



**T.C.
UŞAK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OPERE DİFERANSİYE TİROİD KANSERLİ HASTALARDA TİROTROPİN
SUPRESYON TEDAVİSİNİN KARDİYAK FONKSİYONLAR ÜZERİNE
ETKİLERİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Semih ÇELİK**

UŞAK / 2023



**T.C.
UŞAK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OPERE DİFERANSİYE TİROİD KANSERLİ HASTALARDA TİROTROPİN
SUPRESYON TEDAVİSİNİN KARDİYAK FONKSİYONLAR ÜZERİNE
ETKİLERİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Semih ÇELİK**

**Tez Danışmanı
Doc. Dr. Ziynet ALPHAN ÜÇ**

UŞAK / 2023

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca desteğini, tecrübesini ve sabrını benden esirgemeyen değerli hocalarım Doc. Dr. Ziyne ALPHAN ÜÇ, Doc Dr. Özkan CANDAN, Dr. Öğr. Üyesi Okan ER ve diğer bölüm hocalarıma,

Çalışma hayatımı güzelleştiren mesai arkadaşlarıma,

Her daim yanımda hissettiğim aileme,

En içten teşekkürlerimle...

Dr. Semih ÇELİK

UŞAK 2023

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada opere Diferansiye Tiroid Kanseri (DTK)'li hastalarda Tiroid Stimulan Hormon (TSH) supresyon tedavisinin kalp hızı varyabilitesi (heart rate variability; HRV) ve QT dispersiyonundaki (Qtd) değişimi; ritm bozuklukları ve diyastolik fonksiyonlar üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Uşak Eğitim Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'nde, 30 Haziran 2021 - 31 Aralık 2022 tarihleri arasında yapılan bu kesitsel çalışmaya total tiroidektomize DTK'li, en az bir yıldır levotiroksin (L-T4) supresyon tedavisi alan 125 hasta dahil edilmiştir. Olgular revize edilmiş Amerikan Tiroid Derneği (ATA) kılavuzu risk gruplarına göre, TSH düzeyi (i) <0,1 mIU/L olanlar, (ii) 0,1-0,5 mIU/L arasında ve (iii) 0,5-2 mIU/L arasındaki olguları kapsayacak şekilde üç gruba ayrılmıştır. İlk iki grup TSH supresyon grubu, son grup ise TSH replasman (kontrol) grubu olarak tanımlanmıştır. Hastalar standart 12 derivasyonlu elektrokardiyogram (EKG), 24 saatlik ritm holter, standart ve doku dopler ekokardiyografi ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Tiroid Stimulan Hormon (TSH) değeri 0,5-2 mIU/L olan 43 (%34), 0,1-0,5 mIU/L olan 55 (%44) ve 0,1mIU/L'in altında olan 27 (%22) hasta bulunmaktadır. Olguların %90,4'ü kadındır ve yaş ortalaması 42±6 yıldır. Diğer demografik verilerde gruplar arası farklılık bulunmamaktadır (yaş, boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi (VKİ)). 24 saat ritm holter analizlerinde atriyal fibrilasyon, atriyal prematür kontraksiyon, ventriküler prematür kontraksiyon ve kalp hızı varyabilitesi (HRV) sıklığı açısından; supresyon ve replasman grupları arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Ekokardiyografik değerlendirmede TSH değerleri 0,1 mIU/L'in altında olan hastaların sol ventrikül diyastol sonu çapı (EDD) TSH değerleri 0,5-2 mIU/L aralığında olan replasman grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (45,35±3,54 ve 42,74±6,08; p=0,016). Erken diyastolik dolum mitral kapak velositesi (E) değeri, TSH değerleri 0,1-0,5 mIU/L arasında olan hastalarda TSH değeri 0,5-2 mIU/L aralığında olan replasman grubundan anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (0,7(0,6-0,8) ve 0,84(0,7-0,98); p=0,010).

Supresyon gruplarında QTd ve QTc dispersiyonu (QTcd) süreleri replasman grubuna göre anlamlı olarak daha uzun saptanmıştır. Multivariate regresyon analizlerde TSH'nin QTd ($\beta = -0,299$; $p=0,002$) ve QTcd ($\beta = -0,300$; $p=0,002$) değerlerini diğer değişkenlerden bağımsız olarak etkilediği tespit edilmiştir. TSH değeri azaldıkça QTd ve/veya QTcd süresi uzamaktadır.

