

**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
I. DAHİLİYE KLİNİĞİ**

Klinik Şefi: Uzm. Dr. Erdal ESKİOĞLU

**SUBKLİNİK HİPOTİROİDİLİ HASTALARDA
DİASTOLİK DİSFONKSİYON VE LİPİD PROFİLİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE
L-TİROKSİN TEDAVİSİNİN LİPİD PROFİLİ VE
DİASTOLİK DİSFONKSİYONA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Gülbanu CANBALOĞLU ERKAN

ANKARA-2003

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimi süreci içinde bilgi, deneyim ve desteğini esirgemeyen değerli hocalarım 1.Dahiliye Kliniği Şefi Uzm. Dr. Erdal Eskioğlu ve eski 1.Dahiliye Kliniği Şefi Prof. Dr. Osman Müftüoğlu'na, asistanlığa başladığım ilk günden itibaren yakın ilgisini gördüğüm ve eğitimime büyük katkısı olan Şef Muavini Uzm. Dr. Selma Karaahmetoğlu ile Uzm. Dr. Nispet Yılmaz'a, eğitimim boyunca her konuda yardımlarını gördüğüm klinik başasistanı Uzm. Dr. Zerrin Kır ve klinik uzmanı Uzm. Dr. Şenay Arıkan'a, hastaların kardiyak parametrelerinin incelenmesi ve Ekokardiografik açıdan değerlendirilmesi konusunda titiz çalışmaları, yardım ve özverilerinden dolayı Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Atiye Çengel, Yrd. Doç. Dr. Mustafa Cemri ve Dr. Aycan Erkan'a, vakaların toplanmasında yardımcı olan tüm asistan arkadaşlarıma, başta kliniğimizin sorumlu hemşiresi Mahinur Aydın olmak üzere tüm servis hemşirelerine, bugüne kadar beni her konuda destekleyen ve her zaman yanımda olan aileme ve bu çalışmanın tüm aşamalarında beni yalnız bırakmayan eşime içtenlikle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

SİMGE VE KISALTMALAR	
GİRİŞ VE AMAÇ	
GENEL BİLGİLER.....	
TİROİD FİZYOPATOLOJİSİ.....	
Hormon Sentezi	
Hormon Transportu	
Hormon Metabolizması	
Hormon Etkisi.....	
Tiroid Fonksiyonunun Regülasyonu.....	
SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ.....	
Subklinik Hipotiroidinin Tanımı	
Epidemiyoloji	
Etyoloji	
Subklinik Hipotiroidinin Kardiovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri.....	
Subklinik Hipotiroidinin Lipid Parametreleri Üzerindeki Etkileri	
DİASTOLİK DİSFONKSİYON	
GEREÇ VE YÖNTEM.....	
Hasta Seçimi	
İlaç Tedavisi.....	
Yapılan Laboratuvar Araştırmaları.....	
Biyokimyasal Analiz	
İstatiksel Analiz	
TARTIŞMA.....	
SONUÇ.....	
ÖZET	
KAYNAKLAR.....	

SİMGELER VE KISALTMALAR

BMI	Vücut kitle indeksi
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
VLDL	Çok düşük dansiteli lipoprotein
IDL	Intermediate dansiteli lipoprotein
HL	Hepatik lipaz
CETP	Kolesterol ester transfer protein
ApoA	Apoprotein-A
ApoB	Apoprotein-B
NO	Nitrik oksit
Serbest T3	Serbest triiodotironin
Serbest T4	Serbest tetraiodotironin
TSH	Tiroid stimulan hormon (tirotropin)
TRH	Tirotropin releasing hormon
r-T3	Reverse T3
TBG	Tiroksin bağlayan globülin
TSH-R	TSH reseptörü
TR	Tiroid hormon reseptörü
TTR	Transtiretin
TPO	Tiroid peroksidaz
RAI	Radyoaktif iyod
LV	Sol ventrikül
LA	Sol atrium
E velositesi	Mitral akım erken hızlı doluşunun pik velositesi
A velositesi	Atrial kontraksiyona bağlı geç doluşun pik velositesi
DT	Deselerasyon zamanı
PEP	Preejeksiyon zamanı
ICT	İzovolümetrik kontraksiyon zamanı

LVET	Sol ventrikül ejeksiyon zamanı
QKd	Elektrokardiogramda Q dalgasının başlangıcından brakial arter nabzının geldiği zamana kadar süre
LVEF	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
IVRT	İzovolümetrik relaksasyon zamanı
CVI	Siklik varyant indeksi
TPFR	Time to peak filling rate (Zirve doluş hızına ulaşma zamanı)
HMG CoA Redüktaz	Hidroksimetil glutaril koenzimA redüktaz
SERCA-2	Sarkoplazmik retikulum kalsiyum tarafından aktive edilen ATPazı
Lp(a)	Lipoprotein(a)
PCTm	Miyokardial prekontraksiyon zamanı
RTm	Miyokardial relaksasyon zamanı
LVMI	Sol ventrikül kütle indeksi
MPI	Miyokard performans indeksi

GİRİŞ VE AMAÇ

Subklinik hipotiroidi normal serum serbest triiodotironin ve tetraiodotironin düzeyleri ve artmış TSH düzeyleri ile karakterize genellikle asemptomatik bir durumdur. Hastaların çoğunda kronik otoimmün tiroidit etyolojide rol oynamaktadır. Graves hastalığına bağlı tirotoksikoz için yapılan ablasyon tedavisi subklinik hipotiroidinin en sık karşılaşılan ikinci nedenidir. Manifest hipotiroidi için verilen hormon replasman tedavisinin yetersiz kalması da subklinik hipotiroidinin sık karşılaşılan bir başka sebebidir. Subklinik hipotiroidili hastalarda tiroid hormon replasman tedavisinin gerekli olup olmadığı tartışmalıdır. Genel kabul gören görüş bu hastalarda eğer varsa semptomları baskılamak ve manifest hipotiroidiye gidişi engellemek için replasman tedavisi verilebileceği yönündedir.

Hipotiroidili hastalarda kardiovasküler tutulumun varlığı uzun süredir bilinmektedir. Bu hastalarda artmış sistemik vasküler rezistans nedeniyle hipertansiyon ortaya çıkmakta, ılımlı-orta derece miyokardial hipertrofi görülebilmektedir. Bu hastalarda hem atım volümü, hem de kalp hızı azaldığı için kalp debisi azalmaktadır.

Hipotiroidide öncelikle diastolik, genellikle daha sonraki evrelerde ise sistolik fonksiyon bozukluğu meydana gelmektedir. Preejeksiyon ve izovolümetrik kontraksiyon süresi uzamakta ve tiroid hormon replasman tedavisiyle normale dönmektedir. Diastol sırasında da ventrikül relaksasyon hızı azalmakta ve diastolik komplians bozulmaktadır. Genel olarak hipotiroidizmin daha hafif bir formu olarak kabul edilen subklinik hipotiroidide de benzer şekilde kardiovasküler tutulum görülmektedir. Subklinik hipotiroidili hastalarda yapılan pekçok ekokardiografik çalışmada diastolik fonksiyonlarla

ilgili indekslerde bozulma ve tiroid hormon replasman tedavisi sonrasında bu indekslerde düzelme olduğu gösterilmiştir.

Doku Doppler ekokardiografi yeni bir tanısal modalite olup, gerek sistolik gerek diastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanıma girmiştir. Temel olarak örneklem hacmi mitral annulus üzerindeki belirli noktalara konmasıyla alınan ölçümler ile doku düzeyindeki diastolik disfonksiyon saptanabilmektedir. Subklinik hipotiroidili hastalarda lipid metabolizmasıyla ilgili anormallikler ortaya çıkmakta özellikle serum total kolesterol, LDL kolesterol ve apoB düzeyleri ötiroid bireylere göre daha yüksek olarak bulunmaktadır. Çalışmalarda tiroid hormon replasman tedavisiyle bu parametrelerde genellikle düzelme görülmekle beraber bu konudaki sonuçlar çelişkilidir.

Çalışmamızın amacı subklinik hipotiroidili hastalarda ötiroid bireylerle karşılaştırıldığında kardiovasküler tutulumun erken bulgusu diastolik disfonksiyon ve dislipidemi varlığını araştırmak ve tiroid hormon replasman tedavisiyle ötiroidi sağlandıktan sonra öngörülen parametrelerde düzelme olup olmadığını araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

TİROİD FİZYOLOJİSİ

Hormon Sentezi

Normal tiroid fonksiyonu, aktif tiroid hormonları olan L-Tiroksin(T4) ve 3,5,3'-triiodo-L-tironin (T3)in değişik metabolik süreçleri etkilemesi yoluyla olur. Hipofizden salgılanan tirotropin (TSH), tiroid folliküler hücrelerinin bazolateral membranındaki TSH reseptörlerine (TSH-R) bağlanarak tiroid fonksiyonunu kontrol eder. TSH' nın reseptörlerine bağlanması ile aktive olan adenilat siklaz ve fosfolipaz C, hücre içi sinyal yolları tiroid fonksiyon ve doku gelişimini regüle eder. Normal tiroid hormon sentezi için; hücre içine yeterli miktarda iyod (I) girişi, normal iyod metabolizması ve iyod için bir reseptör protein olan tiroglobulinin yeterli sentezi gereklidir. Tiroglobulinin yapısı iyodinasyon yoluyla T3 ve T4' ün oluşması için uygundur. Normal miktarlarda hormon salınması için hem normal bir hormon sentez hızı, hem de aktif hormonları açığa çıkarmak üzere tiroglobulinin hidrolizi gereklidir. Aktif tiroid hormonlarının sentez ve salgılanması birbirini izleyen ve hepsi TSH tarafından kontrol edilen dört basamaktan oluşur. İlkinde, tiroid hücrelerine plazma membranında bulunan Na/I simporter tarafından iyodun aktif olarak taşınması gerçekleşir. İkinci basamakta, iyodun tiroglobulin üzerindeki tirozil rezidülerini iyodine etme kapasitesi olan yüksek değerlikli forma oksidasyonu gereklidir. İyodun oksidasyonu, peroksidaz tarafından gerçekleştirilir. Peroksidaz enzimi oksidatif metabolizma sırasında ortaya çıkan hidrojen peroksiti (H₂O₂) kullanarak iyodun oksidasyonunu sağlar. Üçüncü basamakta, iyodotirozinler oksidatif kondensasyona uğrarlar. Son basamakta serbest T4 ve serbest T3 kana salgılanırlar. Endojen T4' ün tek kaynağı tiroiddir. T3' ün ise %20 kadarı tiroidte sentezlenirken, geri kalanı ekstraplandüler

dokuda T4' ün dış halkasından 5'iyodun enzimatik olarak uzaklaştırılması yoluyla sentezlenir.

Hormon Transportu

Kandaki T3 ve T4' ün hemen tamamı plazma proteinlerine bağlı olarak bulunur. T4; tiroksin bağlayan globulin (TBG) ,T4 bağlayan prealbümin (transtiretin,TTR) ve albümine bağlı olarak bulunur. Yüksek dansiteli lipoproteinler dolaşımdaki T4' ün %3' ünü ve T3' ün %6' sını taşır. Yüksek afinitesi nedeniyle TBG, normal bağlanmanın major belirleyicisidir. T4, bağlayıcı proteinlerle reversibl bir şekilde bağlanır. Hormonun çoğu bağliken %0,03' ü serbesttir. TTR dolaşımdaki T4' ün sadece %15'ini taşımakla beraber; serbest hormon düzeyine olan katkısı daha yüksek disosiasyon sabitine bağlı olarak TBG' nin katkısıyla kıyaslanabilir düzeydedir. T3' ün TBG' ne bağlanması T4' e kıyasla 10-20 kat daha zayıftır. T3' ün TTR' ye bağlanması ihmal edilebilir düzeydedir. Sonuç olarak serbest T3 oranı (yaklaşık %0,3), serbest T4 oranından on kat fazladır. Sadece serbest hormonlar doku düzeyinde etki edebildiği için metabolik durum plazmadaki total hormon konsantrasyonlarından ziyade, plazma serbest hormon düzeyleriyle korelasyon gösterir. Tiroid fonksiyonun homeostatik regülasyonu serbest hormon konsantrasyonlarının normal düzeyde tutulması yönündedir. T3' ün relatif olarak daha zayıf bağlanması etkisinin daha hızlı çıkıp, sonlanmasını açıklar.

Hormon Metabolizması

Hücre içine girdikten sonra T3 ve T4 sonuçta ekskresyon yada inaktivasyonlarına yol açacak bir reaksiyon zincirine girerler. Tiroid hormonları iyod atomlarının sırayla uzaklaştırılmasına (monodeiyodinasyon) uğrarlar ve sonuçta tironin nükleusu açığa çıkar. Deiyodinasyon yolu T3 ve T4 yıkımının yaklaşık %70 'inden sorumludur. T4 için bu

reaksiyonlardan en önemlisi sonuçta T3 oluşumuna yol açan 5'-monodeiyodinasyondur. T4' ün yaklaşık %30 'u T3' e dönüştürüldüğünden ve T3' ün metabolik etkinliği T4' ünkinden üç kat fazla olduğundan T4' ün hemen hemen bütün metabolik etkisi dönüştüğü T3 yoluyla olur. Normalde kandaki T3' ün %80'i ektraglandüler dönüşümden, geri kalanı ise tiroid sekresyonundan gelir. Yaklaşık olarak T4 yıkımının yaklaşık olarak %40' ı iç halkada 5' pozisyonunda monodeiyodinasyon ile reverse-T3 (r-T3) oluşumu yoluyla olur. Bu süreç hemen hemen tüm r-T3 oluşumundan sorumludur. r-T3'ün hemen hemen hiç metabolik etkinliği yoktur, dolayısıyla T4' ün iç yada dış halkalarının relatif monodeiyodinasyon oranları metabolik olarak aktif hormon oluşumunu belirler.

