.

124. Yazıcı M, Görgülü Ş, Sertbaş Y, Erbilen E, Albayrak S, Yıldız O, Uyan C. 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 of Card* 2004;95:135-43.
125. Tei C, Nishimura RA, Seward JB, Tajic AJ. Noninvasive Doppler derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. *J. Am Soc Echocardiogr* 1997;10:169-78.
126. Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, Carella C, Panza N, Cittadini A, Bonè F, Lombardi G, Saccà L. Left ventricular dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2064–67.
127. Monzani F, Di Bello V, Caraccio N, Bertini A, Giorgi D, Giusti C, Ferrannini E. Effect of levothyroxin on cardiac and structure in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;86: 1110– 15.
128. Arem R, Rockey R, Kiefe C, Escalante DA, Rodriguez A. Cardiac systolic and diastolic function at rest and exercise in subclinical hypothyroidism: effect of thyroid hormone therapy. *Thyroid* 1996;6: 397–402.
129. Ridgway EC, Cooper DS, Walker H, Rodbard D, Maloof F. Peripheral responses of thyroid hormone before and after L-thyroxin therapy in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53:1238–42.
130. Nystrome E, Caidhal K, Fager G, Wikkelso C, Lundberg PA, Lindstedt G. A double-blind cross-over 12 months study of L-thyroxin treatment of women with subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988;29:.63–76.
131. Bough EW, Crowley WF, Ridgway C, Walker H, Maloof F, Myers GS, Daniels GH. Myocardial function in hypothyroidism: relation to disease severity and response to treatment. *Arch Intern Med* 1987;138:1476–80.
132. Bell GM, Todd WT, Forfar JC, Martyn C, Wathen CG, Gow S, Riemersma R, Toft AD. End-organ responses to thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985;22:.83–89.