Sonuç: Diferansiye Tiroid Kanserli hastalarda TSH supresyon tedavisinin QTd, QTcd ve diyastolik fonksiyonlar üzerine etkileri olabilir. Klinik pratikte DTK'li hastalarda QTd ve QTcd'nin değerlendirilmesi, kardiyovasküler riskin saptanması ve TSH supresyon yoğunluğunun ayarlanması için klinisyenlere önemli ipuçları sağlayabilir. Bununla birlikte uzun vadede bu hastalarda anlamlı bir aritmi riski artışı olmadığı gösterilmiştir. TSH baskılama tedavisinin ATA kılavuzunda tanımlanan risk sınıflandırmasına göre yapılması ve devam eden risk değerlendirmelerine göre revize edilmesi önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Diferansiye tiroid kanseri, Tirotropin supresyon tedavisi, kardiyak fonksiyonlar, Heart rate variability, QT dispersiyonu.

ABSTRACT

Aim: In this study, it was aimed to evaluate the effect thyrotropin suppression therapy on cardiac functions (heart rate variability (HRV), QT dispersion, rhythm disorders and diastolic function) in differentiated thyroid cancer (DTC) patients who received total thyroidectomy.

Methods: This cross-sectional study was carried out in Endocrinology and Metabolism Diseases Out-Patient Department of Uşak Training and Research Hospital between 30 June 2021 and 31 December 2022. The study included 125 patients with DTC who underwent total thyroidectomy and received L-T4 suppression therapy for at least one year. The patients were divided into three groups according to the revised American Thyroid Association Management Guidelines for thyroid nodules and DTC, those with thyroid stimulating hormone (TSH) levels <0.1 mIU/L (i), between 0.1-0.5 mIU/L (ii), and between 0.5-2 mIU/L (iii). The first two groups were defined as the TSH suppression group, and the last group as the TSH replacement (control) group.

Results: There were 43 (34%) patients with a TSH value of 0.5-2 mIU/L, 55 (44%) with 0.1-0.5 mIU/L, and 27 (22%) patients with a TSH value below 0.1mIU/L. 90.4% of the cases were women and the mean age was 42 ± 6 years. There is no difference between groups in other demographic data (age, height, body weight, body mass index (BMI)). No significant difference was observed between the suppression and replacement groups in terms of the frequency of atrial fibrillation, atrial premature contraction (APC), ventricular premature contraction (VPC) and HRV in the analyzes performed with 24-hour rhythm holter. In echocardiographic evaluation, left ventricular end-diastolic diameter (LV EDD) values of patients with TSH below 0.1 mIU/L were found to be significantly higher than in the replacement group with TSH in the range of 0.5-2 mIU/L ($45.35\pm3, 54$ and 42.74 ± 6.08 ; $p=0.016$). Early diastolic filling mitral valve velocity (E) value was found to be significantly lower in patients with TSH values between 0.1-0.5 mIU/L than in patients with TSH values between 0.5-2 mIU/L ($0.7(0, 6-0.8)$ and $0.84(0.7-0.98)$; $p=0.010$).

QT dispersion (QTd) and QTc dispersion (QTcd) times were found to be significantly longer in the suppression groups compared to the replacement group. In multivariate regression analyzes, it was determined that TSH affected QTd ($\beta = -0.299$; $p = 0.002$) and QTcd ($\beta = -0.300$; $p = 0.002$) values independently from other variables. As the TSH value decreases, the QT and/or QTc dispersion time increases.

Conclusion: TSH suppression therapy may have effects on QTd and/or QTcd and diastolic functions in patients with DTC. In clinical practice, the evaluation of QTd and QTcd in patients with DTC may provide clinicians with important clues for determining cardiovascular risk and adjusting TSH suppression intensity. However, it has been shown that there is no significant increase in arrhythmia risk in these patients in the long term. It is important that TSH suppression treatment is carried out according to the risk stratification defined by the ATA guideline and that it is revised according to the ongoing risk reassessments.

Keywords: Differentiated thyroid cancer, Thyrotropine suppression therapy, cardiac functions, Heart rate variability, QT dispersion

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET	II
İÇİNDEKİLER.....	VI
TABLolar.....	VIII
ŞEKİLLER	IX
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	X
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER	3
1. DİFERANSİYE TİROİD KANSERİ.....	3
2. DİFERANSİYE TİROİD KANSERİNİN SINIFLANDIRMASI.....	3
2.1 HİSTOLOJİK SINIFLANDIRMA	3
2.2 PROGNOTİK SINIFLANDIRMALAR	5
3. DİFERANSİYE TİROİD KANSERLİ HASTALAR İÇİN GÜNCEL UYGULAMALAR.....	8
3.1 DÜŞÜK RİSKLİ DİFERANSİYE TİROİD KANSERİ OLAN HASTALARDA UYGULAMALAR	8
3.1.1 Takip Araçları.....	8
3.1.2 Cerrahi.....	9
3.1.3 Radyoaktif iyot tedavisi.....	10
3.1.4 Takip	10
3.2 ORTA RİSKLİ DİFERANSİYE TİROİD KANSERİ OLAN HASTALARDA UYGULAMALAR	11
3.2.1 Tedavi.....	11
3.2.2 Takip	12
3.3 YÜKSEK RİSKLİ DİFERANSİYE TİROİD KANSERİ OLAN HASTALARDA UYGULAMALAR	13
3.3.1 Tedavi.....	13
3.3.2 Takip	13
4. DİFERANSİYE TİROİD KANSERİNDE TİROTROPİN SUPRESYON TEDAVİSİ	14
4.1 TSH SUPRESYON TEDAVİSİNİN GEREKÇELERİ	14
4.2 MEVCUT UYGULAMALAR	15
4.3 TSH SUPRESYONUNUN POTANSİYEL YAN ETKİLERİ	15
5. KALP YETMEZLİĞİ	16

