

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SUBKLİNİK HİPERTİROİDİLİ HASTALARDA AORTİK STİFFNESS VE
AUGMENTASYON İNDEKSİNİN İNCELENMESİ

DR. HAMDİ TURHAN

UZMANLIK TEZİ

2023

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SUBKLİNİK HİPERTİROİDİLİ HASTALARDA AORTİK STİFFNESS VE
AUGMENTASYON İNDEKSİNİN İNCELENMESİ

DR. HAMDİ TURHAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. MUSTAFA KULAKSIZOĞLU

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam ve asistanlığım süresince bana destek olan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli tez danışmanı hocam Prof. Dr. Mustafa Kulaksızoğlu'na,

Tez çalışmamda fikirlerini ve desteklerini sunan Kardiyoloji Anabilim Dalında görevli öğretim üyesi Doç. Dr. Mustafa Çelik'e ve Arş. Gör. Dr. Ahmet Taha Şahin'e,

İyi bir asistanlık dönemi geçirerek uzmanlığıma katkıda bulunan başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Nedim Yılmaz Selçuk olmak üzere tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı tüm öğretim üyelerine,

Asistanlık dönemimde beraber çalışmaktan mutluluk ve onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

İyi bir birey olarak yetişmemde ve hekimlik mesleğine yönelmemde çok büyük emekleri olan babam İsmail Turhan, annem Ayla Turhan ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen ağabeyim Muammer Turhan'a,

Bu yıl hayatımıza girerek bizlere heyecan ve mutluluk katan oğlum Kerem Turhan'a,

Sevgisi, desteği ve özverisi ile her zaman yanımda olan sevgili eşim Dr. Zeynep Selin Turhan'a sonsuz teşekkür ederim.

Eylül 2023

Dr.Hamdi TURHAN

ÖZET

SUBKLİNİK HİPERTİROİDİLİ HASTALARDA AORTİK STİFFNESS VE AUGMENTASYON İNDEKSİNİN İNCELENMESİ

Amaç: Subklinik hipertiroidi serum tiroid stimulan hormon düzeyinin referans aralığının altında ve serum serbest tiroid hormon düzeylerinin normal referans aralığında olduğu durum olarak tanımlanır. Subklinik hipertiroidi tablosunun atriyal fibrilasyonda artış, diyastolik fonksiyonlarda bozulma gibi kardiyovasküler bozukluklarla ilişkisi bilinmektedir. Kardiyovasküler hastalıkların başında ise büyük arter hastalıkları gelmektedir. Bu çalışmada da subklinik hipertiroidi tablosunun kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin öncüsü büyük arter hastalıkları ile ilişkisini, aortik stiffness ve augmentasyon indeksi değerleri ile araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmamız Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine Aralık 2022-Mayıs 2023 arasında başvuran, çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden, 46 subklinik hipertiroidili hasta ve 51 ötiroid kontrol grubu kişi üzerinde prospektif olarak yapılmıştır. Çalışmaya dâhil edilenlerin demografik verileri, laboratuvar değerleri ve 24 saatlik TA Holter cihazı ile tespit edilen nabız dalga hızı ve augmentasyon indeksi değerleri incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda subklinik hipertiroidi grubundaki hastaların nabız dalga hızı değerleri ötiroid kontrol grubundakilerden istatistiki olarak anlamlı farklılık oluşturacak şekilde yüksek bulunmuştur($p=0,031$). Buna karşın subklinik hipertiroidi ile ötiroid kontrol grubunun augmentasyon indeksi bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir ($p=0.501$).

Sonuç: Bu çalışma göstermektedir ki kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin öngördürücüsü olan aortic stiffness için subklinik hipertiroidili hasta grubunda farkındalık oluşmalı, hastalar diğer kardiyovasküler risk faktörleri ile birlikte değerlendirilmeli, subklinik hipertiroidi tedavisi bu riskler göz önünde bulundurularak düzenlenmelidir.

Anahtar kelimeler: Subklinik hipertiroidi, nabız dalga hızı, kardiyovasküler hastalık

ABSTRACT

INVESTIGATION OF AORTIC STIFFNESS AND AUGMENTATION INDEX IN PATIENTS WITH SUBCLINICAL HYPERTHYROIDISM

Objective: Subclinical hyperthyroidism is defined as a condition in which serum thyroid stimulating hormone levels are below the reference range and serum free thyroid hormone levels are within the normal reference range. It is known that subclinical hyperthyroidism is associated with cardiovascular disorders such as increased atrial fibrillation and deterioration in diastolic functions. The leading cardiovascular disease is large artery diseases. In this study, we aimed to investigate the relationship between subclinical hyperthyroidism and large artery diseases, which are the precursors of cardiovascular mortality and morbidity, with aortic stiffness and augmentation index values.

Methods: Our study was conducted prospectively on 46 patients with subclinical hyperthyroidism and 51 euthyroid control group individuals who applied to the Endocrinology and Metabolic Diseases outpatient clinic of Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine Hospital between December 2022 and May 2023 and voluntarily agreed to participate in the study. Demographic data, laboratory values, and pulse wave velocity and augmentation index values determined by the 24-hour TA Holter device of those included in the study were examined.

Results: In our study, pulse wave velocity values of patients in the subclinical hyperthyroidism group were found to be higher than those in the euthyroid control group, creating a statistically significant difference ($p=0,031$). On the other hand, the difference between the groups in terms of augmentation index of the subclinical hyperthyroidism and euthyroid control groups were not statistically significant ($p = 0.501$).

Conclusion: This study shows that awareness of aortic stiffness, which is a predictor of cardiovascular mortality and morbidity, should be raised in the patient group with subclinical hyperthyroidism, patients should be evaluated together with other cardiovascular risk factors, and subclinical hyperthyroidism treatment should be arranged taking these risks into consideration.

Keywords: Subclinical hyperthyroidism, pulse wave velocity, cardiovascular disease

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar	vii
KISALTMALAR.....	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.Hipertiroidizm	2
2.2. Subklinik Hipertiroidi	2
2.2.1.Subklinik Hipertiroidi Tanımı ve Etyolojisi.....	2
2.2.2.Subklinik Hipertiroidide Semptomlar ve Klinik	3
2.2.3.Subklinik Hipertiroidi ve Mortalite	4
2.2.4.Subklinik Hipertiroidide Tedavi	4
2.2.4.1.Eksojen Subklinik Hipertiroidide Tedavi	5
2.2.4.2.Endojen Subklinik Hipertiroidide Tedavi.....	6
2.3. Arter Sertliği ve Aortik Stiffness.....	7
2.3.1.Arter Sertliği ve Aortik Stiffness'ı Etkileyen Faktörler	7
2.3.2. Aortik Stiffness Ölçüm Yöntemleri.....	8
2.3.2.1. Nabız Dalga Hızı (NDH) -Pulse Wave Velosite (PWV)-	9
2.3.2.2. Augmentasyon İndeksi (Aix).....	9
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	11
3.1.İstatistik	11
4.BULGULAR	13
5.TARTIŞMA.....	19
6.SONUÇ.....	23
7.KAYNAKLAR.....	24

TABLÖLAR

Tablo 1: Diferansiye tiroid kanseri hastalarında postop risk gruplarına göre başlangıç ve uzun dönem TSH hedef aralıkları.....	5
Tablo 2:Aortik stiffness ölçümünde yöntemler.....	8
Tablo 3: Çalışmaya dâhil olanların cinsiyet karşılaştırması.....	13
Tablo 4: Çalışmaya dâhil olanların yaş karşılaştırması.....	13
Tablo 5: Çalışmaya dâhil olanların tiroid fonksiyon testleri karşılaştırması.....	14
Tablo 6: Çalışmaya dâhil olanların tam kan sayımı karşılaştırması.....	14
Tablo 7: Çalışmaya dâhil olanların böbrek fonksiyon testleri karşılaştırması.....	14
Tablo 8: Çalışmaya dâhil olanların karaciğer fonksiyon testi karşılaştırması.....	16
Tablo 9: Çalışmaya dâhil olanların akut inflamasyon parametreleri karşılaştırması.....	16
Tablo 10: Çalışmaya dâhil olanların TA Holter sonuçları karşılaştırması.....	17
Tablo 11: Korelasyon katsayıları.....	17
Tablo 12: Holter ve alt tanı değerlerinin tanımlayıcı istatistikleri ve grup karşılaştırmaları	18

KISALTMALAR

ACE	Angiotensin converting enzim
AF	Atrial fibrilasyon
Aix	Augmentasyon indeksi
ALT	Alanin aminotransferaz
AST	Aspartat aminotransferaz
CRP	C reaktif protein
GFR	Glomerüler filtrasyon hızı
HGB	Hemoglobin
LEN	Lenfosit sayısı
NB	Nabız basıncı
NDH	Nabız dalga hızı
NEU	Nötrofil sayısı
OAB	Ortalama arter basıncı
ODB	Ortalama diyastolik basınç
OSB	Ortalama sistolik basınç
PLT	Trombosit sayısı
PTC	Papiller tiroid karsinomu
PWV	Pulse wave velosite
sT3	Serum serbest triiyodotironin hormonu
sT4	Serum serbest tiroksin hormonu
TA	Tansiyon arteriyel
TEMED	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TSH	Serum tiroid stimulan hormonu
WBC	Beyaz küre sayısı

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Subklinik hipertiroidi, serum tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyinin referans aralığının altında ve serum serbest tiroid hormon düzeylerinin (sT3 ve sT4) normal referans aralığında olduğu durum olarak tanımlanır [1]. Çoğunlukla asemptomatik olan bu durumun prevalansı yapılan çalışmalarda %0,6-%16 arasında saptanmıştır [2, 3]. Subklinik hipertiroidi nedenleri eksojen ve endojen nedenler olarak ayrılabilir. En sık eksojen neden dışarıdan aşırı tiroid hormon alımıdır. Endojen nedenler ise Graves hastalığı, multinodüler guatr ve toksik adenom olarak sıralanabilir.