İki tip 5' deiyodinaz mevcuttur. T4' ün T3' e dönüşümünde karaciğer ve böbrekte tip I izoenzimi sorumludur. Hipofiz, santral sinir sistemi, plasenta ve kahverengi yağ dokusunda tip II izoenzimi T4' ün T3'e dönüşümünü gerçekleştirir.

T4 ve T3 metabolizmasındaki ikinci major yolak karaciğerde glukronat ve sülfat ile konjugasyondur. Konjugatlar ya lokal olarak deiyodine edilir yada safraya salgılanır. Reabsorbsiyon tam olmadığı için T4 , T3 ve iyod içeren metabolitlerin %20'si fekal yolla atılır. T4 ve T3'ün %20'si de oksidatif deaminasyon ve dakarboksilasyona uğrayarak tetraiyodo- ve triiodo-tiroasetikasite dönüşür.

Hormon Etkisi

Tiroid hormonları dokuların büyüme ve maturasyonunu, hücre solunumunu, total enerji metabolizmasını ve kendi metabolizmaları da dahil olmak üzere tüm hormonların, vitaminlerin ve substratların metabolizmasını etkiler. Bu hormonların hücre metabolizması üzerindeki bazı etkilerinin mitokondri düzeyinde oksidatif metabolizmayı etkileyerek yada plazma membranı ve endoplazmik retikulum düzeyinde kalsiyum ATP' az aktivitesini

dolayısıyla da substratlar ve katyonların transsellüler geçişini değiştirerek meydana geldiği düşünülmektedir. Ancak hormonların başlıca etkisi bir yada daha fazla intrasellüler reseptör kompleksine bağlanmak suretiyle kromozomlardaki spesifik regülasyon bölgelerini ve dolayısıyla gen ekspresyonunu değiştirmek yoluyla olur. Tiroid hormon reseptörlerinin (TR) iki tipi bulunmaktadır. TR-alfa onyedinci kromozom ve TR-beta üçüncü kromozomdaki genler tarafından kodlanır.

Tiroid Fonksiyonunun Regülasyonu

Tiroid fonksiyonu supratiroid ve intratiroid mekanizmalarla kontrol edilir. Supratiroid regülasyonun mediatörü, ön hipofizdeki bazofilik hücrelerden salınan bir glikoprotein olan TSH' dir. TSH, tiroid hipertrofi ve hiperplazisini indükler. Tiroidteki intermedier metabolizmayı hızlandırır. Nükleik asitlerin ve tiroglobulin dahil olmak üzere proteinlerin sentezini artırır. Tiroid hormonlarının sentez ve sekresyonunu stimule eder. TSH salgılanması da tirotropik hücre düzeyinde iki zıt etki tarafından kontrol edilir. Hipotalamustan salgılanan bir tripeptid olan tirotropin releasing hormon (TRH), TSH' nın sentez ve sekresyonunu artırır. Tiroid hormonları ise hem doğrudan TSH sekresyonunu hem de TRH' nın etkilerini inhibe eder. Dolayısıyla TSH sekresyonunun homeostatik kontrolü negatif feedback yoluyla tiroid hormonları tarafından yapılmaktadır ve negatif feedback yoluyla inhibisyon için eşik TRH tarafından belirlenmektedir. TRH, hipofize hipofiziel portal dolaşım yoluyla ulaşır ve tirotropik hücrelerin plazma membranındaki yüksek afiniteli spesifik reseptörlerine bağlanır. Adenilat siklaz sisteminin aktivasyonu veya ekstrasellüler kalsiyumun hücre içine girmesi TSH' nın salgılanmasını başlatır. TRH, depolanmış olan TSH' nın salgılanmasının yanı sıra beta ünitesini kodlayan genin transkripsiyon ve translasyonu yoluyla TSH' nın sentezini de artırır. TRH, aynı zamanda TSH' nın posttranslasyonel şekillendirilmesinde de rol oynar. Tiroid hormonlarının negatif

feedback etkileri tamamen tirotropik hücre düzeyinde olmaktadır. Tiroid hormonları hem TRH mesenger RNA' sının hem de TRH prohormonunun oluşumunu inhibe ederler. Ayrıca tiroid hormonları tirotropik hücre üzerindeki TRH reseptör sayısını da azaltarak hücrenin TRH' ya duyarlılığını azaltırlar. Tiroid hormonlarının major negatif feedback etkisi hipofiz düzeyindedir, bu hormonların tirotropik hücre nükleusundaki reseptörlerine bağlanmasıyla TSH' nın alfa ve beta ünitelerini kodlayan genlerin ekspresyonu azalır. Hipofizdeki hormon etkisinin çoğunluğundan T3 sorumludur. Ayrıca somatostatin ve dopaminin TSH sekresyonunu inhibe ettiği bilinmektedir. Östrojenler TRH' ya duyarlılığı artırırken, glukokortikoidler TRH' ya duyarlılığı azaltırlar. Katekolaminler alfa-1 adrenerjik reseptörler üzerinden inhibitör ve alfa-2 reseptörler üzerinden stimulator etki gösterirler.

Tiroid fonksiyonu intratiroid regülasyonu da önemlidir. Tiroid bezindeki organik iyod miktarındaki değişiklikler tiroid iyod transport aktivitesinde değişikliklere yol açarak tiroid bezindeki büyüme ve gelişmeyi, aminoasit alımını, glukoz metabolizmasını ve nükleik asit sentezini regüle eder.

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİNİN TANIMI

Subklinik hipotiroidi genellikle normal serum serbest tiroksin ve triiodotironin konsantrasyonları ve yüksek serum TSH konsantrasyonu ile karakterize çoğunlukla asemptomatik bir durum olarak tanımlanır. Genellikle semptom ve bulgulara dayalı olarak subklinik hipotiroidi tanısı konulamaz (1) , sıklıkla bir laboratuvar tanısıdır.

EPİDEMİYOLOJİ

Subklinik hipotiroidi insidansı, İngiltere’ de yürütülen bir çalışmada kadınlarda %7,5 erkeklerde %2,8 olarak bulunmuştur (2) , aynı çalışmada 75 yaş üzeri kadınlarda subklinik hipotiroidi prevalansı %17,4 olarak saptanmıştır. Benzer bir çalışmada subklinik hipotiroidi prevalansı kadınlarda %8,5 ve erkeklerde %4,4 bulunmuştur (3). Son olarak Colarado’da yürütülen geniş ölçekli bir kesitsel çalışmada ortalama prevalans %9 olarak bildirilmiştir (4). Framingham Çalışması’ nda ilerleyen yaşla beraber subklinik hipotiroidi prevalansında artış olduğu gösterilmiştir, bu çalışmada prevalans 60 yaş üzeri kadınlarda %16,9 ve erkeklerde %8,2 bulunmuştur (5). Subklinik hipotiroidi prevalansı Tip1 diabetes mellituslu hastalarda artmıştır (6).

ETYOLOJİ

Subklinik hipotiroidi ve overt hipotiroidinin etyolojisinde aynı faktörler rol oynar. Hastaların çoğunda serum antitiroid peroksidaz antikörleri ile tanımlanan kronik otoimmün tiroidit mevcuttur. Yapılan bir çalışmada subklinik hipotiroidisi olan hastaların %54’ ünde otoimmün tiroidit saptanmıştır (7). İngiltere’de yapılan bir başka populasyon çalışmasında serum TSH düzeyleri yüksek olan kadınların %67’ sinde ve erkeklerin %40’ ında antikor

titreleri yüksek tespit edilmiştir (2). Kesitsel bir çalışmada 20 yıllık izlem sonrası overt hipotiroidiye ilerleme insidansı hem yüksek TSH değerleri, hem de pozitif antitiroid antikor titreleri olan kadınlarda yıllık %4,3 , sadece yüksek TSH değeri olanlarda %2,6 ,sadece yüksek antitiroid antikor titreleri olanlarda %2,1 olarak bildirilmiştir (8).

Graves Hastalığı' na bağlı tirotoksikoz için uygulanan tiroid ablasyon tedavisi de subklinik hipotiroidinin ikinci sıklıkta karşılaşılan sebebidir. Bir çalışmada subklinik hipotiroidi vakalarının %39' unda etyolojik faktör olarak tiroid ablasyon tedavisi gösterilmiştir (7). Graves hastalığına bağlı hipertiroidizm için radyoaktif iyod (RAI) tedavisi alanların %50' sinde (9-10) ,cerrahi ablasyon uygulananların %65' inde (11) subklinik hipotiroidi gözlenmiştir. Çeşitli ilaçlar da subklinik hipotiroidiye yol açabilir. Bunların arasında lityum karbonat, iyot, antitiroid ilaçlar, amiadaron sayılabilir. Boyuna uygulanan radyoterapiye bağlı olarak da subklinik hipotiroidi geliştiği bildirilmiştir. Subklinik hipotiroidinin bir diğer nedeni manifest hipotiroidi için verilen replasman tedavisinin yetersiz kalmasıdır. Framingham Çalışması'nda hipotiroidi için tiroid hormon preparatı kullanan yaşlı hastaların %37' sinde serum TSH düzeyleri yüksek saptanmıştır (12).

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİNİN KARDİOVASKÜLER SİSTEM ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Subklinik hipotiroidili hastalarda sistemik vasküler rezistansta artış, doku perfüzyonu ve periferik oksijen tüketiminde azalma meydana gelmektedir. Atım volümü ve daha az oranda da kalp hızındaki azalmaya bağlı olarak kardiyak output azalır. Gerek preejeksiyon zamanı (PEP), gerekse de izovolümetrik kontraksiyon zamanında (ICT) tiroid hormon replasman tedavisiyle normale dönen uzama meydana gelir. Diastolde ventrikül relaksasyonu yavaşlamıştır, diastolik doluş ve komplians bozulmuştur. Pekçok kardiyak gen

tiroid hormonları tarafından modüle edilir. Hayvan modellerinde serum T3 ve T4 düzeylerinin azalmasıyla sarkomerik miyozinin ağır zincir izoformları ve kalsiyum regülasyonu ile ilgili proteinleri kodlayan genlerin ekspresyonunda değişiklikler meydana gelmiştir (13-14). Hipotiroidide azalmış kontraktilitenin sebebini araştıran çalışmalar kardiyak miyozin ATP'az enzimi üzerine odaklanmıştır. Bu enzim adenosin trifosfatı(ATP), adenosin difosfatı(ADP) çevirerek kontraksiyonun gerçekleşmesini sağlar. Kardiyak miyozin ATP'az enzimi iki ağır zincirden oluşur, herbiri ayrı genler tarafından kodlanan iki tür ağır zincir mevcuttur. α ağır zincirinin ATP'yi ADP'ye çevirme kapasitesi yüksekken, β zincirinin çevirme kapasitesi düşüktür. Kardiyak miyozin ATP'az enzimi iki ağır zincirden oluştuğundan üç farklı molekül konfigürasyonu mevcuttur. V1 (iki α zincirinden oluşur), V2 (bir α ve bir β zincirinden oluşan hibrid form) ve V3 (iki β zincirinden oluşur) formlarının her üçü normal miyokardta bulunur. Tiroid hormonları α gen ekspresyonunu artırırken, β gen ekspresyonunu inhibe eder. Dolayısıyla tiroid hormon eksikliğinde yavaş V1 formu dominant hale gelerek aktif kontraksiyon ve relaksasyon süreçlerinde bozulma meydana gelir. Subklinik hipotiroidili hastalarda yavaşlamış sol ventrikül relaksasyonunun tiroid hormonlarının sarkoplazmik retikulum kalsiyum tarafından aktive edilen ATP'az(SERCA-2) ve fosfolamban gibi kalsiyum regülasyonu ile ilgili proteinlerin ekspresyonu üzerindeki etkisi ile ilgili olabileceği bildirilmiştir. Dolaşımdaki tiroid hormon düzeylerindeki çok hafif bir azalma SERCA-2 ekspresyonunu baskımlarken, fosfolamban ekspresyonu etkilenmeyecektir. Sonuç olarak bu iki zıt etkinin kombinasyonu ile diastol sırasında sarkoplazmik retikuluma kalsiyum geri alınımı yavaşlayacağı ve dolayısıyla diastolik relaksasyonun bozulacağı savunulmuştur.