5.1	EKOKARDIYOGRAFI	17
5.1.1	Mitral Akım Hızları	17
5.1.2	Mitral Anülüs Velositeleri	17
5.1.3	Normal Diyastolik Doluş	18
5.1.4	Diyastolik Disfonksiyon Evreleri	19
6.	KALP HIZI VARYABİLİTESİ.....	20
7.	QT DİSPERSİYONU	21
8.	TSH SUPRESYONUNUN KARDİYAK SONUÇLARI.....	22
	GEREÇ VE YÖNTEM	25
	ARAŞTIRMANIN TİPİ, YERİ VE ZAMANI.....	25
	VERİLERİN TOPLANMASI VE VERİ TOPLAMA ARACI	25
	QT Aralığı Ve QT Dispersiyonu (Dağılımı) Ölçümü	26
	Ekokardiografi Analizleri	26
	Heart Rate Variability (kalp hızı değişkenliği): HRV ölçümleri	27
	ETİK KURUL VE KURUM İZİNLERİ	27
	VERİ ANALİZİ	28
	BULGULAR	28
	TARTIŞMA	37
	SONUÇLAR.....	44
	KAYNAKLAR.....	45

TABLÖLAR

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2022 Tiroid Neoplazmları Sınıflaması	5
Tablo2. Tiroid Kanseriine Bağlı Mortalite Riski Ve AJCC-TNM Sınıflandırmaları ..	6
Tablo 3. Önerilen Modifikasyonlarla Birlikte ATA 2015 Risk Sınıflandırması	7
Tablo 4. Diyastolik Disfonksiyonun Sınıflaması.....	20
Tablo 5. Sosyo-Demografik Özellikler	28
Tablo 6. Klinik Özellikler.....	30
Tablo 7. TSH Supresyon Derecesine Göre Sosyo-Demografik Özellikler	31
Tablo8. Diferansiye Tiroid Kanseri Hastalarda TSH Supresyon Derecesine Göre Ekokardiyografik Parametreler	32
Tablo9. Diferansiye Tiroid Kanseri Hastalarda TSH Supresyon Derecesine Göre Ritm Holter Sonuçları.....	33
Tablo 10. Diferansiye Tiroid Kanseri Hastalarda TSH Supresyon Derecesine Göre HRV (Kalp Hızı Varyabilitesi) Sonuçları.....	35
Tablo11. Qt Dispersiyon ve Qtc Dispersiyonu İçin Multivariate Linner Regresyon Analizi.....	36

ŞEKİLLER

Şekil1. Uzun Dönem Tiroid Hormon Tedavisinde TSH Hedefleri	12
Şekil 2. Diyastolik Disfonksiyonun Doppler İndekslerinin Ölçümü	18
Şekil 3. TSH Aralıkları	29



KISALTMALAR ve SİMGELER

A	: Geç doluş velositesi
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AF	: Atrial Fibrilasyon
AJCC	: Amerikan Kanser Ortak Komitesi
APC	: Atrial Prematür Kontraksiyon
ATA	: Amerikan Tiroid Derneği
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DEF-KY	: Azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DTK	: Diferansiye Tiroid Kanseri
E	: Erken diyastolik dolum mitral kapak velositesi
E'	: Erken diyastolik velosite
EDD	: Sol ventrikül diyastol sonu çapı
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
İEFVPTK	: İnvazif enkapsüle folliküler varyant papiller tiroid kanseri
EKG	: Elektrokardiyografi
ESD	: Sol ventrikül sistol sonu çapı
ETE	: Ekstratiroidal yayılım
FDG	: Florodeoksiglukoz
FNH	: Foliküler Nodüler Hastalık
FTK	: Foliküler Tiroid Kanseri
HRV	: Kalp Hızı Varyabilitesi
IVST	: İnterventriküler septum kalınlığı