Subklinik hipertiroidinin atrial fibrilasyon, koroner kalp hastalığı gibi kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi saptanmıştır [4]. Daha yüksek kalp hızı, artmış sol ventrikül kitlesi ve bozulmuş diyastolik fonksiyonlar da subklinik hipertiroidide rapor edilmiştir. Bir çalışmada da subklinik hipertiroidili hastalarda daha yüksek kalp yetmezliği insidansı gözlenmiştir [5].

Kardiyovasküler hastalıklar özellikle gelişmiş ülkelerde yaygın olmakla birlikte tüm dünyada en sık ölüm nedenlerinin başında gelir. Büyük arter hastalıkları da kardiyovasküler hastalıkların başında gelir. Büyük arter patolojilerinin asemptomatik dönemde tanınması bu nedenle önem arz eder. Arter sertliği, damar duvarlarında olan kronik stres, yaş, hipertansiyon, ateroskleroz gibi etkiler ile esneyebilme kapasitesinin azalması sonucunda damarların fonksiyonel ve yapısal değişiklikleri ile birlikte damar duvarının sertleşmesi durumudur [6]. Arter sertliği genel olarak büyük damarlarda başlar ve büyük damar ölçümlerine dayanarak değerlendirilir. En yaygın değerlendirme ise 'aortik stiffness'tır. Arter sertliğinin temel parametreleri, nabız dalga hızı (NDH) ve augmentasyon indeksidir (Aix). Arter sertliği arttıkça NDH artar, nabız dalgası aort köküne normalden erken döner. Sistolik kan basıncı ve nabız basıncı (NB) artar. Aix değerini arteryal esnekliğin yanında rezistans damarların (küçük arterler, arterioller) total periferik direnci de belirlemektedir. Total periferik direnç ne kadar küçükse Aix değeri de o kadar küçük olacaktır ve bunun tersi de doğrudur [7].

Bu bilgiler ışığında çalışmamızda belirli kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisi tanımlanan subklinik hipertiroidi tablosunun kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin öncüsü büyük arter hastalıkları ile ilişkisini, aortik stiffness ve augmentasyon indeksi değerleri ile araştırmayı planladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Hipertiroidizm

Hipertiroidi, tiroid bezinden artmış hormon sentezine bağlı tiroid hormon fazlalığı olarak ifade edilirken tirotoksikoz ise nedeninden bağımsız tüm vücutta tiroid hormon fazlalığı olarak tanımlanır [8]. Tiroid fonksiyon bozukluklarının dolayısıyla hipertiroidinin de tespitinde serum TSH, serum sT3 ve serum sT4 düzeyleri değerlendirilir. Serum TSH laboratuvar normal aralığı olarak ise genellikle 0,4-4,0 mU/L kabul edilmektedir [9]. Hipertiroidi durumunda serum TSH düzeyi normal aralığın altındadır. Bu duruma serum sT3 ve sT4 düzeylerinin yüksekliği eşlik ederse aşikâr hipertiroididen, serum sT3 ve serum sT4 düzeylerinin normal aralıkta olması eşlik ederse subklinik hipertiroididen söz edilir. Ancak serum TSH düzeyi değerlendirilirken hipofiz bezinden TSH sekresyonunun, sabah saatlerinde daha yüksek öğleden sonra ise en düşük seviyede olduğu sirkadiyen ritmi göz önünde bulundurulmalıdır [10]. Ayrıca açlık, kilo kaybı, akut psikiyatrik hastalıklar, hipotalamik veya hipofizer yetmezlikler gibi tiroid dışı durumlarda da serum TSH düzeyi düşük bulunabilir. Gebeliğin ilk trimestrında da fizyolojik olarak serum TSH düzeyinin düşüklüğü gözlenebilir.

2.2. Subklinik Hipertiroidi

2.2.1.Subklinik Hipertiroidi Tanımı ve Etyolojisi

Serum serbest tiroid hormon düzeylerinin (sT3 ve sT4) normal aralıkta, serum tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyinin normal aralığın altında olduğu biyokimyasal durum subklinik hipertiroidi olarak tanımlanır [1]. Subklinik hipertiroidide aşikâr hipertiroidi belirti ve bulguları genellikle gözlenmez, asemptomatik seyredebilir. Dolayısıyla aşikâr hipertiroidinin hafif formu olarak düşünülebilir. Çalışmalarda subklinik hipertiroidinin prevalansı %0,6-16 arasında bulunmuştur [2, 3]. Bu biyokimyasal durumun sıklığı; kadınlarda, sigara içenlerde, yaşlı nüfuslarda ve iyot eksikliği gözlenen bölgelerde daha yüksektir [11, 12].

Subklinik hipertiroidinin etyolojisi endojen ve eksojen nedenler olarak sınıflandırılabilir. Eksojen nedenler benign ya da malign tiroid hastalıklarında uygulanan hormon replasman tedavisi, radyokontrast maddeler, kortikosteroid ya da dopamin kullanımı, diğer nedenlerle aşırı iyot alımı olarak sıralanabilir. En sık sebep olarak farklı nedenlere bağlı uygulanan hormon replasman tedavisi karşımıza çıkmaktadır [13, 14]. Endojen nedenler ise tedavisi

tamamlanmamış aşikâr hipertiroidler, Graves hastalığı, toksik adenom, multinodüler guatr, tiroditler olarak sıralanabilir [15, 16]. Trofoblastik hastalık veya hiperemezis gravidarum olan kadınlarda serum koryonik gonadotropin hormon düzeyi çok artarsa da endojen subklinik hipertiroidi gözlenebilir [17]. Endojen nedenler arasında multinodüler guatra bağlı olanlar Graves hastalığına bağlı olanlardan daha sıktır [18]. Bu nedenlerin yanı sıra akut psikiyatrik hastalık ve hipotalamus-hipofiz disfonksiyonu gibi durumlarda da subklinik hipertiroidi tablosu oluşabilir [19].

Subklinik hipertiroidi, laboratuvar sonuçları ile hafif subklinik hipertiroidi (TSH: 0,1-0,4 mU/I) ve şiddetli subklinik hipertiroidi (TSH: <0,1 mU/I) olarak iki sınıfa da ayrılabilir [20]. Bu sınıflandırmaya göre aşikâr hipertiroidiye gidiş şiddetli subklinik hipertiroidi grubunda daha sıktır [21]. Aşikâr hipertiroidiye gidişi hızlandıran faktörler endemik bölgelerdeki iyot profilaksisi ve yaş artışıdır [22]. Yine de aşikâr hipertiroidiye gidiş olasılığı düşüktür. 4 yıllık prospektif bir çalışmada oran %4,3 olarak saptanmıştır [23].

2.2.2.Subklinik Hipertiroidide Semptomlar ve Klinik

Subklinik hipertiroidi çoğunlukla asemptomatiktir. Bazı hastalarda sıcak intoleransı, sinirlilik, anksiyete, tremor, taşikardi, kilo kaybı gibi aşikâr hipertirodi belirtilerinin bir kısmı veya hafif şekli görülebilir. Yapılan bazı çalışmalarda bu belirtilerin; hem endojen hem de eksojen nedenli subklinik hipertiroidilerde normal nüfusa göre daha sık görüldüğü saptanmıştır [24-26]. Başka bir çalışmada subklinik hipertiroidili hastalarda duygu durum bozukluklarına kontrol grubuna göre daha sık rastlanmıştır [27]. Prospektif yapılan Rotterdam çalışmasında ise endojen subklinik hipertiroidili nüfusta artmış demans ve Alzheimer riski saptanmıştır [28].

Subklinik hipertiroidide en çok kardiyovasküler sistem ve iskelet sistemi etkilenir [29]. Kardiyovasküler sistem üzerine etkilerine bakıldığında, atriyal fibrilasyon (AF) riskinde artış, sol ventrikül hipertrofisi, kalp yetmezliği riskinde artış, kardiyak kasılabilirlikte artış ve taşikardi ön plana çıkar [30-32]. AF gelişme riski serum TSH düzeyi daha düşük saptananlarda daha yüksektir [33]. Ayrıca subklinik hipertiroidi, yatkınlığı olan bireylerde atrioventriküler reentrant taşikardileri indükleyebilir [34]. Sol ventrikül arka duvar kalınlığında ve intraventriküler septum kalınlığında artışa neden olur [24, 35]. Hem endojen nedenli hem de eksojen nedenli subklinik hipertiroidide sol ventrikül kitlesinde artış ve bununla ilişkili olarak relaksasyon uzamasına bağlı sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarında bozulma saptanmıştır [24, 25, 36-38]. Sol ventrikül

kitlesindeki artış, sol ventrikül çapları sabitken sol ventrikül duvar kalınlığının artması sonucu oluşmaktadır [39]. Endojen nedenli subklinik hipertiroidi grubunda koroner arter hastalığı riskinde artış söz konusudur [40]. Ekzojen nedenli subklinik hipertiroidi grubunda ise egzersiz toleransında ve efor kapasitesinde azalma dikkat çekmiştir [38]. Yine bu grupta serum LDL kolesterol ve total kolesterol seviyelerinde azalmanın olduğu gösterilmiştir [41].

Ayrıca bir çalışmada subklinik hipertiroidinin ateroskleroz açısından risk faktörü olduğu değerlendirilen serum paraoksanaz aktivitesinde azalmaya yol açtığı ileri sürülmüştür [42]. Fakat subklinik hipertiroidi ile hipertansiyon arasında ilişki gösterilememiştir [43].

Tiroid hormonu, kemik yıkımını direkt uyarır. Endojen nedenli subklinik hipertiroidide kemik yoğunluğunun azaldığını gösteren çalışmalar vardır [44, 45]. Bu grupta kalça kırık riski ve herhangi bir kırık riskinde artış gözlenmiş ve hatta serum TSH düzeyinin azalması ile kırık riskinin daha da artması ilişkilendirilmiştir [46]. Kemik yapım belirteci olan serum osteokalsin düzeyi ile serum TSH düzeyi arasında negatif ilişki mevcuttur [47]. Ekzojen nedenli subklinik hipertiroidi çalışmalarında ise farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Ekzojen subklinik hipertiroidili postmenapozal kadın grubunda kemik yoğunluğu azalmış iken premenapozal kadın grubunda kemik yoğunluğu normal olarak sonuçlanmıştır [48, 49].