Şimdiye kadar subklinik hipotiroidinin kardiyak fonksiyon üzerindeki etkileri araştırılan çalışmalarda PEP(preejeksiyon zamanı) ve PEP/LVET(sol ventrikül ejeksiyon

zamanı) oranında azalma saptanmıştır. T4 replasman tedavisi ile bunların normale döndüğü rapor edilmiştir. Aynı çalışmada QKd (elektrokardiyogramda Q dalgasının başlangıcından brakial arter nabzının geldiği zamana kadar olan süre)'de de T4 replasman tedavisiyle uzama bildirilmiştir (15). Subklinik hipotiroidide ilk randomize çift kör çalışmayı Cooper ve arkadaşları yürütmüşlerdir. Daha önceki hipertiroidi nedeniyle tiroid ablasyon tedavisi alan bu hastalarda T4 replasman dozu serum TSH düzeylerini normalize edecek şekilde ayarlanmıştır. Plasebo kolundaki hastaların ortalama serum TSH düzeyleri bir yıllık izlem sonucunda 11,1 mU/lt' den 14,7 mU/lt' ye yükselirken T4 replasman tedavisi verilen hastalarda ortalama serum TSH düzeyleri 10,8 mU/lt' den 2,6 mU/lt' ye gerilemiştir. İki grup arasında PEP/LVET oranı ve QKd açısından anlamlı fark bulunmamakla beraber başlangıçta uzamış PEP/LVET oranı olan subgrupta tedaviyle bu oranın normalize olduğu görülmüştür (16). Nyström ve arkadaşlarının subklinik hipotiroidili yirmi hastada yürüttüğü çalışmada hastalar T4 replasman tedavisi ve plasebo kollarına randomize edilmişlerdir. Bir önceki çalışmadan farklı olarak T4 replasman dozu serum TSH düzeyine göre ayarlanmamış ve tüm hastalarda 0,15 mgr/gün olarak verilmiştir. Başlangıçta uzamış olan tüm PEP değerleri ve PEP/LVET oranları normalize olmuştur (17).

Subklinik hipotiroidili hastalarda efor sırasında sistolik ve diastolik fonksiyonu değerlendirmek amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Sol ventrikül fonksiyonunun radyonüklid anjiyografi ile değerlendirildiği ve on asemptomatik subklinik hipotiroidili hastanın incelendiği bir çalışmada istirahatteki sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları (LVEF) normal kontrollerle benzer bulunurken, egzersiz sırasındaki LVEF subklinik hipotiroidili hastalarda ötiroidlere göre daha düşük bulunmuştur (18).

Subklinik hipotiroidili onsekiz hastanın incelendiği bir başka çalışmada istirahatteki ve ılımlı egzersiz sonrası ejeksiyon fraksiyonu ve uykudaki ortalama kalp hızında ötiroid hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamazken, maksimal egzersiz sırasındaki ejeksiyon fraksiyonu subklinik hipotiroidili hastalarda ötiroid bireylere göre daha düşük bulunmuştur (19).

Subklinik hipotiroidili sekiz hastanın tedaviden önce ve T4 replasman tedavisiyle ötiroid durum sağlandıktan üç ay sonra istirahatte ve egzersizde Doppler Ekokardiyografi ile değerlendirildiği bir başka çalışmada maksimal egzersiz sırasındaki PEP değerlerinin tedavi ile normalize olduğu görülmüştür (20).

Kahaly ve arkadaşlarının efor sırasındaki kardiyak fonksiyon ve fiziksel egzersiz kapasitesini değerlendirmek amacıyla stress iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografi ve kardiyopulmoner egzersiz testi ile 20 subklinik hipotiroidili hastayı değerlendirdikleri yakın tarihli bir çalışmada efor sırasındaki atım hacmi, kardiyak indeks ve zirve aortik akım hızlarının ötiroid kontrollere göre anlamlı derecede daha düşük olduğu, PEP değerinin ise uzamış olduğu görülmüştür. Tüm bu anomalilerin T4 replasman tedavisiyle ötiroidi sağlandıktan sonra düzeldiği görülmüştür (21). Subklinik hipotiroidili hastalarda eforla ortaya çıkan sistolik disfonksiyonun, istirahatteki diastolik disfonksiyona bağlı olabileceği savlanmıştır (22).

Egzersize yanıt olarak kalp hızında meydana gelen artış sonucunda sol ventrikül diastolik doluş zamanı kısalır. Fizyolojik koşullarda bu etki diastolik relaksasyonda artış ile dengelenir ve diastolik doluş volümü korunur ve hatta artırılır. Sonuç olarak efor sırasındaki sol ventrikül sistolik fonksiyonu güçlendirilmiş olur. Bu bağlamda subklinik hipotiroidili hastalarda sol ventrikül relaksasyon hızının yavaşlaması efor sırasındaki

ventrikül doluşunu ve dolayısıyla sol ventrikül sistolik fonksiyonunu olumsuz etkileyebilir (23).

Biondi ve arkadaşlarının yürüttüğü bir başka çalışmada subklinik hipotiroidi tanısı almış yirmialtı hasta Doppler Ekokardiyografi ile incelenmiştir. Hastaların onu altı aylık T4 replasman tedavisi, onaltısı plasebo koluna randomize edilmiştir. Tedavi öncesinde izovolumetrik relaksasyon zamanında (IVRT) ötiroid kontrollere göre anlamlı uzama ve pulse Doppler ile ölçülen transmitral akımın A dalga velositesinde anlamlı artış saptanmıştır. Ayrıca erken diastolik mitral akım velositesi/geç diastolik mitral akım velositesi oranında azalma saptanmıştır. T4 replasman tedavisi koluna randomize edilen on hastada altı aylık tedavi sonrasında diastolik fonksiyon tekrar değerlendirilmiştir. Tedavi ile IVRT' de anlamlı kısalma, A dalga velositesinde anlamlı azalma ve erken diastolik mitral akım velositesi/geç diastolik mitral akım velositesi oranında artış saptanmış ve bu değerlerin sağlıklı kontrollerde saptanan değerlerle benzer düzeylere geldiği görülmüştür. Bu bulgular subklinik hipotiroidide diastolik disfonksiyon geliştiği ve bunun T4 replasman tedavisiyle düzelebildiği şeklinde yorumlanmıştır (24).

Monzani ve arkadaşlarının yürütmüş olduğu bir çalışmada 20 subklinik hipotiroidili hasta, plasebo ve T4 replasman tedavisi kollarına randomize edilerek bir yıl boyunca izlenmiştir. Subklinik hipotiroidili hastaların Doppler ekokardiyografik incelemesinde sağlıklı kontrollere göre daha uzun IVRT, zirve A dalgası velositesi ve PEP/LVET değerlerine sahip olduğu görülmüştür. T4 replasman tedavisi alan hastalarda PEP/LVET oranının, zirve A dalgası velositesinin ve IVRT değerlerinin anlamlı derecede azaldığı, plasebo kolunda ise bu değerlerde herhangi bir değişiklik olmadığı görülmüştür. Aynı çalışmada miyokard yapısı da videodansitometrik analizde ortalama grilik derecesine göre değerlendirilerek siklik varyasyon indeksi (CVI;Ortalama grilik derecesindeki

sistolik/diastolik değişim yüzdesi) hesaplanmıştır. Subklinik hipotiroidili hastalarda CVI değerinin TSH değeri ve PEP/LVET oranıyla ters orantılı olduğu ve T4 replasman tedavisi verilen hastalarda CVI değerinin de normalize olduğu görölmüştür. Sonuç olarak subklinik hipotiroidinin miyokardda hem yapısal, hem fonksiyonel değişiklere yol açtığı ve bunların T4 replasman tedavisi ile geri döndürülebildiği bildirilmiştir (25).

Brenta ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir başka çalışmada 10 subklinik hasta ve 10 normal hasta radyonüklid ventrikülografi ile değerlendirilmiş ve diastolik fonksiyonun ölçütü olarak zirve doluş hızına ulaşma zamanı (TPFR:time to peak filling rate) kullanılmıştır. TPFR' nin subklinik hipotiroidili hastalarda uzamış olduğu ve diastolik disfonksiyonun bu güvenilir ölçütünün T4 replasman tedavisinden sonra normale geldiği bildirilmiştir (26) .

Tüm bu bulguların ışığında subklinik hipotiroidinin tiroid yetersizliğinin hafif bir formu olduğu ve kardiovasküler hipotiroidinin erken bulgularıyla ilişkili olduğu düşünölmektedir. Dolayısıyla zamanında başlanan T4 replasman tedavisinin hemodinamik olarak kardiovasküler tutulumu (21,27) ve ateroskleroz gelişimini (28) önleyebileceği savlanmaktadır.

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİNİN LİPİD PARAMETRELERİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Tiroid hastalığı ile hiperlipidemi arasındaki ilişki yetmiş yıldan uzun zamandan beri bilinmektedir. Tiroid hormonları lipoprotein transportunda anahtar rol oynayan enzimlerin aktivitesini düzenlemektedir. Normalde intrasellöler serbest kolesterol hız kısıtlayıcı enzim olan hidroksimetilglutarilkoenzim A redüktaz (HMG CoA Redüktaz) enzimini inhibe ederek, endojen kolesterol sentezini baskılar (29). Tiroid hormonları HMGCoA redüktazı

indükleyerek hepatik de novo kolesterol sentezini artırır. Sonuçta hipertiroide kolesterol sentezi artar ve hipotiroide kolesterol sentezi azalır. Ancak tiroid hormonları aynı zamanda LDL kolesterol degradasyon ve sentezini de etkilediğinden, hipertiroide düşük, hipotiroide yüksek serum kolesterol düzeyleri görülür. Bunun yanısıra tiroksinin yaklaşık %3' ü lipoproteinlere bağlanır. Lipoproteinlere bağlanan tiroksinin %92 oranında HDL' ye ,%6,7 oranında LDL' ye bağlandığı bildirilmiştir (30). T4-LDL kompleksinin LDL reseptörü tarafından tanınması, T4' ün hücre içine girmesi için olası bir mekanizmadır (31). Ayrıca tiroid hormonu LDL reseptörünü aktive ederek apoB katabolizma hızını artırır (32). Plazma HDL konsantrasyonları hipertiroide normal veya azalmış, ciddi hipotiroide ise normal ve hatta artmış olarak bulunabilir (32,33). Bu çelişkili gibi görünen sonuçlar kolesterol-estertransfer protein (CETP) ve hepatik lipazın (HL) tiroid hormonu tarafından regülasyonuna bağlıdır (34). CETP kolesterol esterlerini HDL2' den VLDL, IDL ve remnantlara taşıırken, trigliseridleri de HDL2' ye taşır (35). HDL2 de HL tarafından hidrolize edilerek HDL3' e dönüştürülür. Dolayısıyla HL ,IDL' nin LDL' ye ve HDL2' nin HDL3' e dönüşümünden sorumlu başlıca lipolitik enzimdir. CETP ve özellikle HL tiroid fonksiyonuna bağımlı olup; ciddi tiroid yetersizliğinde aktivitesi azalırken, hipertiroide aktivitesi artar. Tiroid hormonları Lp(a) üzerine etkileri halen tartışmalıdır. Lp(a)' nın içerdiği apo(a)glikoproteini plazminojene büyük oranda yapısal benzerlik gösterir. Lp(a) plazminojenle reseptörlere bağlanmak için kompetisyona girebilir, fibrin aracılı plazminojen aktivasyonu ile etkileşebilir, ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 sentezini arttırabilir (36,37). Dolayısıyla artmış Lp(a) düzeyleri ateroskleroz ve tromboz gelişme riskiyle bağlantılı olabilir. T4 replasman tedavisi uygulanan hastalarda Lp(a) düzeylerinde %10-55 azalma bildirilmiştir (38,39). Bu farklılığın nedeni olarak apoA gen poliformizi öne sürülmüştür (40).

Subklinik hipotiroidisi olan hastalarda serum kolesterol düzeylerinin ötiroid olanlardan daha yüksek olduğu bildirilmiştir (4). Caraccio ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 49 subklinik hipotiroidili hastanın lipoprotein düzeyleri 33 ötiroid kontrolle karşılaştırılmıştır. Total kolesterol, LDL, trigliserid, HDL, apoA, apoB ve Lp(a) düzeyleri bir gecelik açlıktan sonra ölçülmüştür. Subklinik hipotiroidili hastalarda bazal TSH değerleriyle korele olarak total kolesterol, LDL ve apoB düzeylerinin ötiroid kontrollere göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Artmış Lp(a) düzeylerine subklinik hipotiroidili hastalarda daha sık rastlanmıştır ve bu durum familial diabetes mellitus ve/veya koroner arter hastalığı ile ilişkili bulunmuştur. Hastalar T4 replasman tedavisi ve plasebo kollarına randomize edilerek ötiroidi sağlandıktan altı ay sonra tekrar değerlendirilmişlerdir. T4 replasman tedavisiyle total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinde anlamlı bir azalma meydana gelirken, Lp(a) düzeylerinde değişiklik saptanmamıştır. Plasebo kolundaki hastalarda lipid profilinde anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir. Lp(a) düzeylerindeki değişikliklerin tiroid hormon etkisinden ziyade genetik kökenli olabileceği düşünülmüştür (8). Yıldırımkaya ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir başka çalışmada 20 subklinik hipotiroidili hasta T4 replasman tedavisi öncesi ve sonrasında lipid parametreleri açısından değerlendirilmiştir. Tedavi öncesinde subklinik hipotiroidili hastalarda ötiroid kontrollere göre total kolesterol, LDL kolesterol ve apoB düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Lp(a) düzeyi ise kontrollere göre daha yüksek olmakla beraber; istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamıştır. T4 replasman tedavisiyle ötiroidi sağlandıktan sonra hastalar değerlendirildiğinde Lp(a), total kolesterol, LDL, ApoB düzeylerinde anlamlı azalma görülürken trigliserid, HDL ve ApoA düzeyleri değişmemiştir (43).

Tanis ve arkadaşlarının yayınlamış olduğu bir meta-analizde yüksek total kolesterol düzeylerine sahip bireylerde subklinik hipotiroidiye 2-3 kat daha sık rastlandığı bildirilmiştir. Subklinik hipotiroidili hastalarda plazma total kolesterol düzeyi hafifçe artmıştır ve tiroid replasman tedavisiyle TSH düzeylerinin normale getirilmesiyle başlangıç düzeyinden bağımsız olarak total kolesterol düzeyleri azalmıştır. Ancak hastaların çoğunluğunda buna rağmen total kolesterol düzeylerinin hedeflenen değerler üzerinde kalabileceğı, diyet ve kolesterol sentez inhibitörleriyle ileri bir tedavi gerekebileceğı bildirilmiştir (42).