KEF-KY	: Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği
L-T4	: Levotiroksin
LAD	: Sol atriyum apı
LVM	: Sol ventrikül kitlesi
LVMI	: Sol ventrikül kitle indeksi
LVPWT	: Sol ventrikül arka duvar kalınlığı
MR	: Manyetik Rezonans
NIFTP	: Papiller Benzeri Nükleer Özelliklere Sahip Non-Invaziv Foliküler Tiroid Neoplazmi
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PTK	: Papiller Tiroid Kanseri
RAI	: Radyoaktif İyot
RMSSD	: Root Mean Square of the Successive Differences
SDANN	: Standard deviation of all R-R intervals in successive five-minute epochs
SDNN	: NN aralıklarının standart sapması
SDNNidx	: The average of the standard deviations of N-N intervals for each five min in ms
Tg	: Tiroglobulin
TSH	: Tiroid Stimülan Hormon
TVT	: I-131 tüm vücut tarama
QTcd	: Düzeltilmiş QT dispersiyonu
QTd	: QT dispersiyonu
USG	: Ultrasonografi
VPC	: Ventriküler Prematür Kontraksiyon

GİRİŞ ve AMAÇ

Diferansiye tiroid kanserleri (DTK), tiroid bezinin kanserleri arasında en sık görülenidir. DTK insidansı son yıllarda hızla artmıştır. Amerikan Tiroid Derneği (American Thyroid Association; ATA) yönergelerine göre DTK risk gruplarına ayrılmıştır. Düşük riskli gruplar, değerlendirmede metastatik hastalık göstergesi olmayan, histolojik olarak agresif olmayan (agresif olanlar; tall cell, insular, kolumnar hücreli, diffüz sklerozan tip...) ve ilk cerrahide lokal veya vasküler invazyonu olmayan hastaları içerir. Yüksek riskli gruplar, kalıcı veya tekrarlayan metastatik hastalığı olan, tümörleri tamamen çıkarılmamış, ilk ameliyatta makroskopik lokal invazyon gösteren veya serum Tiroglobulin (Tg) düzeyi önemli ölçüde yükselen hastaları içerir. Orta risk kategorisi ise önceki iki risk grubuna uymayan mikroskobik lokal invazyon veya cerrahide bulunan vasküler invazyon, servikal lenf nodu metastazları veya agresif histolojiye sahip vakaları içerir (1).

DTK'nin primer tedavisi cerrahidir. Mazzaferri ve ark.'nin dönüm noktası niteliğindeki çalışmasından sonra, DTK öncelikle total tiroidektomi, ardından radyoaktif iyot (RAI) tedavisi ve tiroid stimülan hormon (TSH) supresyonu ile tedavi edilmeye başlanmıştır (2). Hipotiroidizmi önlemek ve potansiyel TSH uyarımı ile tümör büyümesinin önüne geçmek için levotiroksin (L-T4) ile TSH supresyon tedavisi yapılmaktadır. Tirotropin (TSH) supresyon tedavisinin süresi ve baskılanan TSH düzeyi kardiyak fonksiyonları olumsuz etkileyebilmektedir. Uzun süreli TSH supresyon tedavisi sırasında, ekzojen hafif tirotoksikoz veya subklinik hipertiroidizm gelişebilir ve bu durumun kalp metabolizması üzerinde olumsuz etkileri gözlenebilir (3).

Tiroid hormonlarının miyokart üzerinde direkt inotrop etkisi bulunmaktadır. Aşırı hipertiroidi durumunda vücutta dolaşım ihtiyacının artması ve termogenezin kontrolünün sağlanması için çeşitli adaptif mekanizmalar oluşmaktadır. Periferik vasküler direncin azalması, kalp hızının ve atım hacminin artması; sempatik aktivite artarken, vagal tonusun azalması, nabız basıncının genişlemesi bu mekanizmalara örnek olarak gösterilebilir. Kronik olarak yüksek dozda tiroid hormon maruziyeti kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını etkileyebilmektedir. Aşırı tiroid hormonunun kalp yükünü ve miyokardiyal oksijen tüketimini artırabileceği; ayrıca vücut metabolizmasını

etkileyebileceği iyi bilinmektedir. Tiroid kanserli hastalarda TSH supresyonunun uzun vadede kardiyak fonksiyonlar üzerindeki etkilerini konu alan çalışmalar kısıtlı sayıdadır ve çalışmaların sonuçları çelişkilidir (4,5). Hong ve ark.'nin yaptığı bir çalışmada ekokardiyografi ile sol ventrikül fonksiyonları ve diyastolik disfonksiyon, kalp hızı, aritmi durumu değerlendirilmiş ve kontrol grubu ile DTK'li hastalar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışmaya katılan hasta sayısı ise oldukça düşüktür (6). Wang ve ark.'nin çalışmasında ise TSH supresyonunun kardiyak etkileri miyokard perfüzyonu ve sistolik-diyastolik fonksiyon değerlendirilmesi ile yapılmış ve TSH supresyon süresi uzun olanlarda kardiyak fonksiyonların olumsuz etkilendiği görülmüştür (7).