2.2.3.Subklinik Hipertiroidi ve Mortalite

Subklinik hipertiroidinin neden olduğu AF gelişme riskinde artış, sol ventrikül kitlesinde artış, taşikardi ve sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarında bozulma gibi durumların kardiyovasküler mortalitede artışa neden olduğu düşünülmektedir [50-52]. Buna karşın 60 yaş ve üzeri nüfusta yapılan 10 yıllık bir kohort çalışmasında tüm sebeplere bağlı ölüm oranlarında 2,3,4,5. yıllarda artış gözlenmişken çalışma sonucunda anlamlı farklılık gözlenmemiştir [50].

2.2.4.Subklinik Hipertiroidide Tedavi

Subklinik hipertiroidili hastalarda tedavi, gerekli ise düşük doz anti tiroid ilaçlar ile yapılmaktadır. Bu ilaçlara alternatif beta blokörler de kullanılabilir. Yaşlı hastalarda ise radyoaktif iyot tedavisi gündeme gelmektedir [30]. Anti tiroid ilaçların taşikardiye, sol

ventrikül arka duvar kalınlığını, intraventriküler septum kalınlığını azalttığı tespit edilmiştir[25]. Ne yazık ki subklinik hipertiroidide farklı tedavileri karşılaştıran kontrollü çalışma yoktur. Tedavi alternatifleri aşıkâr hipertiroidideki önerilere dayanmaktadır [53, 54].

2.2.4.1.Eksojen Subklinik Hipertiroidide Tedavi

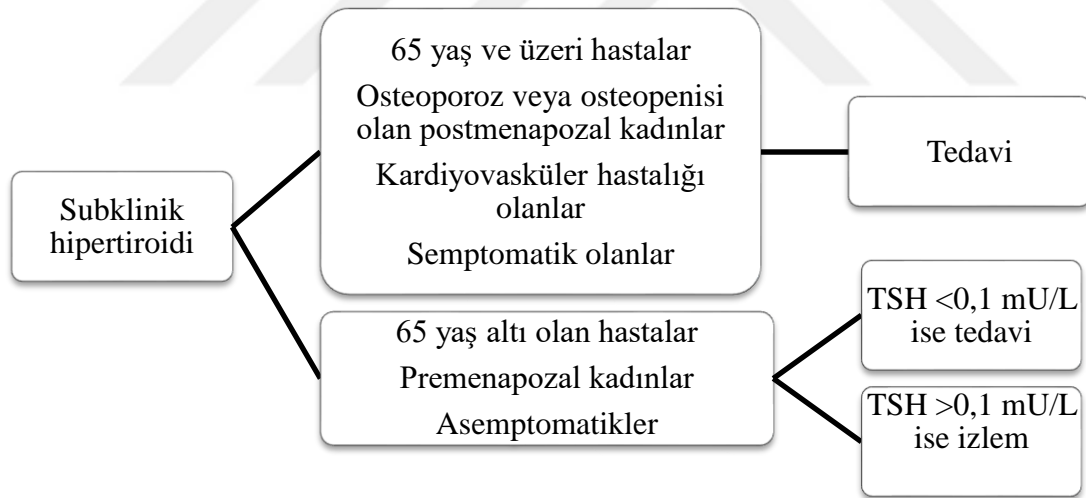
Hormon replasman tedavisi alan hastalarda tedavinin gerekliliği gözden geçirildikten sonra hormon replasman tedavi dozu ayarlanarak serum TSH düzeyleri istenilen seviyelere getirilmelidir. Hipotiroidi nedeni ile hormon replasman tedavisi alan hastalarda serum TSH normal aralıktta olması hedeflenmelidir. Hastalığı devam eden veya yüksek yenileme riski olan diferansiye tiroid kanseri hastalarında özellikle ilk yıllarda serum TSH seviyesi baskılı tutulacak şekilde hormon replasman tedavisinin doz ayarı yapılmalıdır. Düşük yenileme riski olan diferansiye tiroid kanseri hastalarında ise serum TSH seviyesi normalin alt sınırında tutulmalıdır. Benign tiroid nodüllerinde ise net bir serum TSH hedefi bulunmamaktadır.

Risk grubu	Başlangıçta TSH hedefi	Takipte (5 yıl) TSH hedefi
Yüksek riskli (yapısal inkomplet yanıt)	<0,1 mU/L	0,1-0,5 mU/L
Yüksek riskli (biyokimyasal inkomplet yanıt veya belirsiz yanıt)		
Yüksek riskli (mükemmel yanıt)	0,1-0,5 mU/L	0,5-2 mU/L
Orta riskli (biyokimyasal inkomplet yanıt veya belirsiz yanıt)	0,1-0,5 mU/L	0,1-0,5 mU/L
Orta riskli (mükemmel yanıt)	0,1-0,5 mU/L	0,5-2 mU/L
Düşük riskli (ölçülemez tiroglobulin düzeyi)	0,5-2 mU/L	0,5-2 mU/L
Düşük riskli (düşük ölçülebilir tiroglobulin düzeyi)	0,1-0,5 mU/L	0,5-2 mU/L
Düşük riskli lobektomi	0,5-2 mU/L	0,5-2 mU/L

Tablo 1: Diferansiye tiroid kanseri hastalarında postop risk gruplarına göre başlangıç ve uzun dönem TSH hedef aralıkları (TEMD-Tiroid hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu 2023)

2.2.4.2. Endojen Subklinik Hipertiroidide Tedavi

Endojen nedenli subklinik hipertiroidi saptanan bireylerde yapılan çalışmada bir haftadan bir yıla kadar olan izlemde %50 bireyde TSH normale dönerken yalnızca %5 bireyde aşikar hipertiroidi gelişmiştir [55]. Bu nedenle endojen subklinik hipertiroidide tedavi açısından net bir görüş birliği yoktur. Tedavi kararı serum TSH seviyesi ve komplikasyon riskine göre verilir. 65 yaş ve üzeri hastalar, osteoporoz veya osteopenisi olan postmenapozal kadınlar, kardiyovasküler hastalığı olan kişiler ve semptomatik subklinik hipertiroidililer komplikasyon açısından yüksek risklidir ve bu grubun tedavi edilmesi önerilmektedir. 65 yaş altında olan hastalar, premenapozal kadınlar ve asemptomatik subklinik hipertiroidililer ise komplikasyon açısından düşük risklidirler. Bu grupta ise serum TSH seviyesi 0,1 mU/L altında ise tedavi edilmesi önerilmekte, serum TSH seviyesi 0,1 mU/L ve üzerinde ise tedavisiz izlem yapılması önerilmektedir [20]. Tedavide antitiroid ilaçlar ve semptomatik olanlara beta bloker ajanlar önerilmektedir. Antitiroid ilaçlarda ilk tercih metimazoldür, metimazolü tolere edemeyen veya gebelik durumu olanlarda propiltiourasil öne çıkmaktadır.



Şekil 1: Subklinik hipertiroidide tedavi

2.3. Arter Sertliği ve Aortik Stiffness

Arter sertliği, kronik stres, yaş, hipertansiyon, ateroskleroz gibi etkiler yoluyla esneyebilme kapasitesinin azalması neticesinde damarların fonksiyonel ve yapısal değişikliği ile birlikte damar duvarının sertleşmesidir ve en erken saptanan bulgulardan biridir [6]. Arter sertliği diğer bir deyimle ‘arteryal stiffness’ olarak adlandırılır. Arteryal stiffness genel olarak büyük damarlarda başlar ve büyük damar ölçümlerine dayanarak değerlendirme yapılır. En yaygın değerlendirme ise ‘aortik stiffness’tır.

Son dönemlerde aortik stiffness’ın artışı, kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olarak öne çıkmaktadır. Arter sertliğinin artmasına elastik madde kaybı, kollajen birikimleri ve kalsifikasyon artışı sebep olur [56]. Artan sertlik ile kalbin artyükü artar, diyastol süresi kısalır, koroner kanlanma bozularak iskemiye yatkınlık artar. Sonrasında ise diyastolik parametreler bozulur. Bu parametrelerin bozulmasıyla hücreler arası sıvıdaki değerişim devam eder. Kısır döngü halinde arter sertliği artar, kompliyans azalır. Arterlerdeki sertliğin artması ile kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin arttığı saptanmıştır [57]. Bunun yanında arter sertliği renal hastalık, inme, demans gibi vasküler nedenli hastalıklar için belirleyicidir [58]. Başka bir çalışmada da arter sertliğinin istirahatte enerji tüketimini arttırdığı, yaşlılarda ortostatik hipotansiyon ve nefes darlığını arttırdığı raporlanmıştır [59]. Arter sertliği ile ateroskleroz sıklıkla birlikte dir. Bir çalışmada aterosklerotik yük ile aortik stiffness arasında ilgilēşim saptanmıştır [60]. Koroner arter hastalığı olan kişilerde aortik stiffness’ın arttığı ve bu grupta aortik stiffness’ın bağımsız bir belirleyici olduğu da yapılan çalışmada tespit edilmiştir [61].