Bir başka çalışmada 40 yaş üzeri hafif TSH elevasyonu olan 1018 kadın hastada ötiroid kontrollere göre serum kolesterol düzeylerinin daha yüksek olduğı bildirilmiştir (43). Genel olarak serum LDL konsantrasyonları ötiroid kontrollere göre daha yüksek ve serum HDL konsantrasyonları ötiroid kontrollere göre daha düşük bulunmaktadır (44).

Başka bir çalışmada subklinik hipotiroidisi olan premenapozal kadınlarda ötiroid kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak azalmış HDL düzeyleri ve HDL/total kolesterol oranları bildirilmiştir (45).

LDL düzeyleri ile TSH düzeyi arasındaki yükseklik arasında yüksek derecede korelasyon mevcuttur. Bu durum lipid bozukluğunun en azından bir kısmından tiroid hormon yetersizliğinin sorumlu olduğunu düşündürmektedir(46).

Subklinik hipotiroidisi olan orta yaşlı kadınlarda ortalama TSH düzeyleri ile total kolesterol düzeyleri arasında ilişki bulunmuştur (47).

Subklinik hipotiroidili hastalarda içilen sigara miktarıyla doğru orantılı olarak LDL düzeyinde artış bildirilmiştir. Ayrıca total kolesterol/HDL oranı artmıştır. Dahası sigara içmek tiroid yetersizliğinin derecesini de arttırabilir. Zira sigara içmeyenlerle sigara içenler

kıyaslandığında içenlerde daha yüksek TSH ve daha düşük serbest T4 düzeyleri saptanmıştır(48).

Avusturya’da yürütülen yakın tarihli bir çalışmada subklinik hipotiroidili 1055 hasta 4856 normal bireyle karşılaştırıldığında bazal lipid düzeyleri arasında fark bulunamamıştır (49).

Erken aterosklerozda endotelial disfonksiyon mevcuttur. Hayvan deneyleri ve insanlarda endotelial disfonksiyon ve ateroskleroz arasındaki ilişki gösterilmiştir (50,51). Endotel disfonksiyonu, endotel yüzeyine monosit adezyonu ve vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunda artış ile ateroskleroz gelişimine katkıda bulunur (52). Subklinik hipotiroidide endotele bağlı vazodilatasyonun da bozulduğu bildirilmiştir (53). Bu defekt ateroskleroz gelişiminin erken bir belirtici olarak kabul edilmektedir. Vasküler endotel nitrik oksit(NO) ve endotelin gibi substanslar salarak vazomotor tonusu regüle ederler. Hiperkolesterolemi oksidatif stres yoluyla NO biyoaktivitesinin bozulmasına ve dolayısıyla epikardial vazokonstrüksiyona yol açabilir (54).

Subklinik hipotiroidinin aortik ateroskleroz ve miyokard infarktüsü ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bu ilişki tiroid peroksidaza (TPO) karşı antikoru olan kadınlarda daha da güçlü olarak bildirilmiştir. Bu bulgular eşliğinde özellikle tiroidit zemininde gelişen subklinik hipotiroidinin artmış ateroskleroz riskiyle ilişkili olduğu ve T4 replasman tedavisiyle kolesterol düzeyleriyle birlikte aterosklerozun da azaltılabileceği vurgulanmıştır (28).

Subklinik hipotiroidide hastalarda lipid parametreleriyle ilgili 13 çalışmanın meta-analizinde toplam 247 hasta değerlendirilmiştir. T4 replasman tedavisiyle total kolesterol düzeylerinde ortalama 7,9 mgr/dl (%5) azalma sağlanmış ve bu azalmanın miktarı bazal

total kolesterol düzeyiyle doğru orantılı bulunmuştur. LDL değerleri ise ortalama 10 mgr/dl düşüş göstermiştir. Serum HDL ve trigliserid düzeylerinde değişiklik izlenmemiştir (55).

Daha yakın tarihli bir çalışmada subklinik hipotiroidisi olan altmışaltı kadın hasta T4 replasman tedavisi ve plasebo kollarına randomize edilmiştir. Kırksekiz haftalık takip sonrasında tiroid hormon replasman tedavisi alan kolda total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyinde anlamlı derecede azalma meydana gelmiştir. LDL düzeyindeki azalma başlangıçtaki TSH düzeyi 12 mIU/lt olan veya başlangıçta LDL düzeyi yüksek olanlarda daha belirgin olmuştur. ApoB-100 düzeylerinde de anlamlı bir azalma kaydedilmiştir. Ancak HDL, trigliserid, ApoA ve Lp(a) düzeylerinde değişiklik olmamıştır. LDL düzeyindeki düşüşe paralel olarak kardiovasküler mortalite riskinde %9-31 oranında bir düşme olacağı tahmin edilmektedir (56).

DIASTOLİK DİSFONKSİYON

Normal diastolik fonksiyon ventriküllerin istirahat ve egzersizde diastolik basınçlarda anormal bir artış olmaksızın yeterli derecede dolmasına izin verir. Frank-Starling mekanizmasına göre yeterli diastolik doluş, normal bir atım hacmini sağlar. Diastolde ilk meydana gelen olay, aktif enerji bağımlı bir süreç olan miyokardial relaksasyondur. Kontraksiyonun sonlanmasından hemen sonra başlayan ve erken diastolde devam eden miyokardial relaksasyon sırasında sol ventrikül (LV) basıncı hızla düşer. LV basıncı sol atrium (LA) basıncından daha düşük bir seviyeye indiğinde mitral kapak açılarak hızlı erken diastolik doluş başlar. Normal koşullarda erken diastolik doluşun başlıca itici gücü sol ventrikül relaksasyonunun hızı olup, sol atrium basıncı daha az önemlidir. Normalde sol ventrikül doluşunun yaklaşık %80' i erken hızlı doluş fazında olur. Hızlı doluşun sonucu olarak LV basıncı artar ve bir an için LA basıncını aşabilir. Basınç gradyentinin kaybolması sonucunda mitral akım velositesinde deselerasyon olur.

Geç diastolde atrium kontraksiyonu sonucunda tekrar pozitif transmitral basınç gradyenti ve akım sağlanır. Normal kişilerde LV doluşunun %20' si bu fazda olur. Her birey için sol ventrikül doluşunun erken ve geç diastolik fazlardaki oranı miyokardial relaksasyon hızı, ventrikül kompliansı ve LA basıncının bir fonksiyonudur. Mitral akım velositeleri pulsed Doppler ekokardiografi ile ölçülebilir. Ultrason demetinin kan akımıyla paralel olması gerekmektedir. Örneklem volümü diastolde mitral kapak yaprakçıkları arasına bırakılarak mitral akım paterni kaydedilir. Mitral akım paternindeki erken hızlı doluş dalgasının pik velositesi (E), atrial kontraksiyona bağlı geç doluş dalgasının pik velositesi(A) ve E/A oranı kaydedilir. Belirgin taşikardi veya birinci derece atrioventriküler bloğun E ve A dalgalarının füzyonuna yol açarak yanıltıcı olabileceği unutulmamalıdır. Diastolik doluş paterni deselerasyon zamanı (DT: E velositesinin pik yaptığı andan bazale inmesine kadar geçen süre) ölçülerek daha ayrıntılı olarak belirlenebilir. Deselerasyon zamanı, diastolik disfonksiyonun bozulmuş miyokardial relaksasyona bağlı olduğu koşullarda uzar. Çünkü sol ventrikül basıncındaki düşme daha yavaş ve uzun süreli olduğundan LA ve LV basınçlarının eşitlenmesi daha uzun bir süre alır. DT hızlı LV relaksasyonuna bağlı hızlı doluş izlenen normal genç bireylerde veya tam tersine LV kompliansının azaldığı ve LA basıncının arttığı durumlarda kısalır. Genel olarak 200 milisaniyenin üzerindeki bir deselerasyon zamanı gecikmiş sol ventrikül relaksasyonunu (evre I diastolik disfonksiyon) gösterir. 130 milisaniyenin altındaki bir deselerasyon zamanı ise restriktif doluş paterni ile uyumludur (evre III diastolik disfonksiyon). E/A oranının yanıltıcı olarak normal izlendiği pseudonormal paternde ise (evre II diastolik disfonksiyon) DT normal değerlerde (130-200 msn) bulunur.

İzovolumetrik kontraksiyon zamanı (IVRT), aort kapağının kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen süre olarak tanımlanır. IVRT genel olarak deselerasyon

zamanına paralel olarak değişkenlik gösteren bir parametredir. Normal IVRT aralığı 70-90 msn olarak kabul edilmektedir. Anormal relaksasyon (evre I diastolik disfonksiyon)’ da IVRT uzar. Hızlı relaksasyonun izlendiği genç ve sağlıklı bireylerde IVRT kısalabilir. Tam tersine doluş basıncının artmış olduğu restriktif paternde de IVRT normalden kısadır.

Doppler ekokardiyografi ile hem sistolik hem diastolik zaman intervallerini bütünleştirek global ventrikül performansı hakkında bilgi edinebilmek amacıyla miyokard performans indeksi geliştirilmiştir (57). Sistolik disfonksiyonda pre-ejeksiyon süresi (izovolümetrik kontraksiyon zamanı ; ICT) uzar, ejeksiyon zamanı (ET) ise kısalır. Gerek sistolik, gerek diastolik disfonksiyon anormal miyokardiyal relaksasyona yol açar, sonuç olarak izovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRT) uzar. ICT ile IVRT’ nin toplamının ejeksiyon zamanına bölünmesi ile elde edilen miyokard performans indeksi (MPI) ventrikülün hem sistolik, hem diastolik fonksiyonu hakkında bilgi verir. Miyokard performans indeksinin 0.40 ve altında olması global ventrikül fonksiyonunun normal olduğunu gösterir. Miyokard performans indeksinin 0.40 dan fazla olması diastolik , sistolik veya hem diastolik, hem sistolik disfonksiyon olduğunu gösterir. Miyokard performans indeksi ile özellikle pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda sağ ventrikül fonksiyonları da başarılı bir şekilde değerlendirilebilmektedir (58).

Göreceli olarak yeni bir yöntem olan doku Doppler ekokardiyografi ile diastol sırasında mitral annulus velositeleri ölçölerek doku düzeyindeki diastolik fonksiyon hakkında bilgi edinilebilir. Diastol sırasında ölçölün mitral annuler velosite profili sol ventrikül uzun aks boyutu ve LV volümündeki değişimin hızını göstermektedir. Anormal miyokardiyal relaksasyonun varlığında atrial sistol sırasındaki mitral annuler hareketin total diastolik annuler harekete olan oranı artmış olarak bulunur.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Seçimi

Çalışma Mart 2001 ve Kasım 2001 tarihleri arasında prospektif olarak, subklinik hipotiroidi tanısı alan 22 hasta ve hipotiroidisi olmayan 20 olgudan oluşmuştur. Çalışmaya dahil edilenlerin herbirine katılım sıralarına göre bir numara verilmiştir.

Subklinik hipotiroidisi olan 22 bayan hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastalarda ortalama yaş $34,72 \pm 11,77$ ortalama BMI $25,34 \pm 3,39$ olarak saptandı. Kontrol grubundaysa ortalama yaş $32,5 \pm 8,58$ ortalama BMI ise $23,3 \pm 3,99$ olarak bulundu. Subklinik hipotiroidisi olan hastalar üç grupta değerlendirilmiştir.

1.Yeni tanı almış kronik subklinik hipotiroidi (Haşimoto tiroiditi) hastaları(n=16)

2.Yeni tanı almış opere guatr hastaları(n=1)

3.Tiroidektomisi olmayan ve otoantikörleri negatif saptanan subklinik hipotiroidili hastalar(n=5)

Çalışmaya TSH değerleri 4,2 mIU/ml'den büyük, 10 mIU/ml'den küçük olan, T4 replasman tedavisi almayan, yeni tanıli subklinik hipotiroidili hastalar dahil edilmiştir.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri ise 60 yaşın üstünde olmak, atrial fibrilasyon, diabetes mellitus, sistemik arteryel hipertansiyon, koroner arter hastalığı (anjina pectoris, daha önce geçirilmiş miyokard infarktüsü veya revaskülarizasyon mevcutiyeti ,bypass operasyonu), valvüler kapak hastalığı, kardiomiopati varlığı, daha önce hipertiroidi anamnezi, daha önceden antitiroid ajan kullanımı, son 6 ayda antilipemik tedavi alanlar, lipid düşürücü diyet uygulayanlar olarak belirlenmiştir.

Kontrol grubuna ise T4 replasman tedavisi kullanmayan ötiroid hastalar (TSH 0,49-4,2 mIU/lt arasında olanlar) dahil edilmiştir.

Çalışmaya katılan hastalar bilgilendirilmiş ve onay formu imzalamıştır.

İlaç Tedavisi

Çalışma kriterlerine uygun ve çalışmaya katılmayı kabul eden subklinik hipotiroidi hastalarına L-tiroksin başlandı. Levotiron 0,1 mg (Abdi İbrahim,İstanbul,Türkiye) tabletlerden onbeş günde bir hastanın klinik durumu ve tiroid fonksiyon testleri takip edilerek, TSH düzeyi normalizasyonunu sağlayan dozda uygulandı. TSH değeri normalize olduktan bir ay sonra hastalar lipid profili ve ekokardiyografik parametreler açısından değerlendirildi.