Kalp hızı varyabilitesi (heart rate variability; HRV) sempatik ve parasempatik sinir sistemlerinin işlev ve dengesinin bir göstergesidir. Aritmiye bağlı ani kardiyak ölüm de dahil çeşitli komplikasyonlar açısından önemli bir belirleyici olarak kabul edilmektedir. Azalmış HRV ve artmış QT dispersiyonu (QTd; en uzun ve en kısa QT aralıkları arasındaki fark), artmış sempatik aktivite ile karakterize olan sempatovagal dengesizlikle yakından ilişkilidir. Bununla birlikte, sempatovagal dengesizlik veya ventriküler repolarizasyondaki değişiklikler ile TSH baskılayıcı tedavi arasındaki ilişki DTK'li hastalarda açıklığa kavuşmamıştır (8).

Mevcut klinik veriler, iyi bir yaşam kalitesi sağlamak, yaşam beklentisini artırmak ve yapısal nüksleri önlemek amacıyla uygulanan kanser tedavisinin temel hedeflerine ulaşmak için DTK'li hastaların yönetimine rehberlik etmektedir. Bu amaçla özellikle tedavi seçimi ve tedaviye bağlı oluşabilecek istenmeyen durumların incelenmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada tiroidektomize DTK'li hastalarda tirotropin supresyon tedavisinin kardiyak fonksiyonlar üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

1. DİFERANSİYE TİROİD KANSERİ

Tiroid bezinin kanserlerleri arasında en sık saptanan Diferansiye Tiroid Kanseri (DTK)'nin görülme sıklığı artmaktadır. Genel olarak kanser tanılı olgularda olduğu gibi, DTK'li hastalarda da başlangıç tedavisinin amacı, yaşam kalitesini artırmak ve hastalığın rekürrensini önlemektir (1).

2. DİFERANSİYE TİROİD KANSERİNİN SINIFLANDIRMASI

DTK'nin tanısı ve yönetimi, histolojik sınıflandırmaya ve tümör dokusuna özgü genetik anomalilere dayanmaktadır. Ölüm ve rekürrens riskini saptamak içinse prognostik sınıflandırmalar kullanılmaktadır (1).

2.1 Histolojik Sınıflandırma

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2022 yılında yayınladığı sınıflamada endokrin ve nöroendokrin tümörler için yeni öneriler getirmiştir. Patolojik özelliklere ve moleküler profile dayalı olarak tiroid tümörlerinin terminolojisi, derecelendirilmesi ve prognozunda da değişiklikler yapılmıştır (Tablo 1). Moleküler profillerin yanı sıra altta yatan tümör biyolojisi ve/veya histogenez ile uyumlu olması için bazı tümörlerin isimleri değiştirilmiştir. Foliküler hücre kaynaklı tümörler, tiroid neoplazmlarının çoğunluğunu oluşturur. Bu tümörler; benign, düşük riskli ve malign tümörler olarak üçe ayrılmıştır (9).

Benign tümörler; Tiroid foliküler nodüler hastalığı (FNH), foliküler adenom, papiller yapıya sahip foliküler adenom ve tiroidin onkositik adenomunu kapsamaktadır. Multinodüler guatrda sıklıkla görülen multifokal hiperplastik/neoplastik lezyonları tanımlamak için FNH teriminin kullanımı önerilmiştir. FNH'de foliküler nodüller, nodüler hiperlazinin karakteristik histolojik bulgularına sahiptir ve neoplastik değildir. Bunlar genellikle hiperplastik ve nonklonal lezyonlar olarak kabul edilir. Bazı lezyonlar ise moleküler olarak klonaldır (yani neoplastik) ancak morfolojik olarak adenoma benzerler (9).