2.3.1. Arter Sertliği ve Aortik Stiffness’ı Etkileyen Faktörler

Arter sertliği kadın ve erkek cinsiyetlerde farklılık gösterebilmektedir. Kadınlarda premenapozal dönemde daha düşük olma eğiliminde iken postmenapozal dönemde bu fark ortadan kalkmaktadır [62]. Yaş ile birlikte arterlerin esneme kapasitesinde değerşiklik olmakta ve yaş ilerledikçe arter sertliğinin de arttığı gösterilmiştir [63]. Hipertansiyonda arterlerin elastikiyeti bozulmaktadır. Hipertansif nüfusta aortik stiffness artışının kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı ölümlerle bağlantısı gösterilmiştir [57]. Metabolik sendromlu hastalar veya diyabetik hastalarda artmış arter sertliği gösterilmiştir [64]. İnsülin direnci de arter sertliği ile pozitif korele bulunmuştur [65]. Arter sertliği için iyi bilinen bir diğer risk faktörü de kronik böbrek yetmezliğidir. Kollajen ve elastin döngüsünü artırarak

ekstraselüler matriks zayıflamasına yol açan matriks metalloproteinazların up-regülasyonu da aortik stiffness'ı arttıran bağımsız bir belirteçtir [66]. Arter sertliğini etkileyen çevresel nedenlere bakıldığında beslenme, sigara kullanımı ve egzersiz öne çıkmaktadır. Japonya'da yapılan bir çalışmada balık tüketimi daha yüksek olanlarda arter sertliği önemli derecede daha düşük saptanmıştır. Buna sebep olarak balık yağının aterosklerotik plağın büyümesini geciktirdiği bildirilmiştir [67]. Başka bir çalışmada da batı tarzı beslenen göçmenlerde arter sertliği daha yüksek bulunmuştur [68]. Sigara kullanımının aort elastikiyetini inceleyen çalışmada sigaranın aort esnekliğini azaltarak arter sertliğini arttırdığı ortaya konmuştur [69]. Arter sertliğinde azalmaya yol açan bazı etkenler de gösterilmiştir. Farmakolojik olmayan etkenler arasında egzersiz, optimal kilo, düşük sodyum diyeti, balık yağı sayılabilirken farmakolojik olarak da antihipertansif tedaviler, kalp yetersizliğinde ACE inhibitörleri, aldosteron antagonistleri, statinler ve antidiyabetik ajanlar arteryel sertlik üzerine düzeltici etki göstermektedir[70] .

2.3.2. Aortik Stiffness Ölçüm Yöntemleri

Aortik stiffness ölçümü için indirekt ve direkt ölçümler olmak üzere birçok yöntem mevcuttur.

Direkt yöntemler	İndirekt yöntemler
Anjiyografi	Atım hacmi/nabız basıncı oranı
Manyetik rezonans görüntüleme	Nabız dalga hızı (NDH)
Ekokardiyografi	Nabız kontür analizi
İntravasküler ultrasonografi	Total komplians
Venöz oklüzyon pletismografi	

Tablo 2:Aortik stiffness ölçümünde yöntemler [71].

Direkt ölçüm yöntemleri içinde en önemlisi eş zamanlı nabız basıncıyla arterin çap veya alan değişikliğinin in vivo ölçümüdür. İnsanlardaki in vivo çalışmalarda anjiyografi, manyetik rezonans görüntüleme, ekokardiyografi aortik stiffness ve kompliansı değerlendirmede kullanılmıştır. İndirekt ölçümde ise en sık nabız dalga hızı (NDH) -pulse wave velosite (PWV)- ölçümü kullanılmıştır.

2.3.2.1. Nabız Dalga Hızı (Pulse Wave Velosite)

Nabız dalga hızı (NDH) ölçümü aortik stiffnessı belirlemede non invaziv, basit ve doğru bir yöntemdir. Nabız dalgası arteriyel sistemde arter duvarının viskoelastik özellikleri ile ters orantılı şekilde ilerler. Arter duvarı elastikiyeti arttıkça dalga hızı yavaşlar [72]. Arteriyel duvarların sertleşmesi NDH'ni artırır, yansıyan dalganın daha hızlı dönmesine yol açar. Dolayısıyla diyastolik basıncın azalması sırasında sistolik basınç artar. Böylece aort nabız basıncı artar [73]. Aort NDH, aortadan sistolik ejeksiyon basıncı ile iki nokta arasında nabız dalgası ilerleme zamanı (s) ve iki nokta arası uzaklığın (m) belirlenmesi ile ölçülebilmektedir.

$$\text{Nabız dalga hızı (m/s)} = \text{iki nokta arası uzaklık (m)} / \text{ilerleme zamanı (s)}$$

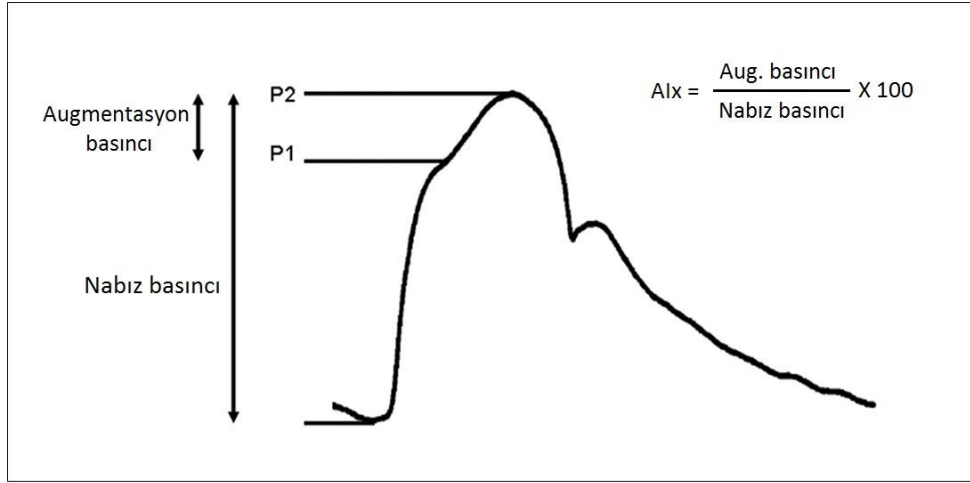
NDH sertleşmiş periferik arterlerde elastik büyük arterlere göre daha yüksektir. Örneğin asendan aortada 4-5 m/s iken, abdominal aortada 5-6 m/s, femoral arter düzeyinde ise 8-9 m/s ortalama hızdadır [74]. NDH birçok faktörden etkilenmektedir. Taşikardi veya hipertansiyonda NDH artar. NDH artışının yaş ile artışı da iyi tanımlanmıştır [75]. Bozulmuş glukoz toleransı olan veya Tip 2 diyabetik bireylerde NDH ölçümü kan basıncı ölçümünden daha iyi mortalite belirleyicisi olarak bulunmuştur [76]. Artmış NDH kardiyovasküler mortalite için bağımsız prediktördür ve bir çalışmada artmış NDH ile kardiyovasküler olaylarda artış gözlenmiştir [77].

2.3.2.2. Augmentasyon İndeksi

Arteriyel basınç dalgası ventrikül kasılması ile ileri doğru basınç dalgası ve periferden aorta doğru gelen yansıma dalgalarının birleşiminden oluşur. Yansıma dalgaları periferden özellikle dallanma noktalarından geriye yansıyan dalgalardır. Elastik damarlarda NDH daha düşük olduğundan yansıyan dalgalar aort köküne daha geç sürede, diyastol esnasında ulaşmaktadır. Sertleşmiş arterlerde ise yansıyan dalgalar daha kısa sürede, sistol esnasında merkezi damarlara ulaşmaktadır. Bu durum augmentasyon indeksi (Aix) olarak ölçülebilmektedir. Klinik araştırmalarda NDH ve yaş augmentasyon indeksi belirleyen ana değişkenlerdir[78].

Aix, nabız basıncı üzerine yansıyan dalganın etkisini gösteren bir parametredir. Arteriyel nabız dalgasında görülen iki sistolik dalga zirvesinin -ejeksiyon sonucu oluşan direkt dalga (erken sistol-P1) ile geriye yansıyan (geç sistol-P2) dalga- basınçları farkının nabız basıncına bölünüp 100 ile çarpılması sonucu Aix elde edilir. İkinci sistolik basınç

(P2) ile birinci sistolik basınç (P1) farkı ise augmentasyon basıncı olarak tanımlanır.



Şekil 2: Aix şematik gösterimi [7].

$$\text{Augmentasyon basıncı} = P2 - P1$$

$$\text{Nabız basıncı} = \text{Sistolik arter basıncı} - \text{Diyastolik arter basıncı}$$

$$\text{Augmentasyon indeksi (\%)} = \text{Augmentasyon basıncı} / \text{Nabız basıncı} \times 100$$

Aix değerini arteriyel esnekliğin yanı sıra küçük arter ve arteriyollerin total periferik direnci de belirlemektedir. Total periferik direnç azaldıkça Aix değeri de azalır, total periferik direnç arttıkça Aix değeri de artar. Aix'in %10 artışı koroner arter hastalığı nedenli mortalite riskini %28 arttırmaktadır [7].

Hipertansiyon, diyabet, ileri yaş gibi durumlar santral basınçları, nabız basıncını ve dolayısıyla Aix değerini artırır. Bunlar sol ventrikül hipertrofisi, mikroalbuminüri, karotis intima media kalınlığı ve endotel disfonksiyonu gibi uç organ hasarıyla ve klinik sonuçlarla anlamlı olarak ilişkilidir. Bu yüzden Aix, aortik stiffness'ın bir belirteci olarak değerlendirilmektedir. Fakat kalp hızı, nabız dalga büyüklüğü, cinsiyet gibi durumlar da Aix'i etkiler. Bu nedenle Aix, aortic stiffness tespitinde tek bir parametre olarak kullanılmamalıdır [72].

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine Aralık 2022-Mayıs 2023 arasında başvuran, çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden, 46 subklinik hipertiroidili hasta ve 51 ötiroid kontrol grubu kişi üzerinde prospektif olarak yapılmıştır. Çalışmaya bilinen hipertansiyon ya da koroner arter hastalığı tanısı olanlar, antihipertansif tedavi alanlar ve gebeler dâhil edilmemiştir.

Çalışmaya dâhil edilen kişilerin yaş, cinsiyet verileri, tiroid fonksiyon testleri (TSH, sT3, sT4), tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri (üre, kreatinin, GFR-glomerüler filtrasyon hızı) , karaciğer fonksiyon testleri (AST-aspartat aminotransferaz, ALT-alanin aminotransferaz), akut inflamasyon parametreleri (CRP-c reaktif protein, sedimentasyon) değerleri kayıt altına alınmıştır. Çalışmaya dâhil edilen kişiler Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine yönlendirilerek Mobil-O-Graph marka uzun süreli kan basıncı monitörleri (TA Holter) ile 24 saatlik takipleri yapılmıştır. TA Holter sonuçlarından augmentasyon indeksi (Aix), nabız dalga hızı (PWV), ortalama sistolik basınç (OSB), ortalama diyastolik basınç (ODB), ortalama arter basıncı (OAB) verileri kayıt altına alınmıştır. Ayrıca PTC (papiller tiroid karsinomu) tanısı ile tiroidektomi yapıp sonrasında hormon replasman tedavisine bağlı eksojen subklinik hipertiroidi tablosunda olan hastalar tespit edilmiş, bu grup için istatistiksel fark çalışılması planlanmıştır.

Çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulunun 16.12.2022 tarihli toplantısında 2022/4071 sayılı karar ile onaylanmıştır.

3.1.İstatistik

Çalışmanın istatistik analizleri Statistical Package for Social Sciences for windows (IBM SPSS version 28.0, Armonk, NY, USA) yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin normallik varsayımı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirilmiştir. Varyansların homojenliği varsayımı Levene homojenlik testi kullanılarak yapılmıştır. Değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler Mean \bar{x} standart deviation, Median(Min-Max) ve frekanslar n(%) şeklinde verilmiştir. Çalışmada yer alan sürekli değişkenlerin analizleri varsayımların sağlanma durumuna göre independent t test ve Mann Whitney U testleri kullanılarak yapılmıştır. Kategorik verilerin analizleri kategori

sayıları (Sütun X Satır) ve beklenen değerler dikkate alınarak Pearson Ki-Kare testi kullanılarak yapılmıştır. Holter parametreleri ile TSH ve tanı süresi arasındaki ilişkiler Spearman Korelasyon analizi ile incelenmiştir. Çalışmanın tamamında $p < 0.05$ istatistiki olarak anlamlı alınmıştır.



4.BULGULAR

Çalışmaya 51 tanesi ötiroid kontrol grubu (52.6%), 46 tanesi subklinik hipertiroidili hasta (46.7%) olmak üzere toplam 97 kişi katılmıştır.

Çalışmaya katılanların cinsiyetleri incelendiğinde ötiroid kontrol grubunun 15'i (29.4%) erkek, 36'sı (70.6%) kadındır. Subklinik hipertiroidi grubundaki hastaların ise 11'i (23.9%) erkek, 35'i (76.1%) kadındır. Cinsiyetlerin gruplara dağılımı homojendir (p=0.542).

	Ötiroid kontrol n=51 (52.6%)	Subklinik hipertiroidi n=46 (47.4%)
Cinsiyet		
Erkek	15 (29.4%)	11 (23.9%)
Kadın	36 (70.6%)	35 (76.1%)

Tablo 3: Çalışmaya dâhil olanların cinsiyet karşılaştırması

Çalışmaya katılanların yaşları incelendiğinde ise ötiroid kontrol grubunun yaş ortalaması 44.12±12.94 yıl iken subklinik hipertiroidili hasta grubunun yaş ortalaması 47.39±14.18 yıl olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlarla yaş ortalamaları bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir (p=0.378).

	Ötiroid kontrol n=51 (52.6%)	Subklinik hipertiroidi n=46 (47.4%)	p-değeri
Yaş	44.12±12.94 46.0 (21.0-69.0)	47.39±14.18 46.0 (19.0-75.0)	0.378 ^{&}

Tablo 4: Çalışmaya dâhil olanların yaş karşılaştırması, [&]: Mann Whitney U testi

Çalışmaya dâhil edilenlerin tiroid fonksiyon testleri incelenmiştir. Ötiroid kontrol grubu ile subklinik hipertiroidi hastaları arasında TSH değerleri bakımından istatistiki olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p=0.001). Subklinik hipertiroidi grubundaki hastaların TSH değerleri kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur. sT3 değerleri bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir (p=0.814). Subklinik hipertiroidi grubundaki hastaların sT4 değerleri kontrol grubundan

istatistiki olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0.001$). Subklinik hipertiroidi grubundaki hastaların sT4 değerleri kontrol grubundaki hastalardan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

	Ötiroid kontrol n=51 (52.6%)	Subklinik hipertiroidi n=46 (47.4%)	p-değeri
TSH	1.72 $\bar{\pm}$ 0.78 1.74 (0.48-3.29)	0.07 $\bar{\pm}$ 0.07 0.04 (0.005-0.256)	0.001 ^{&}
ST3	3.01 $\bar{\pm}$ 0.45 3.04(1.81-4.11)	3.04 $\bar{\pm}$ 0.68 2.96(0.95-4.40)	0.814 [*]
ST4	1.13 $\bar{\pm}$ 0.16 1.13(0.94-1.72)	1.48 $\bar{\pm}$ 0.26 1.50(1.0-2.30)	0.001 [*]

Tablo 5: Çalışmaya dâhil olanların tiroid fonksiyon testleri karşılaştırması

*: Independent t testi, &: Mann Whitney U testi

Çalışmaya dâhil edilenlerin tam kan sayımları incelenmiştir. Tam kan sayımı değerlerinden WBC (beyaz küre sayısı), NEU (nötrofil sayısı), LEN (lenfosit sayısı), PLT (trombosit sayısı) sayıları bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı saptanmamıştır. Bu sayıların p değerleri sırası ile 0.386, 0.268, 0.597, 0.789 olarak bulunmuştur.

Subklinik hipertiroidi grubundaki hastaların HGB (hemoglobin) değerleri kontrol grubundaki hastaların hemoglobin değerlerinden daha düşük bulunmuştur. Fakat gruplar arasındaki bu farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir ($p=0.530$).

	Ötiroid kontrol n=51 (52.6%)	Subklinik hipertiroidi n=46 (47.4%)	p-değeri
WBC	7.13 $\bar{\pm}$ 1.70 7.0 (4.2-12.0)	6.82 $\bar{\pm}$ 1.82 6.58 (3.1-12.1)	0.386 [*]
NEU	4.12 $\bar{\pm}$ 1.32 4.0 (1.6-8.2)	3.81 $\bar{\pm}$ 1.35 3.80 (1.6-8.0)	0.268 [*]
LEN	2.22 $\bar{\pm}$ 0.61 2.10 (1.0-4.4)	2.18 $\bar{\pm}$ 0.78 2.10 (0.9-5.3)	0.597 ^{&}
HGB	14.08 $\bar{\pm}$ 1.87 13.90(8.9-17.6)	13.85 $\bar{\pm}$ 1.76 13.95(8.4-17.7)	0.530 [*]
PLT	281.63 $\bar{\pm}$ 68.31 269.0(162.0-429.0)	284.93 $\bar{\pm}$ 50.51 286.5(177.0-402.0)	0.789 [*]

Tablo 6: Çalışmaya dâhil olanların tam kan sayımı karşılaştırması

*: Independent t testi, &: Mann Whitney U testi

Çalışmaya dâhil olanların böbrek fonksiyon testleri ve sodyum, potasyum elektrolitlerinin değerleri incelenmiştir. Subklinik hipertiroidi grubundaki hastaların GFR (glomerüler filtrasyon hızı) değerleri, ötiroid kontrol grubundakilerin GFR değerlerinden daha yüksek bulunmuştur. Fakat gruplar arasındaki bu farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir (p=0.106). Subklinik hipertiroidi grubundaki hastaların üre değerleri, kontrol grubundakilerin üre değerlerinden daha düşük bulunmuştur. Fakat gruplar arasındaki bu farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir (p=0.210). Kreatinin değerleri bakımından subklinik hipertiroidi hastaları ile kontrol grubu arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.038). Subklinik hipertiroidili hastalarının kreatinin değerleri kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur. Sodyum değerleri bakımından subklinik hipertiroidi grubu ile kontrol grubu arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir (p=0.082). Subklinik hipertiroidi grubundaki hastaların potasyum değerleri, kontrol grubundaki hastaların potasyum değerlerinden daha yüksek bulunmuştur. Fakat gruplar arasındaki bu farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir (p=0.596).

	Ötiroid kontrol n=51 (52.6%)	Subklinik hipertiroidi n=46 (47.4%)	p-değeri
GFR	98.16±20.71 97.0(58.0-146.0)	105.57±23.94 104.0(44.0-158.0)	0.106*
Üre	27.31±9.09 25.0(12.0-55.0)	25.18±7.26 24.5(11.0-39.0)	0.210*
Kreatinin	0.78±0.16 0.77(0.54-1.15)	0.71±0.16 0.69(0.48-1.34)	0.038*
Sodyum	139.49±1.96 139.0(135.0-143.0)	140.17±1.85 140.0(136.0-145.0)	0.082*
Potasyum	4.41±0.28 4.4(3.6-5.0)	4.45±0.38 4.4(3.7-5.4)	0.596*

Tablo 7: Çalışmaya dâhil olanların böbrek fonksiyon testleri karşılaştırması , *: Independent t testi,

Çalışmaya dâhil olanların karaciğer fonksiyon testleri ve albümin değerleri incelenmiştir. Subklinik hipertiroidi grubundaki hastaların AST ve ALT değerleri kontrol grubundakilerin AST ve ALT değerlerinden daha düşük bulunmuştur. Fakat gruplar arasındaki bu farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir (p değerleri sırası ile 0.564 ve 0.254). Subklinik hipertiroidi grubundaki hastaların albümin değerleri kontrol grubundakilerin albumin değerlerinden daha yüksek bulunmuştur. Fakat gruplar arasındaki

bu farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir (p=0.290).

	Ötiroid kontrol n=51 (52.6%)	Subklinik hipertiroidi n=46 (47.4%)	p-değeri
Albumin	4.33±0.32 4.4(3.3-5.0)	4.39±0.24 4.4(3.8-4.8)	0.290*
AST	17.13±6.98 15.0(9.0-43.0)	16.6±6.64 15.0(8.0-42.0)	0.564&
ALT	19.14±15.36 15.0(5.0-100.0)	16.62±11.74 13.0(5.0-59.0)	0.254&

Tablo 8: Çalışmaya dâhil olanların karaciğer fonksiyon testi karşılaştırması

*: Independent t testi, &: Mann Whitney U testi

Çalışmaya dâhil olanların akut inflamasyon parametreleri incelenmiştir. Subklinik hipertiroidi grubundaki hastaların CRP ve sedimentasyon değerleri kontrol grubundakilerin CRP ve sedimentasyon değerlerinden daha düşük bulunmuştur. Fakat gruplar arasındaki bu farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir (p değerleri sırası ile 0.165 ve 0.962).