Yapılan Laboratuvar Çalışmaları

Çalışmanın başlangıcında tüm hastalarda tam kan sayımı, sedimentasyon, rutin kan biyokimyası (açlık kan şekeri, total kolesterol, LDL, HDL, VLDL, trigliserid dahil) çalışıldı. Serum TSH, serbest T3, serbest T4 değerleri, antimikrozomal antikor(anti-M), antitiroglobulin değerleri ölçüldü.Tüm hastaların sistemik muayenesi yapıldı, boy ve kilo ölçümleri yapıpı BMI saptandı. Bel ve kalça çevresi ölçülerek tüm hastalarda bel/kalça oranı hesaplandı. Bozuk glukoz toleransı ve diabetes mellitus açısından tüm hastalara açlık kan şekeri, postprandial kan şekeri bakıldı. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre gerekli hastalarda oral glukoz testi yapılarak diabetes mellitus ve bozuk glukoz toleransı olan hastalar ekarte edildi.

Tüm hastalar tedavi öncesi ekokardiografik olarak değerlendirildiler. Hastalar tiroid replasman tedavisi ile ötiroid hale geldikten bir ay sonraki kontrollerinde halen ötiroid oldukları görüldükten sonra ekokardiyografi tekrar edildi.

Çalışmada Vingmed Sistem V ekokardiyografi cihazı kullanıldı (General Electric, Norveç). Kullanılan probun frekansı 1.7 MHz idi ve harmonik görüntüleme özelliği mevcuttu. Hastalara parasternal uzun aks, parasternal kısa aks ve apikal dört boşluk pencerelerinden iki boyutlu, continuous wave Doppler ve renkli Doppler ekokardiyografi yapılarak strüktürel kalp hastalığı ve kapak hastalığı ekarte edildi. Parasternal kısa aksdan yapılan M-mode ekokardiyografi incelemesinde sol ventrikül diastol ve sistol sonu çapları , sistolik ve diastolik interventriküler septum ve posterior duvar kalınlıkları ölçüldü. Devereux'un küp formülüne (60) göre sol ventrikül kütlesi (left ventricular mass , LVM) gram olarak hesaplandı. Teicholtz metoduna göre ejeksiyon fraksiyonu hesaplandı.

Daha sonra apikal dört boşluk incelemesinde pulsed-wave Doppler ile mitral akım velositeleri ölçüldü. 2 milimetrelik örneklem volümü diastol sırasında mitral leaflet uçları arasına bırakılarak erken hızlı doluş dalgasının velositesi (E) ve atrial kontraksiyona bağlı geç doluş dalgasının velositesi (A) ölçüldü. E/A oranı hesaplandı. E dalga velositesinin pik noktasından bazal çizgiye ekstrapole olduğu noktaya kadar geçen süre (deselerasyon zamanı) milisaniye olarak ölçüldü.

Continuous-wave Doppler ölçümlerinden faydalanılarak miyokard performans indeksi hesaplandı. Bunun için continuous-wave Doppler demeti apikal beş boşluk görüntüsü üzerinde hem mitral hem aortik akıma paralel olacak şekilde konumlandırıldı. Simültane olarak aortik ve mitral akım kaydedildi. Mitral kapağın kapanmasından aort kapağının açılmasına kadar geçen pre-ejeksiyon süresi (izovolümetrik kontraksiyon zamanı, ICT) , aort kapağının kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen süre

(izovolümetrik relaksasyon zamanı, IVRT) ve aortik ejeksiyon zamanı (ET) ölçüldü. ICT ile IVRT değerlerinin toplamı ET değerine bölünerek miyokard performans indeksi (MPI) hesaplandı. MPI bilindiği üzere hem sistolik hem diastolik fonksiyonu ölçen ve global ventrikül fonksiyonu ifade eden bir parametredir. MPI için 0.40 ve altındaki değerler normal kabul edilmektedir. 0.40' dan büyük değerler ise ventrikülde diastolik ve/veya sistolik disfonksiyon mevcudiyetine işaret etmektedir.

Daha sonra doku Doppler ekokardiyografi ile sistolde ve diastolde mitral annulus velositeleri ölçüldü. Bunun için Doku Doppler örneklem hacmi apikal dört boşluk görüntüleri üzerinde mitral annulusun septal ve lateral lokalizasyonlarına bırakıldı. Annulusun sistolik velositesi (S dalgası velositesi, S) ve diastolik velositeleri (E ve A dalga velositeleri, E ve A) hesaplandı. Apikal iki boşluk görüntüleri üzerinde örneklem hacmi mitral annulus anterior ve inferior lokalizasyonlarına bırakılarak aynı ölçümler alındı. Doku Doppler ile ölçülen mitral annuler septal, lateral, anterior ve inferior ve bu dört lokalizasyondan kaydedilen ortalama E' ve A' velositeleri, E'/A' oranı doku düzeyindeki diastolik disfonksiyonu değerlendirmek amacıyla kullanıldı. Pulsed-wave Doppler ile ölçülen mitral akımın E velositesinin doku Doppler ile ölçülen ortalama mitral annuler E' velositesine bölünmesi ile elde edilen E/E' oranı ise sol ventrikülün global diastolik fonksiyonunu değerlendirmek ve sol ventrikül doluş basıncı hakkında fikir edinmek üzere kullanıldı.

Tüm hastalarda TSH normalizasyonundan bir ay sonra lipid profili tekrar değerlendirildi.

Çalışma sürecince hastalar yeni ilaç tedavisi, rejim uygulamaları konusunda bilgilendirildi.

Biyokimyasal Analiz

Bir gecelik açlığı takiben saat 08-09 arasında toplam 20 ml kan, tedavi başlanmadan önce ve TSH normalizasyonundan bir ay sonra laboratuvar çalışmaları için toplandı.

Tam kan sayımı Cell DYN 1700 Counter ile çalışıldı. Normal değerleri hemoglobin 12-18 g/dl , hematokrit %37-51 , beyaz küre sayımı 4,1-10,9K μ L, trombosit 140-440 K/ μ L idi.

Glikoz Olympus AU 2700 analizatörde Randoks kitleriyle glikoz oksidaz yöntemi kullanılarak çalışıldı (75-115 mgr/dl).

Serum total kolesterol düzeyi Olympus AU 2700 analizatörde Randoks kitleri kullanılarak kolesterol oksidaz yöntemiyle çalışıldı. Normal değerleri 130-200 mgr/dl olarak alındı.

Serum trigliserid düzeyi Olympus AU 2700 analizatörde Randoks kitleriyle GPO-PAP metoduyla çalışıldı. Normal değeri 25-160 mgr/dl idi.

Serum HDL düzeyi fosfotungistik asit ile serum çöktürüldükten sonra, Olympus AU 2700 analizatörde Randoks kitleri kullanılarak, süpernatant kolesterol oksidaz yöntemiyle çalışıldı. Normal değerleri 39-80 mgr/dl olarak alındı.

Serum LDL ve VLDL düzeyleri Friedewald formülü ile hesaplandı:

$$\text{VLDL(mgr/dl)} = \text{Trigliserid(mgr/dl)} / 5$$

$$\text{LDL(mgr/dl)} = \text{Total kolesterol(mgr/dl)} - \text{HDL(mgr/dl)} - \text{VLDL(mgr/dl)}$$

Normal değerler LDL için 68-185 mgr/dl, VLDL için 0-40 mgr/dl idi.

TSH, serbest T3 ve T4, Abbot firmasının Axsym cihazı ile mikropartikler enzim immünassay yöntemi ile çalışıldı.

Sedimentasyon, Becton Dickinson cihazıyla Western Green yöntemi kullanılarak ölçüldü. Normal değerleri kadında 0-15 ml/sa ,erkeklerde 0-20 ml/sa olarak alındı.

Antimikrozomal antikor(antitiroid peroksidaz ,anti-TPO) ve antitiroglobulin radyoimmünoassay (RIA) ile ölçüldü. Normal sınırları antimikrozomal antikor ve antitiroglobulin için 0-60 IU/l olarak kabul edildi.

İstatiksel Analiz

Grupların karşılaştırılmasında ortalama ve standard deviasyon kullanılmıştır. Kontrol ve tedavi grupları arasında farklılık olup olmadığı student t testiyle karşılaştırılmıştır. Tedavi ncesiyle tedavi sonrası arası ortalama değerler arasında farklılık olup olmadığının analizinde eř gruplarda t testi kullanılmıştır. Değişkenlerin arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile karşılaştırılmıştır.

SONUÇLAR

Subklinik hipotiroidili hasta grubu ve ötiroid kontrol grubu arasında ortalama yaş, BMI ve diğer bazal karakteristikler açısından anlamlı fark bulunmadı (Tablo 1).

Hasta grubunda total kolesterol değerleri (ortalama 193,77±39,38 mg/dL), kontrol grubuna göre (ortalama 174,65±37,49 mg/dL) daha yüksek olmakla beraber bu fark istatistiki açıdan anlamlı bulunmadı. Aynı şekilde ortalama LDL-kolesterol ve ortalama trigliserid düzeyleri tabloda görüleceği üzere hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmakla beraber bu farklar da istatistiki açıdan anlamlı düzeye ulaşmadı.

Tablo 1:

	SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ	KONTROL	p DEĞERİ
YAŞ	34,72±11,77	32,5±8,58	0,49
BMI	25,34±3,39	23,30±3,99	0,08
B/K	0,77±0,04	0,78±0,04	0,50
AKŞ (mg/dL)	94,45±7,71	91,55±6,05	0,18
PPKŞ (mg/dL)	102,77±20,07	103,65±18,88	0,88
T KOL (mg/dL)	193,77±39,38	174,65±37,49	0,11
LDL (mg/dL)	120,13±31,13	109±32,92	0,26
HDL (mg/dL)	47,72±9,69	44,25±9,18	0,24
TG (mg/dL)	143,77±107,84	106,30±31,36	0,14

Hasta ve kontrol gruplarının başlangıçtaki tiroid hormon profilleri ise tablo 2’ de özetlenmiştir. Beklendiği üzere hasta grubunda ortalama serum TSH düzeyleri (7,17±1,74 µIU/mL) kontrol grubuna (1,31±0,72 µIU/mL) göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p<0,001). Serbest T3 düzeylerinde anlamlı fark bulunmazken, serbest T4 düzeyleri

tabloda görülebileceği gibi hasta grubunda normal sınırlar içinde olmasına rağmen kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. Anti-Mikrozomal antikor titreleri hasta grubunda ($1430,98 \pm 348,07$ IU/mL) kontrol grubuna ($28,24 \pm 9,34$ IU/mL) göre belirgin olarak daha yüksek bulundu ($p < 0,001$). Benzer şekilde anti-tiroglobulin titreleri de hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu (Sırasıyla $254,66 \pm 99,76$ ye karşılık $17,05 \pm 6,16$ IU/mL, $p = 0,02$).

Tablo 2:

	SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ	KONTROL	p DEĞERİ
sT3 (pg/mL)	$2,62 \pm 0,39$	$2,38 \pm 0,47$	0,07
sT4 (ng/dL)	$0,89 \pm 0,13$	$1,02 \pm 0,13$	0,004
TSH (µIU/mL)	$7,17 \pm 1,74$	$1,31 \pm 0,72$	<0,001
anti M (IU/mL)	$1430,98 \pm 348,07$	$28,24 \pm 9,34$	<0,001
anti TG (IU/mL)	$254,66 \pm 99,76$	$17,05 \pm 6,16$	0,02

Ekokardiyografik Parametreler

Hasta ve kontrol gruplarının iki boyutlu ve M-mode ekokardiyografi bulguları tablo 3’ de özetlenmiştir. İki grubun ejeksiyon fraksiyonları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Sol ventrikül diastol ve sistol sonu çapları da her iki grupta benzer olarak bulunmuştur.

Bununla beraber ortalama sol ventrikül posterior duvar kalınlığı hasta grubunda ortalama $1,0 \pm 0,13$ cm , kontrol grubunda ise ortalama $0,92 \pm 0,13$ cm bulunmuştur ($p = 0,04$). İnterventriküler septum kalınlığı ise hasta grubunda ortalama $0,97 \pm 0,12$, kontrol grubunda ise ortalama $0,88 \pm 0,10$ olarak bulunmuştur ($p = 0,01$). Sol ventrikül hipertrofisi,

kardiyovasküler hipotiroidinin bir bulgusudur. Hipotiroidinin daha ılımlı bir şekli olarak kabul edilen subklinik hipotiroidide sol ventrikül duvar kalınlığının ötiroid kontrollere göre artmış olarak bulunması kardiyovasküler tutulumun bu aşamada başladığını düşündürmektedir.

Tablo 3:

	SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ	KONTROL	p DEĞERİ
EF(%)	71,72±4,61	74,2±4,68	0,09
IVS(cm)	0,97±0,12	0,88±0,1	0,01
Posterior Duvar(cm)	1,0±0,13	0,92±0,13	0,04
SVDSÇ(cm)	4,61±0,34	4,73±0,35	0,29
SVSSÇ(cm)	2,92±0,26	2,90±0,32	0,84

Devereux küp formülüne göre gram cinsinden hesaplanan sol ventrikül kitle indeksleri hasta ve kontrol gruplarında benzer bulunmuştur (sırasıyla 131,48 e karşılık 131,57 ; p=0.94).