Foliküler hücre kaynaklı **düşük riskli neoplazmlar;** papiller benzeri nükleer özellikler gösteren non-invaziv foliküler tiroid neoplazmı (NIFTP)'nı, malignite

potansiyeli belirsiz tiroid tümörlerini ve hiyalinizasyon gösteren trabeküler tümörleri kapsamaktadır. Bu neoplazmlar belirsiz davranışlı olarak kabul edilir. Foliküler hücre kaynaklı **malign tümörler** moleküler profillerine ve agresifliklerine göre gruplandırılmıştır. Yeni DSÖ sınıflaması ile papiller tiroid kanserinde “varyant” terimi yerine “alt tip” teriminin kullanılması önerilmektedir. Birçok morfolojik alt tipleri olan papiller tiroid karsinoma (PTK)’ları BRAF-tipi malignitelerdir. Diğer taraftan invaziv enkapsüle foliküler variant PTK (İEFVPTK) ve foliküler tiroid karsinomu RAS-tipi malignitelerdir. İEFVPTK ayrı antite olarak kabul edilmiştir ve artık PTK’nin alt tipi değildir. İEFVPTK damar invazyonu ve hematojen yolla uzak metastaz yapabilir. PTK’de agresif histolojik alt tipler; tall cell, kolumnar cell ve hobnail olgularını kapsar. Papiller mikrokarsinomaların da kendi içinde alt tip sınıflamalarının yapılması önemlidir. Bu yüzden de mikrokarsinoma, PTK’nin alt tipi olarak kabul edilmemeli, zira agresif alt tipler de mikrokarsinoma olarak görülebilir (9).

Kriboform-morular tiroid karsinomu artık PTK’nin bir alt tipi olarak sınıflanmamaktadır. Hurthle hücre terimi tarihsel olarak yanlış isimlendirme olarak kabul edilmektedir. Yeni sınıflama ile “Hurthle hücre” yerine “onkositik hücre” ifadesi kullanılmalıdır. Bu değişikliğin sonucu olarak, hurthle hücreli adenom ve hurthle hücreli karsinom sırasıyla onkositik adenom ve onkositik karsinom olarak isimlendirilmiştir. Onkositik karsinoma; PTK’nin karakteristik nükleus özellikleri ve yüksek evreli (dereceli) karsinom özellikleri (nekroz ve her 2 mm² başına ≥ 5 mitoz) olmayan, onkositik foliküler hücre kaynaklı neoplazmlarla uyumlu bazı özelliklere sahip, ayrı bir grup olarak tanımlanmıştır. Diferansiye yüksek evreli (dereceli) tiroid karsinomu ve az diferansiye tiroid karsinomu, foliküler kaynaklı yüksek evreli (dereceli) karsinomlar kapsamında yer almaktadır. Her iki tip, artmış mitotik aktivite ve tümör nekrozuyla karakterizedir; ancak anaplastik histolojileri yoktur ve klinik olarak benzer davranış gösterirler. Yeni alt tip olan diferansiye yüksek evre tiroid karsinomu her 2 mm² için ≥ 5 mitoz bulunmasını ve/veya tümör nekrozunu gerektirir. Az diferansiye papiller tiroid karsinomunun tanısal kriterleri ise değişmemiştir. Anaplastik tiroid karsinomu, diferansiyasyonu en az olan tiptir. Tiroidin squamoz hücreli karsinomu da anaplastik karsinomun bir alt tipi olarak ele alınır. Squamoz hücreli karsinomda daha sıklıkla BRAFV600E mutasyonu oranı ve PAX8 immunopozitifliği vardır (9).

Tablo 1. DSÖ 2022 Tiroid Neoplazmları Sınıflaması

Foliküler Hücre Kaynaklı Neoplazmlar	3. Malign Tümörler
1. Benign Tümörler a. Tiroidin Foliküler Nodüler Hastalığı (FNH) b. Foliküler Adenom c. Papiller Yapı Gösteren Foliküler Adenom d. Tiroidin Onkositik Adenomu	a. Foliküler Tiroid Karsinomu b. Papiller Karsinom, İnvaziv Enkapstüle Foliküler Varyant c. Papiller Tiroid Karsinomu d. Onkositik Karsinom e. Foliküler Yüksek Evre (Dereceli) Karsinomlar - Diferansiye Yüksek Evre (Dereceli) Tiroid Karsinomu - Az Diferansiye Tiroid Karsinomu f. Anaplastik Karsinom
2. Düşük Riskli Neoplazmlar a. Papiller Benzeri Nükleus Özellikleri Gösteren Non-İnvaziv Foliküler Tiroid Neoplazmı (NIFTP) b. Malignite Potansiyeli Belirsiz Tiroid Tümörleri c. Hiyalinizasyon Gösteren Trabeküler Tümör	

2.2 Prognostik Sınıflandırmalar

DTK'nin prognostik sınıflandırmaları için iki risk noktası kullanılır. Bunlar, TNM sınıflandırmasına göre, tahmin edilen kansere bağlı ölüm riski ve Amerikan Tiroid Derneği (ATA) risk derecelendirmesine göre tahmin edilen yapısal rekürrens riskidir (1).