	Ötiroid kontrol n=51 (52.6%)	Subklinik hipertiroidi n=46 (47.4%)	p-değeri
CRP	3.24±2.99 2.8(0.0-12.0)	2.92±3.91 2.0(0.0-19.0)	0.165&
Sedimentasyon	11.47±14.91 10.0(1.0-107.0)	10.46±8.43 9.0(1.0-55.0)	0.962&

Tablo 9: Çalışmaya dâhil olanların akut inflamasyon parametreleri karşılaştırması, &: Mann Whitney U testi

Çalışmaya dâhil olanların TA Holter sonuçları incelenmiştir. Aix değerleri bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir (p=0.501). Subklinik hipertiroidi grubundaki hastaların PWV değerleri kontrol grubundan istatistiki olarak anlamlı farklılık göstermektedir. Subklinik hipertiroidi grubundaki hastaların PWV değerleri kontrol grubundaki hastalardan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur(p=0.031). OSB, ODB VE OAB değerleri bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir (p değerleri sırası ile 0.436, 0.760, 0,742).

	Ötiroid kontrol n=51 (52.6%)	Subklinik hipertiroidi n=46 (47.4%)	p-değeri
Aix	23.60±7.18 23.0(11.0-40.0)	24.55±6.63 25.0(9.0-36.0)	0.501*
PWV	6.23±1.95 6.4(0.2-8.8)	6.97±1.24 7.15(4.3-10.0)	0.031*
OSB	118.0±12.53 117.0(97.0-151.0)	119.83±10.18 120.0(92.0-144.0)	0.436*
ODB	73.88±8.75 73.0(56.0-94.0)	73.35±8.38 72.0(57.0-90.0)	0.760*
OAB	94.04±9.56 94.0(78.0-120.0)	94.65±8.60 94.0(76.0-111.0)	0.742*

Tablo 10: Çalışmaya dâhil olanların TA Holter sonuçları karşılaştırması, *: Independent t testi

Çalışmaya dâhil olan hasta grubunun geriye dönük laboratuvar sonuçları incelendi ve subklinik hipertiroidi tablosunda geçirdikleri süre ortalama 24.52±38.80 ay olarak saptandı.

TA Holter parametreleri ile TSH ve subklinik hipertiroidi tablosunda geçirilen süre arasındaki korelasyon katsayıları Tablo 11’de verilmiştir. Holter parametreleri ile TSH arasındaki korelasyonlar istatistiki olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). Subklinik hipertiroidi tablosunda geçirilen süre ile PWV değişkeni arasında pozitif yönlü anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($r=0.234^*$, $p=0.021$). Diğer holter parametreleri ile subklinik hipertiroidi tablosunda geçirilen süre arasındaki ilişki istatistiki olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).

Değişkenler	TSH		Subklinik hipertiroidi tablosunda geçirilen süre	
	r	p	r	p
Aix	0.014	0.894	0.127	0.216
PWV	-0.030	0.772	0.234*	0.021
OSB	-0.117	0.255	0.147	0.151
ODB	-0.010	0.921	-0.009	0.928
OAB	-0.060	0.557	0.064	0.531

Tablo 11: Korelasyon katsayıları, r:Spearman Korelasyon katsayısı

Subklinik hipertiroidili hastalar, PTC tanısı ile tiroidektomi yapıldıktan sonra hormon replasman tedavisine bağlı eksojen subklinik hipertiroidi tablosunda olan hastalar ve diğerleri şeklinde 2 gruba ayrılıp TA Holter değerleri üzerindeki etkiler incelenmiştir. Aix değerleri bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir (p=0.315). PWV değerleri, PTC tanısı ile tiroidektomi yapıldıktan sonra hormon replasman tedavisine bağlı eksojen subklinik hipertiroidi tablosunda olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Fakat gruplar arasındaki bu farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir (p=0.402). OSB, ODB ve OAB değerleri bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir (p değerleri sırası ile 0.855, 0.607 ve 0.908).

Değişkenler	Opere PTC sonrasında subklinik hipertiroidililer	Diğerleri	P değeri*
Aix	25.38±6.05 26.0(11.0-36.0)	23.36±7.38 25.0(9.0-35.0)	0.315
PWV	7.10±1.16 7.1(4.5-10.0)	6.78±1.34 7.2±(4.3-8.4)	0.402
OSB	119.59±8.03 121.0(106.0-136.0)	120.16±12.88 120.0(92.0-144.0)	0.855
ODB	73.89±6.79 73.0(58.0-88.0)	72.58±10.39 69.0(57.0-90.0)	0.607
OAB	94.78±6.75 95.0(81.0-109.0)	94.47±10.91 90.0(76.0-111.0)	0.908

Tablo 12: Holter ve alt tanı değerlerinin tanımlayıcı istatistikleri ve grup karşılaştırmaları

*: Independent t test

5.TARTIŞMA

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran gönüllü hastalarda yaptığımız çalışmada cinsiyetler incelendiğinde ötiroid kontrol grubunun 15'i (29.4%) erkek, 36'sı (70.6%) kadındır. Subklinik hipertiroidi grubundaki hastaların ise 11'i (23.9%) erkek, 35'i (76.1%) kadındır. Kadın hastaların bu oranlarda yüksek olması, otoimmün tiroid hastalıkları ve PTC tanısının kadınlarda daha fazla görülmesi ile ilişkilendirilebilir. Nitekim bazı subklinik hipertiroidi çalışmalarında da benzer şekilde kadın hasta oranları yüksek saptanmıştır [11, 79].

Çalışmaya katılanların yaşları incelendiğinde ise ötiroid kontrol grubunun yaş ortalaması 44.12 ± 12.94 yıl iken subklinik hipertiroidili hasta grubunun yaş ortalaması 47.39 ± 14.18 yıl olarak hesaplanmıştır. Her ne kadar literatürde subklinik hipertiroidinin yaşlılarda daha sık saptandığı gösterilse de çalışmamızda yaş ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu durum tiroid fonksiyon testlerinin asemptomatik genç nüfusta daha sık değerlendirilmeye başlandığı ve subklinik hipertiroidi tablosunun daha erken dönemde tanındığı şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmaya dâhil edilenlerin tiroid fonksiyon testleri incelenmiştir. Subklinik hipertiroidi, serum TSH düzeyinin referans aralığının altında ve serum sT3 ve sT4 düzeylerinin normal referans aralığında olduğu durum olarak tanımlanır. Ötiroid tablo ise tiroid fonksiyon testlerinin (serum TSH, sT3 ve sT4 düzeyinin) normal aralıkta olduğu durumdur. Ötiroid kontrol grubu ile subklinik hipertiroidi hastaları arasında TSH değerleri bakımından istatistiki olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p=0.001$). Subklinik hipertiroidi grubundaki hastaların TSH değerleri kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu durum subklinik hipertiroidili hastalar ile ötiroid kontrol grubu arasında yapılan çalışmamız için beklenen bir sonuçtur. sT3 değerleri bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir ($p=0.814$). Subklinik hipertiroidi grubundaki hastaların sT4 değerleri kontrol grubundan istatistiki olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0.001$). Subklinik hipertiroidi grubundaki hastaların sT4 değerleri kontrol grubundaki hastalardan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu sonucun ortaya çıkmasına neden olan durumun ise çalışmaya dâhil olan subklinik hipertiroidili hastaların belirli bir kısmının, tiroksin hormonun (T4) üretilmiş bir şekli olan levotiroksin replasman tedavisi alan hastalar olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmaya dâhil edilenlerin tam kan sayımı değerlerinden WBC, NEU, LEN, PLT sayıları bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı saptanmamıştır. Bu sayıların p değerleri sırası ile 0.386, 0.268, 0.597, 0.789 olarak bulunmuştur.

Subklinik hipertiroidi grubundaki hastaların hemoglobin değerleri kontrol grubundaki hastaların hemoglobin değerlerinden daha düşük bulunmuştur. Fakat gruplar arasındaki bu farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir ($p=0.530$). Hipertiroidide artan eritrosit sayısına oranla plazma hacminde daha fazla artış olur. Bu nedenle normokrom normositer anemi beklenir [80]. Bu bilgi ışığında çalışmamızdaki subklinik hipertiroidi hasta grubunda hemoglobin farklılığı ortaya çıkmış olabilir. Fakat subklinik hipertiroidide aşikâr hipertiroidi gibi istatistiksel anlamlılık oluşturacak seviyede farklılık oluşmamıştır.

Çalışmaya dâhil olanların böbrek fonksiyon testleri incelendiğinde subklinik hipertiroidi grubundaki hastaların GFR değerleri, ötiroid kontrol grubundakilerin GFR değerlerinden daha yüksek bulunmuştur. Fakat gruplar arasındaki bu farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir ($p=0.106$). Subklinik hipertiroidi grubundaki hastaların üre değerleri kontrol grubundakilerin üre değerlerinden daha düşük bulunmuştur. Fakat gruplar arasındaki bu farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir ($p=0.210$). Kreatinin değerleri bakımından farklılık istatistiki olarak anlamlı olacak şekilde subklinik hipertiroidi hastalarında kontrol grubundakilerden daha düşük bulunmuştur ($p=0.038$). Böbrek tiroid hormonları için önemli bir hedef organdır. Hipertiroidizmin renal etkisi; renin anjiyotensin sisteminin önemli rol oynadığı hemodinamik değişimler ya da tiroid hormonlarının direk renal etkisi ile ortaya çıkabilmektedir. Bu etkiler tedavi sonrası düzelebilmektedir [81, 82]. Tiroid hormonları bir dizi iyon kanalı ve transporter ekspresyonunu ve aktivitesini direk etkiler. Hipertiroidi durumunda transporter fonksiyonu artar. Hipertiroidizm artmış kan basıncı, kardiyak output ve renal kan akışı ile birlikte direk aquaporin 1 ve aquaporin 2'nin down regülasyonunun birlikte neden olduğu poliüri ile ilişkilidir [83]. Basu ve arkadaşlarının çalışmasında hipertiroidili hastalarda GFR'nin %18-25 oranında arttığı belirtilmiştir [84]. Çalışmamızda literatürdeki bu bilgiler ile uyumlu olacak şekilde subklinik hipertiroidili hastalarda hipertiroidik duruma benzer şekilde ötiroid kontrol grubuna göre böbrek fonksiyon testleri daha iyi sonuçlanmıştır. Nitekim kreatin değerleri istatistiki olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük sonuçlanmıştır.