Pulsed-wave Doppler ile ölçülen mitral akım E ve A velositeleri , E/A oranı ve E dalga velositesi deselerasyon zamanları arasında hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. İzovolümetrik kontraksiyon zamanı (ICT) ile izovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRT) toplamının aortik ejeksiyon zamanına bölünmesi ile hesaplanan ve sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonunu birlikte değerlendiren miyokard performans indeksi ise hasta grubunda ortalama 0,27±0,08, kontrol grubunda ise ortalama 0,22 ±0,06 olarak bulunmuştur (p=0,03). Bilindiği üzere MPI' nın 0,40' dan düşük olması normal değer olarak kabul edilmektedir ve daha düşük MPI değerleri daha iyi global ventrikül performansını yansıtmaktadır (Tablo 4).

Tablo 4:

	SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ	KONTROL	p DEĞERİ
E vel (cm/sn)	0.84±0.14	0.86±.13	0.67
A vel (cm/sn)	0.64±0.16	0.60±0.11	0.37
E/A	1.39±0.33	1.44±0.15	0.58
DT (msn)	178.86±41.98	169.26±23.68	0.37
ET (msn)	297.68±21.10	298.20±19.83	0.93
MPI	0.27±0.08	0.22±0.06	0.03

Pulsed-wave Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilen ve yukarıdaki tabloda özetlenen konvansiyonel diastolik fonksiyon indekslerinin subklinik hipotiroidili hasta ve ötiroid kontrol gruplarında farklılık göstermemesi subklinik hipotiroidili hastalarda gross bir diastolik patoloji olmadığını düşündürmektedir. Bununla beraber hem sistolik, hem de diastolik zaman intervalleri kullanılarak hesaplanan daha hassas bir parametre olan miyokard performans indeksi değerinin kontrol grubunda hasta grubuna oranla daha iyi bulunması subklinik hipotiroidili hastalarda global olarak sol ventrikül performansının azalmaya başladığını düşündürmektedir.

Doku Doppler ekokardiyografi parametreleri tablo 5’ de özetlenmiştir. Mitral annulus sistolik velositeleri açısından iki grup arasında fark bulunmamıştır. Doku Doppler düzeyinde diastolik fonksiyonu gösteren mitral annuler E’ velositeleri ise septal ve anterior lokalizasyonlarda subklinik hipotiroidili hasta grubunda ötiroid kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu bulgu hipotiroidizmin daha ılımlı bir formu kabul edilen subklinik hipotiroidide doku Doppler ekokardiyografi gibi daha duyarlı yöntemlerle saptanabilecek minor diastolik disfonksiyon olduğunu düşündürmektedir. Pulsed-wave Doppler ile değerlendirilen konvansiyonel diastolik indekslerin subklinik hipotiroidili

hastalarda görülen minor diastolik disfonksiyonu saptamak için yeterince duyarlı olmadığı, ancak doku Doppler ekokardiyografi ile bu hastalardaki diastolik patolojinin gösterilebileceği düşünülmüştür.

Tablo 5:

	SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ	KONTROL	p DEĞERİ
septal S	7.68±0.97	8.14±0.99	0.14
lateral S	9.52±1.73	9.42±1.50	0.83
anterior S	8.83±1.94	8.32±0.90	0.29
inferior S	8.21±1.13	8.49±0.96	0.40
septal E'	11.45±3.24	13.24±2.44	0.04
lateral E'	15.70±3.97	16.89±2.74	0.27
anterior E'	13.20±3.87	15.65±2.43	0.02
inferior E'	13.47±3.77	14.94±2.10	0.13
septal A'	9.15±2.28	8.65±1.39	0.40
lateral A'	10.14±2.74	9.85±1.61	0.67
anterior A'	9.70±2.94	9.22±1.24	0.49
inferior A'	9.92±2.08	9.25±1.45	0.24
ortalama E'	13.70±3.39	15.12±2.26	0.12
ortalama A'	9.63±2.27	9.24±0.97	0.47
E'/A'	1.52±0.58	1.63±0.25	0.43
E/E'	0.06±0.01	0.05±0.01	0.15

Tedavi öncesi 2-D ve M-mode ekokardiyografi bulguları ve tiroid hormon replasman tedavisi ile ötiroidi sağlandıktan bir ay sonra yapılan ekokardiyografik incelemede elde edilen bulgular tablo 6' da özetlenmiştir. Bulgular karşılaştırıldığında sol ventrikül posterior duvar kalınlığında hafif ancak istatistiki açıdan anlamlı bir azalma izlenmiştir. Bu bulgu kardiyovasküler hipotiroidizmin bir bulgusu olan sol ventrikül

hipertrofisinin tiroid hormon replasman tedavisi ile ötiroidi sağlanması halinde gerileyebileceğini düşündürmüştür. Boşluk boyutlarında, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlarında ve Devereux formülüne göre hesaplanan sol ventrikül kütlesinde tedavi öncesi ve sonrası arasında fark saptanmamıştır.

Pulsed wave Doppler ile değerlendirilen konvansiyonel diastolik indekslerde tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 7). Ancak tablo 8’ de görüleceği üzere doku Doppler ekokardiyografide ölçülen anterior E’ velositelerinde tedavi ile ötiroidi sağlandıktan sonra küçük ama istatistiki açıdan anlamlı bir artış saptanmıştır. Bu bulgu subklinik hipotiroidili hastalarda görülen minör diastolik disfonksiyonun tiroid hormon replasman tedavisi ile ötiroidi sağlandıktan sonra düzelebileceğini düşündürmüştür. Pulsed wave Doppler ile bakılan diastolik indekslerin bu minör düzeydeki diastolik disfonksiyonu ve tedaviye verdiği yanıtı saptamakta yeterince duyarlı olmadığı düşünülmüştür. Doku Doppler ekokardiyografi ile mitral annuler velositelerin ölçümü ile doku düzeyinde diastolik fonksiyon değerlendirildiğinde ise subklinik hipotiroidili hastalardaki diastolik fonksiyon bozukluğu ve bunun tedaviye verdiği yanıt daha net ortaya konabileceği düşünülmüştür.

Tablo 6:

	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI	p DEĞERİ
EF (%)	71,72±4,61	72,77±4,67	0,50
DİASTOLİK SEPTUM KALINLIĞI (cm)	0,97±0,12	0,93±0,10	0,21
DİASTOLİK POSTERİOR DUVAR KALINLIĞI (cm)	1,0±0,13	0,92±0,11	0,04
LV DİASTOL SONU ÇAPI (cm)	4,61±0,34	4,64±0,40	0,71
LV SİSTOL SONU ÇAPI (cm)	2,92±0,26	2,95±0,34	0,70
LVMI (gr)	131,48±3,71	131,84±4,37	0,41

Tablo 7:

	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI	P DEĞERİ
E velositesi (cm/sn)	0,84±0,14	0,70±0,17	0,32
A velositesi (cm/sn)	0,64±0,16	0,65±0,14	0,58
E/A	1,39±0,33	1,38±0,25	0,83
DESELERASYON ZAMANI (msn)	178,86±41,98	177,91±26,52	0,89
MPI	0,27±0,08	0,25±0,08	0,32

Tablo 8:

	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI	p DEĞERİ
SEPTAL S VELOSİTESİ (cm/sn)	7,68±0,97	7,63±0,99	0,85
LAT S VELOSİTESİ (cm/sn)	9,52±1,73	8,86±1,19	0,11
ANT S VELOSİTESİ (cm/sn)	8,83±1,94	8,17±1,10	0,16
İNF S VELOSİTESİ (cm/sn)	8,21±1,13	8,22±0,83	0,97
SEP E' VELOSİTESİ (cm/sn)	11,45±3,24	11,94±2,89	0,45
LAT E' VELOSİTESİ (cm/sn)	15,70±3,97	16,43±3,12	0,19
ANT E' VELOSİTESİ (cm/sn)	13,20±3,87	14,53±2,75	0,05
İNF E' VELOSİTESİ (cm/sn)	13,47±3,77	14,38±2,95	0,14
SEP A' VELOSİTESİ (cm/sn)	9,15±2,28	8,59±1,78	0,25
LAT A' VELOSİTESİ (cm/sn)	10,14±2,74	9,72±1,66	0,36
ANT A' VELOSİTESİ (cm/sn)	9,70±2,94	9,17±2,19	0,40
İNF A' VELOSİTESİ (cm/sn)	9,92±2,08	9,40±1,34	0,14
ORTALAMA E' VELOSİTESİ (cm/sn)	13,70±3,39	14,45±2,52	0,13
ORTALAMA A' VELOSİTESİ (cm/sn)	9,63±2,27	9,19±1,35	0,22
E'/A'	1,52±0,58	1,60±0,39	0,31
E/E'	0,064±0,01	0,062±0,01	0,63

LİPİD PROFİLİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER

Bir aylık tiroid hormon replasman tedavisi sonrası ötiroidi sağlandıktan bir ay sonra bakılan lipid profili tablo 9’ da görülmektedir. Total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol , trigliserid düzeylerinde azalma olmakla birlikte istatistiki olarak anlamlı fark saptanmadı. Bununla birlikte tedavi öncesi total kolesterol $193,77 \pm 39,38$ mgr/dl iken bir aylık ötiroid hormonal status sonrası $184,86 \pm 36,29$ mgr/dl olarak saptandı. Total kolesterolde istatistiki olarak anlamlıya yakın azalma izlendi ($p=0.06$).

Tablo 9:

	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI	p DEĞERİ
TOTAL KOLESTEROL	$193,77 \pm 39,38$	$184,86 \pm 36,29$	0,06
HDL KOLESTEROL	$47,72 \pm 9,69$	$45,95 \pm 8,64$	0,14
LDL KOLESTEROL	$120,13 \pm 31,13$	$116,54 \pm 30,39$	0,32
TRİGLİSERİD	$143,77 \pm 107,84$	$116,63 \pm 47,77$	0,23

TARTIŞMA

Sublinik hipotiroidi tanımsal olarak yüksek serum TSH konsantrasyonları ve normal serum serbest T3 ve serbest T4 konsantrasyonları ile karakterize genellikle asemptomatik bir durumdur. Hastaların çoğunda pozitif tiroid otoantikörleri ile karakterize kronik otoimmün tiroidit saptanmaktadır. Sublinik hipotiroidide tedavi endikasyonu halen tartışmalı olup, manifest hipotiroidiye gidişi engellemek ve eğer varsa hastanın semptomlarını baskılamak için tiroid hormon replasman tedavisi verilmesi gerektiği görüşü genellikle benimsenmektedir.

Hipotiroidizmin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri sublinik hipotiroidili hastalarda da görülmektedir. Yakın tarihli bir kesitsel popülasyon çalışması olan Rotterdam çalışmasında sublinik hipotiroidizmin yaşlı bayanlarda aortik aterosklerozis ve miyokard infarktüsü için güçlü bir belirleyici olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada otoantikör pozitifliği ile beraber sublinik hipotiroidizm bulunması halinde aterosklerozis ve MI riskinin arttığı, sublinik hipotiroidi olmadan tek başına otoantikör pozitifliğinin riski arttırmadığı bildirilmiştir (28).

Sublinik hipotiroidili hastalarda diastolik fonksiyon bozukluğu ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. Bir çalışmada sublinik hipotiroidili hastalarda artmış olarak saptanan PEP:LVET oranında serum TSH konsantrasyonunun T4 replasman tedavisiyle normalize olmasından sonra anlamlı derecede azalma saptanmıştır (15). Biondi ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada izovolumetrik relaksasyon zamanında ötiroid kontrollere göre anlamlı derecede uzama ve mitral akımın Doppler incelemesinde azalmış E/A oranı saptanmıştır. Altı aylık L-Tiroksin tedavisiyle ötiroidi sağlandıktan sonra hastalar tekrar değerlendirildiğinde IVRT' nin anlamlı derecede kısaldığı ve E/A oranının arttığı

görülmüştür. Aynı çalışmada L-Tiroksin replasman tedavisiyle sistemik vasküler rezistansın azaldığı belirtilmiştir (24).

Doku Doppler ekokardiyografi ile mitral annulus velositelerinin ölçümü göreceli olarak yeni bir tekniktir ve sistolik ve diastolik fonksiyonun daha iyi değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Vitale ve arkadaşlarının yakın tarihli çalışmasında subklinik hipotiroidili hastalarda rejyonel miyokardiyal fonksiyon bozukluğu doku Doppler ekokardiyografi ile araştırılmıştır ve bu çalışma literatürde bu konuda yayınlanmış ilk çalışmadır (59). Bu çalışmanın doku Doppler analizinde miyokardiyal prekontraksiyon zamanı (PCTm) ve miyokardiyal relaksasyon zamanında (RTm) uzama ve PCTm/miyokardiyal kontraksiyon zamanı oranında artış saptanmıştır. PCTm ve RTm değerlerinin serum serbest T4 konsantrasyonu ile ters orantılı, PCTm/miyokardiyal kontraksiyon zamanı oranı ve RTm' nin ise serum TSH konsantrasyonu ile doğru orantılı olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada sonuç olarak doku Doppler ekokardiyografinin subklinik hipotiroidideki diastolik disfonksiyonu saptamak için duyarlı ve güvenilir bir yöntem olduğu vurgulanmıştır.

Çalışmamızda hasta grubunu oluştururken diastolik fonksiyon bozukluğuna yol açabilecek diabetes mellitus, obezite, hipertansiyon, koroner arter hastalığı gibi patolojiler dışlama kriteri olarak belirlenmiştir. Ayrıca yaşla fizyolojik olarak ventrikül kompliansı azaldığı için altmış yaşın üzerindeki hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Ötiroid kontrol grubu oluşturulurken de aynı kriterlere uyulmuştur. Böylelikle subklinik hipotiroidi dışında diastolik fonksiyon bozukluğu yapabilecek faktörler ekarte edilerek mümkün olduğunca homojen bir hasta ve kontrol grubu oluşturulmuştur. Hasta ve kontrol gruplarının bazal karakteristikleri incelendiğinde yaş, BMI, bel/kalça oranı, açlık ve tokluk kan şekeri açısından iki grup arasında fark bulunmamıştır.