TNM sınıflandırmasının sekizinci baskısı 2017 yılında yayınlanmıştır (10). Yedinci baskı ile karşılaştırıldığında, hastaların üçte biri daha düşük evrede yer almıştır. Hastaların çoğunda (>%90) evre I veya II DTK bulunmaktadır. Bu hastalarda kansere bağlı ölüm riski <%2'dir ve ölüm riski yalnızca evre III veya IV DTK'si olan sınırlı sayıdaki hastalarda daha yüksektir (Tablo 1) (1).

Tablo 2. Tiroid Kanserine Bağlı Mortalite Riski Ve AJCC-TNM Sınıflandırmaları

Hastalık aşaması	Tümör boyutu	Lenf nodu tutulumu	Metastaz	10 yılda tiroid kanserine bağlı mortalite riski (%)
<i>Sekizinci baskı; 55 yaş altı hastalar</i>				
I	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M0	<2
II	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	~5
<i>Sekizinci baskı; ≥55 yaşındaki hastalar</i>				
I	T1 veya T2	N0 veya Nx	M0	<2
II	T1 veya T2	N1	M0	~5
	T3a veya T3b	Herhangi bir N	M0	~5
III	T4a	Herhangi bir N	M0	5–20
IVa	T4b	Herhangi bir N	M0	>50
IVb	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	>80

AJCC, Amerikan Kanser Ortak Komitesi; T1, tiroidle sınırlı ≤2 cm tümör; T2, >2 cm ve tiroidle sınırlı ≤4 cm tümör; T3 (yedinci baskı, 2002), tiroidle sınırlı >4 cm tümör veya peritiroidal yumuşak dokuya mikroskopik ekstriroidal yayılımı olan herhangi bir boyutta tümör; T3a (sekizinci baskı, 2017), tiroidle sınırlı >4 cm tümör veya peritiroidal yumuşak dokuya mikroskopik ekstriroidal yayılım; T3b (sekizinci baskı), sadece peritiroidal kasları tutan büyük tiroid dışı uzantılı tümör; T4a, subkutan yumuşak dokuları, larenks, trakea, özofagus veya lenf düğümü metastazı olan/olmayan tekrarlayan laringeal siniri tutan ekstriroidal uzantılı tümör; T4b, prevertebral fasyaya yayılan veya karotid arteri veya mediastinal damarları etkileyen büyük tiroid dışı uzantılı tümör; N0, lenf nodu metastazlarının yokluğu; Nx, lenf nodu durumu bilinmiyor; N1a, santral bölgenin lenf nodu metastazları; N1b, lateral bölgelerin lenf nodu metastazları; M0, uzak metastaz yokluğu; M1, uzak metastaz varlığı.

2015 yılında revize edilen ATA klavuzu, aynı sınıflandırmaya yeni veriler eklemiş; lenf nodu metastazının sayısı ve boyutu, vasküler invazyon, spesifik histolojiler ve moleküler profil ile ilişkili risk tahminlerinin yeniden düzenlenmesinde kullanılabilen ek risk faktörleri gibi değişkenler ekleyerek, modifiye etmiştir. Modifiye edilmiş 2009

ATA risk sınıflandırma sistemini kullanarak, hastalar düşük, orta veya yüksek riskli olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo 2) (10).

Tablo 3. Önerilen Modifikasyonlarla Birlikte ATA 2015 Risk Sınıflandırması

Risk Sınıfı	Tanım
Düşük riskli	Lokal veya uzak metastaz yok
	Tüm makroskopik tümör rezeke edilmiş
	Lokorejyonel dokulara veya yapılara tümör invazyonu yok
	Agresif histopatolojik alt tipte olmaması (tall cell, hobnail varyant, kolumnar hücreli gibi)
	Eğer I-131 tedavisi verildiyse, tedavi sonrası ilk I-131 tüm vücut tarama (TVT) da tiroid yatağı dışında RAI tutan metastatik odak olmaması
	Vasküler invazyon olmaması
	Klinik N0 veya ? 5 patolojik N1 mikrometastaz (en büyük çapı <0.2 cm)*
	İntratiroidal eFVPTK*
	Kapsüler invazyonu olan ve <4 Kapsüler invazyon odağı olan intratiroidal iyi differansiye FTK*
	İntratiroidal, tek veya çok odaklı papiller mikrokarsinom, eğer biliniyorsa BRAFV600E mutasyonlu olanlar dahil*
Orta riskli	Tümörün peritiroidal yumuşak dokuya mikroskopik invazyonunun olması
	RAI tedavi sonrası ilk TVT’de boyunda tiroid yatağı dışında RAI tutan metastatik odak olması
	Agresif histopatolojik alt tiplerde olması (tall cell, hobnail varyant, kolumnar hücreli gibi)
	Vasküler invazyonu olan PTK
	Klinik N1 veya >5 patolojik N1 ancak tutulan tüm lenf nodlarının en büyük çapı <3 cm*
	Çok odaklı papiller mikrokarsinom ancak ekstratiroidal uzanım var, ve eğer biliniyorsa BRAFV600E mutasyonu varlığı*
Yüksek riskli	Peritiroidal yumuşak dokulara makroskopik tümör invazyonu (gross ETE)
	İnkomplet tümör rezeksiyonu
	Uzak metastaz (M1)
	Uzak metastaz düşündürülen postoperatif serum Tg yüksekliği
	En büyük çapı ? 3 cm olan patolojik lenf nodu metastazı (N1)*
	Yaygın vasküler invazyonu olan (>4 adet) folliküler tiroid kanseri*