Çalışmanın sonuçları sodyum ve potasyum değerleri bakımından değerlendirildiğinde subklinik hipertiroidi grubu ile ötiroid kontrol grubu arasındaki

farklılık istatistiki olarak anlam oluşturmamıştır (sırasıyla p değerleri 0.082 ve 0.596).

Yapılan bazı çalışmalarda hipertiroidide serum albüminde azalma, serum bilirübin, AST, ALT ve alkalin fosfataz düzeylerinde artma gibi karaciğer fonksiyon testlerinde çeşitli anormallikler bildirilmiştir [85, 86]. Literatürdeki bu bilgilerden farklı olarak çalışmamızda subklinik hipertiroidi grubundaki hastaların AST ve ALT değerleri ötiroid kontrol grubundakilerin AST ve ALT değerlerinden istatistiki olarak anlam oluşturmayacak seviyede daha düşük bulunmuştur (p değerleri sırası ile 0.564 ve 0.254). Benzer şekilde subklinik hipertiroidi grubundaki hastaların albümin değerleri ötiroid kontrol grubundakilerin albumin değerlerinden daha yüksek bulunmuştur. Fakat gruplar arasındaki bu farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir (p=0.290).

Bodlaj ve arkadaşlarının Graves hastalarında yaptıkları bir çalışmada hipertiroidide Aix düzeyleri ötiroidiye kıyasla anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur [87]. Buna karşın subklinik hipertiroidi ile ötiroid kontrol grubunu kıyasladığımız çalışmamızda Aix değerleri bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir (p=0.501).

Bernardi ve arkadaşlarının 2022 yılında yaptıkları tiroid hormon bozuklukları ve arter sertliği arasındaki ilişkiyi inceleyen meta-analizde PWV tirotoksikozlu hastalarda anlamlı seviyede (p=0,027) yüksek saptanmıştır [88]. Bu çalışmamızda da subklinik hipertiroidi grubundaki hastaların PWV değerleri ötiroid kontrol grubundakilerden istatistiki olarak anlamlı farklılık oluşturacak şekilde yüksek bulunmuştur(p=0,031).

Turhan İyidir ve arkadaşlarının yaptığı aşikâr hipertiroidi, subklinik hipertiroidi ve ötiroid kontrol grubu arasında ambulatuar arteriyel sertlik indeksinin değerlendirildiği çalışmada; OSB bakımından aşikâr hipertiroidi grubunda subklinik hipertiroidi ve ötiroid kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p=0,005). Buna karşın ODB bakımından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p=0,592) oluşmamıştır [89]. Çalışmamızda da benzer şekilde subklinik hipertiroidi ile kontrol ötiroid grup arasında OSB, ODB ve OAB değerleri bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir (p değerleri sırası ile 0.436, 0.760, 0,742).

Çalışmaya dâhil olan hasta grubunun geriye dönük laboratuvar sonuçları incelendi ve subklinik hipertiroidi tablosunda geçirdikleri süre ortalama 24.52 ± 38.80 ay olarak saptandı. Subklinik hipertiroidi tablosunda geçirilen süre ile PWV değişkeni arasında pozitif yönlü anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($r=0.234^*$, p=0.021). Diğer holter parametreleri

ile subklinik hipertiroidi tablosunda geçirilen süre arasındaki ilişki istatistiki olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). Buradan subklinik hipertiroidi tablosunda geçirilen süre artıkça PWV dolayısıyla arteriyel sertliğin artacağı yorumu yapılabilir. Fakat bunu destekleyecek daha geniş katılımlı çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda subklinik hipertiroidili hastalar, PTC tanısı ile tiroidektomi yapıldıktan sonra hormon replasman tedavisine bağlı eksojen subklinik hipertiroidi tablosunda olan hastalar ve diğerleri şeklinde 2 gruba ayrılıp TA Holter değerleri üzerindeki etkiler incelenmiştir. Aix değerleri bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir ($p=0.315$). PWV değerleri, PTC tanısı ile tiroidektomi yapıldıktan sonra hormon replasman tedavisine bağlı eksojen subklinik hipertiroidi tablosunda olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Fakat gruplar arasındaki bu farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir ($p=0.402$). İstatiksel olarak anlam oluşturmeyen bu farklılık PTC tanısı ile tiroidektomi yapıldıktan sonra hormon replasman tedavisine bağlı eksojen subklinik hipertiroidi tablosunda olan hastaların daha uzun süre poliklinikte takip edilmesine bağlı ortaya çıkmış olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. OSB, ODB ve OAB değerleri bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir (p değerleri sırası ile 0.855, 0.607 ve 0.908).

6.SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda subklinik hipertiroidili hastalarda kardiyovasküler mortalite, morbidite ve koroner ateroskleroz ile ilişkili olduğu gösterilen aortik stiffnessın Aix ve PWV ölçümleri ile incelenmesini amaçlamıştık. Çalışmada subklinik hipertiroidili hasta grubunda kontrol ötiroid gruba göre PWV istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha yüksek saptandı. Aix değerleri açısından ise anlamlı farklılık oluşmadı. Ayrıca subklinik hipertiroidi süresi arttıkça PWV değerleri daha yüksek saptandı. Bu çalışma göstermektedir ki kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin öngördürücüsü olan aortik stiffness için subklinik hipertiroidili hasta grubunda farkındalık oluşmalı, hastalar diğer kardiyovasküler risk faktörleri ile birlikte değerlendirilmeli, subklinik hipertiroidi tedavisi bu riskler göz önünde bulundurularak düzenlenmelidir. Yine de subklinik hipertiroidi tablosunda kardiyovasküler mortalite, koroner arter hastalığı ve arter sertliği açısından daha net kanılara varılabilmesi için çok merkezli, daha yüksek hasta sayıları ve daha uzun takiplerle yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

1. Sawin, C.T., et al., *Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons*. New England Journal of Medicine, 1994. **331**(19): p. 1249-1252.
2. Canaris, G.J., et al., *The Colorado thyroid disease prevalence study*. Arch Intern Med, 2000. **160**(4): p. 526-34.
3. Wang, C. and L.M. Crapo, *The epidemiology of thyroid disease and implications for screening*. Endocrinol Metab Clin North Am, 1997. **26**(1): p. 189-218.
4. Rodondi, N., et al., *Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. The Cardiovascular Health study*. J Am Coll Cardiol, 2008. **52**(14): p. 1152-9.
5. Nanchen, D., et al., *Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure in older persons at high cardiovascular risk*. J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(3): p. 852-61.
6. Kim, H.-L., *ARTERIAL STIFFNESS AND CORONARY ARTERY DISEASE. EUROPEAN MEDICAL JOURNAL-CARDIOLOGY*, 2016. **2016**;4: p. 84-89.
7. Chirinos, J.A., et al., *Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease*. Hypertension, 2005. **45**(5): p. 980-5.
8. Ross, D.S., et al., *2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis*. Thyroid, 2016. **26**(10): p. 1343-1421.
9. Walsh, J.P., *Managing thyroid disease in general practice*. Med J Aust, 2016. **205**(4): p. 179-84.
10. Palacios, S., E. Pascual-Corrales, and J. Galofré, *Management of Subclinical Hyperthyroidism*. International journal of endocrinology and metabolism, 2012. **10**: p. 490-496.
11. Hollowell, J.G., et al., *Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(2): p. 489-99.
12. Belin, R.M., et al., *Smoke exposure is associated with a lower prevalence of serum thyroid autoantibodies and thyrotropin concentration elevation and a higher prevalence of mild thyrotropin concentration suppression in the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(12): p. 6077-86.
13. Woeber, K.A., *Subclinical thyroid dysfunction*. Arch Intern Med, 1997. **157**(10): p. 1065-8.
14. Fatourechi, V., *Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians*. Mayo Clin Proc, 2009. **84**(1): p. 65-71.
15. Aghini-Lombardi, F., et al., *The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey*. J Clin Endocrinol Metab, 1999. **84**(2): p. 561-6.
16. Stott, D.J., et al., *Elderly patients with suppressed serum TSH but normal free thyroid hormone levels usually have mild thyroid overactivity and are at increased risk of developing overt hyperthyroidism*. Q J Med, 1991. **78**(285): p. 77-84.
17. Goodwin, T.M., et al., *The role of chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum*. J Clin Endocrinol Metab, 1992. **75**(5): p. 1333-7.
18. Díez, J.J., *Hyperthyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the*