Bizim çalışmamızda sol ventrikül EF'u ile belirlenen sistolik fonksiyon açısından subklinik hipotiroidi ve ötiroid kontrol grupları arasında fark saptanmamıştır. Ventrikül sistol ve diastol sonu çapları her iki grupta benzerdir.

Ortalama sol ventrikül posterior duvar kalınlığı hasta grubunda ortalama $1,0 \pm 0,13$ cm , kontrol grubunda ise ortalama $0,92 \pm 0,13$ cm bulunmuştur ($p=0,04$). İnterventriküler septum kalınlığı ise hasta grubunda ortalama $0,97 \pm 0,12$ kontrol grubunda ise ortalama $0,88 \pm 0,10$ olarak bulunmuştur ($p=0,01$). Ilımlı sol ventrikül hipertrofisinin kardiovasküler hipotiroidizmin bir bulgusu olarak görülebileceği bilinmektedir. Bizim çalışmamızda subklinik hipotiroidili hastalarda duvar kalınlıklarında hafif derecede ancak istatistiki açıdan anlamlı derecede artış saptanmıştır. L- tiroksin tedavisiyle ötiroidi sağlandıktan bir ay sonra yapılan ekokardiografide posterior duvar kalınlığında hafif derecede ancak istatistiki açıdan anlamlı bir azalma izlenmiştir. Bu bulgular kardiovasküler hipotiroidizmin bir komponenti olan sol ventrikül hipertrofisinin subklinik hipotiroidili hastalarda da görülebileceğini düşündürmüştür. Tiroid hormon replasman tedavisiyle sol ventrikül hipertrofisinin gerilediği görülmüştür. Sol ventrikül hipertrofisi gelecekteki advers kardiyak olayların güçlü bir prediktörüdür. Tiroid hormon replasman tedavisiyle sol ventrikül hipertrofisinin geriletilmesi sayesinde bu hastalarda gelecekteki kardiyak advers olay riskinin azaltılabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda pulsed-wave Doppler ile ölçülen mitral akım E ve A velositeleri , E/A oranı ve E dalga velositesi deselerasyon zamanları arasında hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. İzovolümetrik kontraksiyon zamanı (ICT) ile izovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRT) toplamının aortik ejeksiyon zamanına bölünmesi ile hesaplanan ve sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonunu birlikte değerlendiren miyokard performans indeksi (MPI) ise hasta grubunda ortalama $0,27 \pm 0,08$

, kontrol grubunda ise ortalama $0,22 \pm 0,06$ olarak bulunmuştur. ($p=0,03$) Miyokard performans indeksi sol ventrikülün gerek sistolik gerek diastolik fonksiyonunu birarada değerlendiren ve global ventrikül performansı hakkında bilgi veren bir parametredir. MPI için 0,40 altı değerler normal kabul edilmekte ve daha düşük değerler daha iyi bir ventrikül performansını yansıtmaktadır. Çalışmamızda MPI' nın subklinik hipotiroidili hasta grubunda ötiroid kontrol grubuna göre daha yüksek bulunması bu hastalarda global ventrikül performansının bozulmaya başladığını düşündürmüştür.

MPI'nde tedavi öncesi ve sonrası değerlerde anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızdaki takip süresinin göreceli olarak kısa olması bu durumu açıklayabilir. Diastolik disfonksiyonun tam olarak düzelmesi için daha uzun bir süreç gerekli olabilir. Miyokard performans indeksinde tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı fark saptanmamasının bir diğer nedeni, bu indeksin pulsed wave Doppler ile ölçülen konvansiyonel diastolik ve sistolik indeksleri temel alması olabilir. MPI bu nedenle subklinik hipotiroidili hastalarda ötiroidi sağlanması ile diastolik fonksiyonda meydana gelen küçük ölçekteki düzelmeyi saptamak için yeterince duyarlı bir yöntem olmayabilir. Bizim çalışmamızda yukarıda belirtildiği gibi pulsed wave Doppler ile değerlendirilen konvansiyonel diastolik indekslerde subklinik hipotiroidi ve ötiroid kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Subklinik hipotiroidi grubunda tedavi öncesi pulsed wave Doppler ile değerlendirilen konvansiyonel diastolik indekslerde tedavi ile ötiroidi sağlandıktan sonra istatistiki açıdan anlamlı bir değişiklik olmamıştır.

Buna karşın, çalışmamızın doku Doppler ekokardiyografi ile ilgili bölümünde rejyonel diastolik fonksiyonu gösteren mitral annuler E' velositeleri septal ve anterior lokalizasyonlarda subklinik hipotiroidili hasta grubunda ötiroid kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Vitale ve arkadaşlarının bulguları (59) ile paralel olarak

bizim çalışmamızda da doku Doppler ekokardiyografi ile rejyonel diastolik disfonksiyon saptanmıştır. Doku Doppler ekokardiyografide ölçülen anterior E' velositelerinde tedavi ile ötiroidi sağlandıktan sonra küçük ama istatistiki açıdan anlamlı bir artış saptanmıştır. Bu bulgu subklinik hipotiroidili hastalarda görülen diastolik disfonksiyonun tiroid hormon replasman tedavisi ile ötiroidi sağlandıktan sonra düzelebileceğini düşündürmüştür. Pulsed wave Doppler ile bakılan diastolik indekslerin bu düzeydeki diastolik disfonksiyonu ve tedaviye verdiği yanıtı saptamakta yeterince duyarlı olmadığı düşünülmüştür.

Vitale ve arkadaşlarının daha önce sözü edilen çalışması ve bizim çalışmamızda elde edilen bulguların ışığında, doku Doppler ekokardiyografi ile doku düzeyinde rejyonel diastolik fonksiyon değerlendirildiğinde subklinik hipotiroidili hastalardaki diastolik fonksiyon bozukluğunun daha net ortaya konabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda Vitale ve arkadaşlarının çalışmasında elde edilen bulgulara (59) ek olarak doku Doppler ekokardiyografide saptanan rejyonel diastolik disfonksiyonun tedavi ile ötiroidi sağlandıktan sonra düzeldiği de gösterilmiştir. Bu bulgulara dayanarak doku Doppler ekokardiyografinin subklinik hipotiroidide kardiyak tutulumu göstermekle kalmayıp, kardiyak tutulumun tiroid hormon replasman tedavisine verdiği yanıtı da değerlendirebilen duyarlı bir yöntem olduğunu düşünmekteyiz.

Subklinik hipotiroidili hastalarda ötiroid bireylere göre daha yüksek serum kolesterol düzeyleri bildirilmiştir (41). Kırk yaşın üzerindeki 1018 bayan hastanın incelendiği bir başka çalışmada hafif serum TSH yüksekliği ile serum kolesterol düzeyleri arasında ilişki bildirilmiştir (43). Genellikle subklinik hipotiroidili hastalardaki LDL kolesterol konsantrasyonları ötiroid kontrollere göre yüksek, serum HDL kolesterol konsantrasyonları ise ötiroid kontrollere göre daha düşük bulunmaktadır (44).

Caraccio ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 49 subklinik hipotiroidili hastanın lipoprotein düzeyleri 33 ötiroid kontrolle karşılaştırılmıştır. Subklinik hipotiroidili hastalarda bazal TSH değerleriyle korele olarak total kolesterol, LDL ve apoB düzeylerinin ötiroid kontrollere göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Hastalar T4 replasman tedavisi ve plasebo kollarına randomize edilerek ötiroidi sağlandıktan altı ay sonra tekrar değerlendirilmişlerdir. T4 replasman tedavisiyle total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinde anlamlı bir azalma meydana gelirken, Lp(a) düzeylerinde değişiklik saptanmamıştır. Plasebo kolundaki hastalarda lipid profilinde anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir (8).

Tanis ve arkadaşlarının yayınlamış olduğu bir meta-analizde yüksek total kolesterol düzeylerine sahip bireylerde subklinik hipotiroidiye 2-3 kat daha sık rastlandığı bildirilmiştir. Subklinik hipotiroidili hastalarda plazma total kolesterol düzeyi hafifçe artmıştır ve tiroid hormon replasman tedavisiyle TSH düzeylerinin normale getirilmesiyle başlangıç düzeyinden bağımsız olarak total kolesterol düzeyleri azalmıştır. Ancak hastaların çoğunluğunda buna rağmen total kolesterol düzeylerinin hedeflenen değerler üzerinde kalabileceği, diyet ve kolesterol sentez inhibitörleriyle ileri bir tedavi gerekebileceği bildirilmiştir (42).

Bizim çalışmamızda ise hasta grubunda total kolesterol değerleri (ortalama $193,77 \pm 39,38$ mg/dL), kontrol grubuna göre (ortalama $174,65 \pm 37,49$ mg/dL) daha yüksek olmakla beraber bu fark istatistiki açıdan anlamlı bulunmadı. Aynı şekilde ortalama LDL-kolesterol ve ortalama trigliserid düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmakla beraber bu farklar da istatistiki açıdan anlamlı düzeye ulaşmadı.

Çalışmamızda subklinik hipotiroidili hasta grubunun serum kolesterol değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek görülmekle beraber aradaki fark istatistiki açıdan anlamlı değildir. Hasta grubundaki ortalama serum kolesterol düzeyi ($193,77 \pm 39,38$ mg/dL) NCEP/ATP-III (National Cholesterol Education Panel/Adult Treatment Programme) kılavuzunda belirtilen hedef değer olan 200 mg/dL' nin altında bulunmuştur.

Tiroid hormon replasman tedavisiyle ötiroidi sağlandıktan bir ay sonra hastaların lipid profili tekrar çalışılmıştır. Total kolesterol düzeyi hasta grubunda tedavi öncesi ortalama $193,77 \pm 39,38$ mg/dL iken tedavi sonrasında ortalama $184,86 \pm 36,29$ 'a düşmüştür, ancak fark istatistiki olarak anlamlı olarak saptanmamıştır ($p=0,06$). Bununla beraber çalışmamızın bir kısıtlılığı takip süresinin nispeten kısa olmasıdır. Daha uzun dönem takiplerin yapılabilmesi halinde serum kolesterol düzeyinde izlemiş olduğumuz düşüşün daha belirgin olması beklenebilir.

Sonuç olarak çalışmada elde ettiğimiz bulgulara göre subklinik hipotiroidili hastalarda hafif derecede miyokardial hipertrofi ve doku Doppler ekokardiografi ile rejyonel diastolik disfonksiyon mevcuttur. Tiroid hormon replasman tedavisiyle ötiroidi sağlandıktan sonra duvar kalınlığında azalma ve diastolik disfonksiyonda düzelme olduğu görülmüştür.

Çalışmamız subklinik hipotiridili hastalarda kardiovasküler tutulumun olduğunu, bu durumun doku Doppler ekokardiografiyle saptanabileceğini ve tiroid hormon replasman tedavisiyle gerileyebileceğini göstermiştir. Serum lipidleri subklinik hipotiroidili hastalarda daha yüksek saptanmakla beraber istatistiki olarak anlamlı saptanmamıştır; tedavi ile ötiroidi sağlandığında lipid düzeylerinde istatistiki anlamlılık düzeyine ulaşmayan bir

düşüş izlenmiştir. İzlem süresinin uzatılması halinde bu düşüşün daha belirgin hale gelebileceği beklenebilir.

Subklinik hipotiroidide diastolik disfonksiyon ve lipid parametrelerinde yükseklik olması koroner arter hastalığı açısından riski arttırmaktadır. Genelde TSH 10 mIU/mL ve üstü iken subklinik hipotiroidili hastalarda tedavi önerilmektedir. Daha geniş kapsamlı bir çalışmayla TSH'nın 4,2 – 10 mIU/mL değerleri arasındayken tiroid hormon replasman tedavisi gerekliliğinin doğrulanabileceği düşünülmektedir.

ÖZET

Subklinik hipotiroidi normal serum serbest T3 ve serbest T4 ve artmış TSH düzeyleriyle karakterize genellikle aseptomatik bir durumdur. Etyolojide kronik otoimmün tiroidit ve Graves Hastalığı' na bağlı ablasyon tedavisi en sık karşılaşılan sebeptir. Subklinik hipotiroidide tedavi endikasyonu tartışmalı olup, manifest hipotiroidiye gidişi engellemek ve eğer varsa semptomları baskılamak için tedavi verilmesi gerektiği görüşü benimsenmektedir.

Hipotiroidide artmış sistemik vasküler rezistans, hipertansiyon, miyokardial hipertrofi görülmektedir, kalp debisi azalmaktadır. Subklinik hipotiroidide de kardiovasküler tutulum bulguları izlenmektedir. Subklinik hipotiroidili hastalarda yapılan ekokardiografik çalışmalarda PEP' de uzama, artmış PEP/LVET oranı, uzamış IVRT ve DT, azalmış E/A oranı gibi diastolik disfonksiyona işaret eden bulgular saptanmıştır. Yakın tarihli bir çalışmada doku Doppler ekokardiografiyle rejyonel miyokardial disfonksiyon gösterilmiştir.