- etiology and management*. Gerontology, 2003. **49**(5): p. 316-23.
19. Cooper, D.S., *Approach to the patient with subclinical hyperthyroidism*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(1): p. 3-9.
 20. Surks, M.I., et al., *Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management*. Jama, 2004. **291**(2): p. 228-38.
 21. Eggertsen, R., et al., *Screening for thyroid disease in a primary care unit with a thyroid stimulating hormone assay with a low detection limit*. British Medical Journal, 1988. **297**(6663): p. 1586-1592.
 22. Belfiore, A., et al., *Solitary autonomously functioning thyroid nodules and iodine deficiency*. J Clin Endocrinol Metab, 1983. **56**(2): p. 283-7.
 23. Sawin, C.T., et al., *Low serum thyrotropin (thyroid-stimulating hormone) in older persons without hyperthyroidism*. Arch Intern Med, 1991. **151**(1): p. 165-8.
 24. Biondi, B., et al., *Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(12): p. 4701-5.
 25. Sgarbi, J.A., et al., *The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism in clinical and heart abnormalities*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(4): p. 1672-7.
 26. Biondi, B., et al., *Control of adrenergic overactivity by beta-blockade improves the quality of life in patients receiving long term suppressive therapy with levothyroxine*. J Clin Endocrinol Metab, 1994. **78**(5): p. 1028-33.
 27. Oomen, H.A., A.J. Schipperijn, and H.A. Drexhage, *The prevalence of affective disorder and in particular of a rapid cycling of bipolar disorder in patients with abnormal thyroid function tests*. Clin Endocrinol (Oxf), 1996. **45**(2): p. 215-23.
 28. Kalmijn, S., et al., *Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia. The Rotterdam study*. Clin Endocrinol (Oxf), 2000. **53**(6): p. 733-7.
 29. Goldman, A., Arend, Armittage, *Cecil Textbook of medicine*. 23 ed. 2008.
 30. Biondi, B. and D.S. Cooper, *The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction*. Endocr Rev, 2008. **29**(1): p. 76-131.
 31. Cooper, D.S. and B. Biondi, *Subclinical thyroid disease*. Lancet, 2012. **379**(9821): p. 1142-54.
 32. Gencer, B., et al., *Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts*. Circulation, 2012. **126**(9): p. 1040-9.
 33. Sawin, C.T., et al., *Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons*. N Engl J Med, 1994. **331**(19): p. 1249-52.
 34. Biondi, B., et al., *Reentrant Atrioventricular Nodal Tachycardia Induced by Levothyroxine*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1998. **83**(8): p. 2643-2645.
 35. Biondi, B., et al., *Cardiac effects of long term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine*. J Clin Endocrinol Metab, 1993. **77**(2): p. 334-8.
 36. Mercurio, G., et al., *Cardiac function, physical exercise capacity, and quality of life during long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine: effect of individual dose tailoring*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(1): p. 159-64.
 37. Fazio, S., et al., *Diastolic dysfunction in patients on thyroid-stimulating hormone suppressive therapy with levothyroxine: beneficial effect of beta-blockade*. J Clin Endocrinol Metab, 1995. **80**(7): p. 2222-6.
 38. Biondi, B., et al., *Impaired cardiac reserve and exercise capacity in patients receiving long-term thyrotropin suppressive therapy with levothyroxine*. J Clin Endocrinol Metab, 1996. **81**(12): p. 4224-8.

39. Fazio, S., et al., *Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system*. Recent Prog Horm Res, 2004. **59**: p. 31-50.
40. Collet, T.H., et al., *Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality*. Arch Intern Med, 2012. **172**(10): p. 799-809.
41. Franklyn, J.A., et al., *Thyroxine replacement therapy and circulating lipid concentrations*. Clin Endocrinol (Oxf), 1993. **38**(5): p. 453-9.
42. Yavuz, D.G., et al., *Association of serum paraoxonase activity with insulin sensitivity and oxidative stress in hyperthyroid and TSH-suppressed nodular goitre patients*. Clin Endocrinol (Oxf), 2004. **61**(4): p. 515-21.
43. Völzke, H., et al., *The association between subclinical hyperthyroidism and blood pressure in a population-based study*. J Hypertens, 2006. **24**(10): p. 1947-53.
44. Mudde, A.H., F.J.L. Reijnders, and A.C.N. Kruseman, *Peripheral bone density in women with untreated multinodular goitre*. Clinical Endocrinology, 1992. **37**(1): p. 35-39.
45. Földes, J., et al., *Bone mineral density in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism: is this thyroid status a risk factor for osteoporosis?* Clin Endocrinol (Oxf), 1993. **39**(5): p. 521-7.
46. Blum, M.R., et al., *Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a meta-analysis*. Jama, 2015. **313**(20): p. 2055-65.
47. Faber, J., H. Perrild, and J.S. Johansen, *Bone Gla protein and sex hormone-binding globulin in nontoxic goiter: parameters for metabolic status at the tissue level*. J Clin Endocrinol Metab, 1990. **70**(1): p. 49-55.
48. Faber, J. and A.M. Galløe, *Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis*. Eur J Endocrinol, 1994. **130**(4): p. 350-6.
49. Uzzan, B., et al., *Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis*. J Clin Endocrinol Metab, 1996. **81**(12): p. 4278-89.
50. Parle, J.V., et al., *Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study*. Lancet, 2001. **358**(9285): p. 861-5.
51. Benjamin, E.J., et al., *Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study*. Circulation, 1998. **98**(10): p. 946-52.
52. Haider, A.W., et al., *Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death*. J Am Coll Cardiol, 1998. **32**(5): p. 1454-9.
53. Cooper, D.S., *Hyperthyroidism*. Lancet, 2003. **362**(9382): p. 459-68.
54. Cooper, D.S., *Antithyroid drugs*. N Engl J Med, 2005. **352**(9): p. 905-17.
55. Wiersinga, W.M., *Subclinical hypothyroidism and hyperthyroidism. I. Prevalence and clinical relevance*. Neth J Med, 1995. **46**(4): p. 197-204.
56. Kannel, W.B., *Incidence and epidemiology of heart failure*. Heart Fail Rev, 2000. **5**(2): p. 167-73.
57. Laurent, S., et al., *Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients*. Hypertension, 2001. **37**(5): p. 1236-41.
58. Kostis, J.B., et al., *Association of increased pulse pressure with the development of heart failure in SHEP. Systolic Hypertension in the Elderly (SHEP) Cooperative Research Group*. Am J Hypertens, 2001. **14**(8 Pt 1): p. 798-803.
59. Safar, M.E., B.I. Levy, and H. Struijker-Boudier, *Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases*. Circulation, 2003. **107**(22): p. 2864-9.

60. Levent, E., A.R. Ozyürek, and Z. Ulger, *Evaluation of aortic stiffness in tobacco-smoking adolescents*. J Adolesc Health, 2004. **34**(4): p. 339-43.
61. Madhavan, S., et al., *Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction*. Hypertension, 1994. **23**(3): p. 395-401.
62. Vaitkevicius, P.V., et al., *Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults*. Circulation, 1993. **88**(4 Pt 1): p. 1456-62.
63. Mitchell, G.F., et al., *Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study*. Hypertension, 2004. **43**(6): p. 1239-45.
64. Tounian, P., et al., *Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study*. Lancet, 2001. **358**(9291): p. 1400-4.
65. Salomaa, V., et al., *Non-insulin-dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness indexes. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study*. Circulation, 1995. **91**(5): p. 1432-43.
66. Lee, R.T. and R.D. Kamm, *Vascular mechanics for the cardiologist*. J Am Coll Cardiol, 1994. **23**(6): p. 1289-95.
67. Hamazaki, T., et al., *Comparison of pulse wave velocity of the aorta between inhabitants of fishing and farming villages in Japan*. Atherosclerosis, 1988. **73**(2-3): p. 157-60.
68. Dart, A.M. and X. Ling Qi, *Determinants of arterial stiffness in Chinese migrants to Australia*. Atherosclerosis, 1995. **117**(2): p. 263-272.
69. Stefanadis, C., et al., *Unfavorable effect of smoking on the elastic properties of the human aorta*. Circulation, 1997. **95**(1): p. 31-8.
70. Laurent, S., et al., *Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications*. Eur Heart J, 2006. **27**(21): p. 2588-605.
71. Asmar, R., et al., *Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies*. Hypertension, 1995. **26**(3): p. 485-90.
72. Salvi, P., *Pulse Waves*. 1 ed. 2012: Springer Milano. XII, 138.
73. O'Rourke, M.F. and G. Mancia, *Arterial stiffness*. J Hypertens, 1999. **17**(1): p. 1-4.
74. Latham, R.D., et al., *Regional wave travel and reflections along the human aorta: a study with six simultaneous micromanometric pressures*. Circulation, 1985. **72**(6): p. 1257-69.
75. *Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'*. Eur Heart J, 2010. **31**(19): p. 2338-50.
76. Cruickshank, K., et al., *Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function?* Circulation, 2002. **106**(16): p. 2085-90.
77. Blacher, J., et al., *Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease*. Circulation, 1999. **99**(18): p. 2434-9.
78. Lemogoum, D., et al., *Validity of pulse pressure and augmentation index as surrogate measures of arterial stiffness during beta-adrenergic stimulation*. J Hypertens, 2004. **22**(3): p. 511-7.
79. Mammen, J.S.R. and A.R. Cappola, *Autoimmune Thyroid Disease in Women*. Jama, 2021. **325**(23): p. 2392-2393.
80. Nightingale, S., P.J. Vitek, and R.L. Himsworth, *The haematology of hyperthyroidism*. Q J Med, 1978. **47**(185): p. 35-47.

81. Dousdampanis, P., et al., *The thyroid and the kidney: a complex interplay in health and disease*. Int J Artif Organs, 2014. **37**(1): p. 1-12.
82. Iglesias, P., et al., *Thyroid dysfunction and kidney disease: An update*. Rev Endocr Metab Disord, 2017. **18**(1): p. 131-144.
83. Mariani, L.H. and J.S. Berns, *The renal manifestations of thyroid disease*. J Am Soc Nephrol, 2012. **23**(1): p. 22-6.
84. Basu, G. and A. Mohapatra, *Interactions between thyroid disorders and kidney disease*. Indian J Endocrinol Metab, 2012. **16**(2): p. 204-13.
85. Fong, T.L., J.G. McHutchison, and T.B. Reynolds, *Hyperthyroidism and hepatic dysfunction. A case series analysis*. J Clin Gastroenterol, 1992. **14**(3): p. 240-4.
86. Huang, M.J., et al., *Sequential liver and bone biochemical changes in hyperthyroidism: prospective controlled follow-up study*. Am J Gastroenterol, 1994. **89**(7): p. 1071-6.
87. Bodlaj, G., et al., *Hyperthyroidism affects arterial stiffness, plasma NT-pro-B-type natriuretic peptide levels, and subendocardial perfusion in patients with Graves' disease*. Ann Med, 2007. **39**(8): p. 608-16.
88. Bernardi, S., et al., *Meta-analysis on the Association Between Thyroid Hormone Disorders and Arterial Stiffness*. J Endocr Soc, 2022. **6**(4): p. bvac016.
89. Turhan İyidir, Ö., et al., *Evaluation of ambulatory arterial stiffness index in hyperthyroidism*. Turk J Med Sci, 2017. **47**(6): p. 1751-1756.