Subklinik hipotiroidili hastalarda total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid düzeyleri ötiroid bireylere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Serum HDL konsantrasyonları ise subklinik hipotiroidide daha düşük olmaktadır. Tiroid hormon replasman tedavisiyle total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerinde azalma, HDL kolesterolde artış olabildiği bildirilmiştir.

Çalışmamıza diastolik fonksiyon bozukluğu yapabilecek diabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı gibi bir patolojisi olmayan 60 yaş altında 22 subklinik hipotiroidili(TSH değerleri 4,2-10 mIU/lt arasında olan) hasta ve 20 sağlıklı ötiroid kontrol alınmıştır. Hasta ve kontrol gruplarının bazal karakteristikleri açısından

anlamli fark saptanmamıştır. Her iki grubun bazal lipid profilleri çalışılmış ve ekokardiografik incelemeleri yapılmıştır. Subklinik hipotiroidili hastalarda T4 replasman tedavisiyle ötiroidi sağlandıktan bir ay sonra lipid profilleri ve ekokardiografileri tekrarlanmıştır.

Subklinik hipotiroidili hastalarda bazal değeriendirmede duvar kalınlıklarında hafif derecede ama istatistiki olarak anlamli bir artış saptanmış ve tedaviyle ötiroidi sağlandıktan sonra duvar kalınlığının kontrol grubuyla karşılaştırılabilir düzeylere indiği görülmüştür. Bu bulgu subklinik hipotiroidide görülen miyokardial hipertrofinin tedaviyle ötiroidi sağlanması halinde gerileyebileceğini düşündürmüştür.

Sistolik ve diastolik zaman intervalleri kullanılarak hesaplanan MPI' nin kontrol grubunda hasta grubundan daha iyi bulunması subklinik hipotiroidili hastalarda ventrikül performansının global olarak azaldığını düşündürmüştür. Tedavi öncesi ve sonrası MPI değeriinde anlamli fark saptanmamıştır.

Pulsed-wave Doppler ile bakılan konvansiyonel diastolik indeksler arasında iki grup arasında anlamli fark bulunmamıştır. Hasta grubunda bu indekslerde tedavi öncesi ve tedavi sonrası anlamli bir fark izlenmemiştir.

Doku Doppler ekokardiografi incelemesinde mitral annulus erken diastolik(E') velositelerinde hasta grubunda kontrol grubuna oranla anlamli derecede azalma görülmüştür. Rejyonel miyokardial diastolik disfonksiyona işaret eden bu bulguda tedavi sonrası hafif derecede ancak istatistiki açıdan anlamli düzelme izlenmiştir. Bu bulgu subklinik hipotiroidili hastalardaki diastolik disfonksiyonun daha minor düzeyde olduğunu ve doku Doppler ekokardiografi gibi daha duyarlı yöntemlerle ortaya konabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda serum total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid düzeyleri subklinik hipotiroidili hastalarda yüksek olmakla beraber aradaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. Ötiroidi sağlandıktan bir ay sonra bakılan lipid profilinde total kolesterol düzeyinde azalma olmakla beraber fark istatistiki olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır.

Sonuç olarak çalışmada elde ettiğimiz bulgulara göre subklinik hipotiroidili hastalarda hafif derecede miyokardial hipertrofi ve doku Doppler ekokardiografi ile rejyonel diastolik disfonksiyon mevcuttur. Tiroid hormon replasman tedavisiyle ötiroidi sağlandıktan sonra duvar kalınlığında azalma ve diastolik disfonksiyonda düzelme olduğu görülmüştür.

Çalışmamız subklinik hipotiroidili hastalarda kardiovasküler tutulumun olduğunu, bu durumun doku Doppler ekokardiografiyle saptanabileceğini ve tiroid hormon replasman tedavisiyle gerileyebileceğini göstermiştir. Serum lipidleri subklinik hipotiroidili hastalarda daha yüksek saptanmakla beraber istatistiki olarak anlamlı saptanmamıştır; tedavi ile ötiroidi sağlandığında lipid düzeylerinde istatistiki anlamlılık düzeyine ulaşmayan bir düşüş izlenmiştir. İzlem süresinin uzatılması halinde bu düşüşün daha belirgin hale gelebileceği beklenebilir.

KAYNAKLAR

- 1.Bemben DA, Ormston BJ,Smith PA. Thyroid disease in the elderly. Part 2. Predictability of subclinical hypothyroidism. J Fam Pract 1994; 38: 583
- 2.Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R. The spectrum of thyroid disease in a community:the Whickham survey. Clin Endocrinol 1977; 7: 481
- 3.Bagchi N, Brown TR, Parish RF. Thyroid dysfunction in adults over age 55 years. A study in an urban U.S. community. Arch Intern Med 1990; 150: 785
- 4.Canaris GJ, Manovitz NR, Mayor G.The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med 2000; 160: 526-534
- 5.Sawin CT, Chopra D,Azizi F. The aging thyroid. Increased prevalence of serum thyrotropin levels in the elderly. JAMA 1979; 242: 247
- 6.Gray RS, Borse DQ, Seth J. Prevalance of subclinical thyroid failure in insulin dependent diabetes. J Clin Endocrinol Metab 1980; 50: 1034
- 7.Hamburger JI, Meier DA, Szpunar WE. Factitious elevation of thyrotropin in euthyroid patients. N Engl J Med 1985; 313: 267
- 8.Caraccio N, Ferrannini E,Monzani F. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism:Response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study.J Clin Endocrinol Metabol 2002; 87(4): 1533-1538
- 9.Tunbridge WMG, Harsoulis P, Goolden AWG. Thyroid function in patients treated with radioactive iodine for thyrotoxicosis.BMJ 1974; 3: 89
10. Toft AD, Irvine WJ, Hunter WM. Plasma TSH and serum T4 levels in long-term follow-up patients treated with I- 131 for thyrotoxicosis. BMJ 1974; 3: 152
- 11.Evered D, Young ET, Tunbridge WMG. Thyroid function after subtotal thyroidectomy for hyperthyroidism. BMJ 1975; 1: 25

- 12.Sawin CT, Geller A, Hershman JM. The aging thyroid. The use of thyroid hormone in older persons. JAMA 1989; 261: 2653
- 13.Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system: from teory to practice.J Clin Endocrinol Metab 1994; 78: 1026
- 14.Dillman WH. Biochemical basis of thyroid hormone action in the heart. Am J Med 1990; 88: 626
- 15.Ridgway EC, Cooper DS, Walker H. Peripheral responses to thyroid hormone before and after L-thyroxine therapy in patients with subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1981; 53: 1238-1242
- 16.Cooper DS, Halpern R, Wood LC. L-Thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double blind, placebo controlled trial. Ann Intern Med 1984; 101: 18-24
- 17.Nyström E, Caidahl K, Fager F. A double blind cross-over 12 month study of L-Thyroxine treatment of women with subclinical hypothyroidism. Clin Endocrinol 1988; 29: 63-74
- 18.Forfar JC, Wathen CG, Todd WTA.Left ventricular performance in subclinical hypothyroidism. Q J Med 1985; 57: 857-865
- 19.Bell GM, Todd WTA, Forfar JC. End-organ responses to thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. Clin Endocrinol1985; 22: 83-89
- 20.Arem R, Rockey R, Kiefe C. Cardiac systolic and diastolik function at rest and exercise in subclinical hypothyroidism:Effect of thyroid hormone therapy.Thyroid 1996; 6: 397-402
- 21.Kahalyn GJ. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. Thyroid 2000; 10: 665-679

22. Mc Dermott MM, Feinglass J, Sy J. Hospitalized congestive heart failure patients with preserved versus abnormal left ventricular systolic function: Clinical characteristics and drug therapy. *Am J Med* 1995; 99: 629-635
23. Klein I, Ojamaa K. The cardiovascular system in hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD (eds) *Werner and Ingbar's The Thyroid: A fundamental and Clinical Text*, 8th ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2000: pp 777-782
24. Biondi B, Fazio S, Palmieri E. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2064-2067
25. Monzani F, Di Bello V, Caraccio N. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: A double blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1110-1115
26. Brenta G, Mutti LA, Schnitman M. Diastolic function in subclinical hypothyroidism before and after treatment with thyroid hormones (abstract). *Endocr J* 2000; 47 (SUPPL): 221
27. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001; 344: 501-509
28. Hak AE, Pols HAP, Visser TJ. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor of atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: The Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 270-278
29. Ness GC, Dugan RE, Lakshman MR. Stimulation of hepatic β -hydroxy-methylglutaryl Coenzyme A reductase activity in hypophysectomized rats by L-triiodothyronine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973; 70: 3839-3842
30. Benvenga S, Gregg R, Robbins J. Binding of thyroxine hormone to human plasma lipoprotein. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 6-16, 1988

31. Benavenga S, Robbins J. Enhancement of thyroxine entry into low density lipoprotein (LDL) receptor-competent fibroblasts by LDL: An additional mode of entry of thyroxine into cells. *Endocrinology* 1990; 126: 933-941
32. Statels B, van Tol A, Chan L. Alterations in thyroid status modulate apolipoprotein, hepatic triglyceride lipase and low density lipoprotein receptor in rats. *Endocrinology* 1990; 127: 1144-1152
33. Scottoloni AG, Bhagavan NV, Oshiro TH. Serum high density lipoprotein cholesterol concentrations in hyper- and hypothyroidism. *Clin Chem* 1980; 26: 584-587
34. Tan KCB, Shiu SWM, Kung AWC. Plasma cholesteryl ester transfer protein (CETP) activity in hyper- and hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 149-153
35. Lagrost L. Regulation of cholesteryl ester transfer protein (CETP) activity: Review of in vitro and in vivo studies. *Biochem Biophys Acta* 1994; 1215: 209-236
36. Hajjar KA, Gavisch D, Breslow JL. Lipoprotein (a) modulation of endothelial surface fibrinolysis and its potential use in atherosclerosis. *Nature* 1989; 339: 303-305
37. Barnathan ES. Has lipoprotein 'little' (a) shrunk? *JAMA* 1993; 270: 2224-2225
38. Klausen IC, Nielsen FE, Hegedus L. Treatment of hypothyroidism reduces low-density lipoproteins but not lipoprotein(a). *Metabolism* 1992; 41: 911-914
39. De Bruin TW, Van Barlingen H, Van Linde Sibenius Trip M. Lipoprotein(a) and apolipoprotein B plasma concentrations in hypothyroid, euthyroid and hyperthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 121-126
40. Alvarez JJ, Lasuncion MA, Olmos JM. Interindividual variation in the partition of lipoprotein(a) into lipoprotein subfractions. *Clin Biochem* 1993; 26: 399-408

- 41.Yıldırımkaya M, Özata M, Yılmaz K. Lipoprotein(a) concentration in subclinical hypothyroidism before and after Levo-Thyroxine therapy. *Endocrine Journal* 1996; 43(6): 731-736
- 42.Bea C, Rudi G. J. Westerndrop, Augustinus H. M. Smelt. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies. *Clinical Endocrinology* 1996; 44: 643-649
- 43.Pallas D, Koutras DA, Adamopoulos P. Increased mean serum thyrotropin in apparently euthyroid hypercholesterolemic patients: Does it mean occult hypothyroidism? *J Endocrinol Invest* 1991; 14: 743-476
- 44.Althaus BU, Staub JJ, Ryff-de Leche A.LDL/HDL changes in subclinical hypothyroidism: Possible risk factors of coronary heart disease. *Clin Endocrinol* 1988; 28: 157-163
- 45.Staub JJ, Althaus BU, Engler H. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism:Effect on thyropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. *Am J Med* 1992; 92: 631-642
- 46.Caron P, Calazel J, Parra HJ.Decreased HDL cholesterol in subclinical hypothyroidism:the effect of l-thyroxine therapy. *Clin Endocrinol* 1990; 33: 519-523
- 47.Bindels AJGH, Westerndorp RGJ, Froelich M.The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: A need for case-finding. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 217-220
- 48.Müller B, Zulewski H, Huber F. Impaired action of thyroid hormone associated with smoking in women with subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 1995; 15: 964-969
- 49.Vierhapper H, Nardi A, Grösser P.Low density lipoprotein cholesterol in subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2000;10: 981-984

50.Harrison DG, Armstrong ML, Freeman PC. Restoration of endothelium-dependent relaxation by dietary treatment of atherosclerosis. *J Clin Invest* 1987; 80:1808-1811

51.Reddy KG, Nair RN, Sheehan HM. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factor for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:833-843

52.Kubbes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: an endogenous modulator of leucocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 4651-4656

53.Lekakis J, Papamichael C, Alevizaki M. Flow mediated, endothelium dependent vasodilatation is impaired in subject with hypothyroidism, borderline hypothyroidism and high normal serum thyrotropin(TSH) values. *Thyroid* 1997; 7:411-414

54.Britten MB, Zeiher AM, Schachinger V. Clinical importance of coronary endothelial vasodilator dysfunction and therapeutic options. *J Intern Med* 1999; 245: 315-327

55.Mark D Danase, Paul W Ladenson, Curtis L. Meinert. Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: A quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2993-3001

56.Meier C, Staub JJ, Roth CB. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: A double blind, placebo controlled trial (Basel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4860-4866

57. Tei C, Ling LH, Hodge DO. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance : a simple and reproducible measure of cardiac function - a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995; 26: 357-366

58. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function . *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9: 838-847

59. Vitale G, Galderisi M, Lupoli GA. Left ventricular myocardial impairment in subclinical hypothyroidism assessed by a new ultrasound tool: Pulsed Tissue Doppler.

J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 4350-4355

60. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings. Am J Cardiol 1986; 57: 450-458