*2009 başlangıç risk sınıflandırma sisteminde mevcut değil, önerilen modifikasyonlar PTK; papiller tiroid kanseri, RAI; radyoaktif iyot, eFVPTK; enkapsüle folliküler variant papiller tiroid kanseri, FTK; folliküler tiroid kanseri, ETE; ekstratiroidal yayılım, ATA: Amerikan Tiroid Derneği

TNM ve ATA prognostik sınıflandırmaları, ilk cerrahi sırasında mevcut olan ve ilk tedavinin kapsamını yönlendirebilen parametrelere dayalıdır. Rekürrens riski, “devam eden risk yeniden değerlendirme (ongoing risk reassessment)” sistemi kullanılarak takip

sırasında her klinik değerlendirmede tekrar hesaplanır. Bu sistemde hastalar dört gruba ayrılır (1,11):

Mükemmel yanıt,
Biyokimyasal yetersiz yanıt,
İndetermine yanıt,
Yapısal yetersiz yanıt.

Devam eden risk değerlendirme sistemi, total tiroidektomiden sonra ¹³¹I almayan hastalar için de kullanılır (11).

3. DİFERANSİYE TİROİD KANSERLİ HASTALAR İÇİN GÜNCEL UYGULAMALAR

Şu anda, düşük riskli DTK'li hastalar, tiroid kanserli hastaların çoğunluğunu kapsamaktadır ve yıllar içindeki eğilim düşük riskli DTK'li bu hastalarda başlangıç tedavisi ve takip kapsamının azalması yönünde olmuştur. Yüksek riskli tümöre sahip hastalar halen daha kapsamlı bir şekilde tedavi edilmekte ve takip edilmektedir. Mevcut başlangıç tedavisi ve takip, rekürrens riskine göre belirlenmektedir (1).

3.1 Düşük Riskli Diferansiye Tiroid Kanseri Olan Hastalarda Uygulamalar

Düşük riskli DTK'li hastalar, tanımı gereği düşük bir rekürrens riskine ve daha da düşük bir “kansere bağlı ölüm riski”ne sahiptir. Bu hastalarda hastalık progresyonu genellikle yavaştır ve nükslerin çoğu tedavi edilebilir. Bu nedenle, şu anda bu hastaların çoğunda iyileşme sağlayan başlangıç tedavisi sırasında, herhangi bir morbidite gelişiminden kaçınılmalıdır.

3.1.1 Takip Araçları

3.1.1.1 Tiroglobulin (Tg) Serum Konsantrasyonları

Tiroglobulin (Tg), hem rezidüel normal hem de neoplastik tiroid dokusu tarafından seruma salgılanır ve TSH stimülasyonunu takiben düzeyi artar (12-16). İlk tanı testlerinin fonksiyonel sensitivitesi 1 ng/ml civarındayken, daha hassas modern tahlillerle

bu değer 0,1 ng/ml'ye yükselmiştir (17,18). DTK'li hastalarda rezidüel tiroid dokusunun radyoiyot ablasyonu, serum Tg ölçümlerinin sensitivitesini ve spesifitesini artırır.

Serum Tg antikorları DTK'li hastaların %10-30'unda saptanır. Tg antikor titresinin zaman içindeki değişiminin izlenmesi, alternatif bir tümör belirteci olarak kullanılabilir (18,19).

3.1.1.2 Ultrasonografi (USG)

Tiroid ve lenf nodu alanlarının USG'si, DTK'nin boyutunun ameliyat öncesi değerlendirilmesine izin vermektedir. Ayrıca takip sırasında nüksü saptamak (serum Tg düzeyi ile birlikte), herhangi bir lenf nodu anormalliğini sınıflandırmak ve ince iğne aspirasyon biyopsisine rehberlik etmek için ultrasonografi kullanılabilir (20-22).

3.1.1.3 Bilgisayarlı Tomografi (BT) - Manyetik Rezonans (MR):

Kontrastlı BT ve MR, ileri evre DTK'nin boyutunu değerlendirmek için yararlıdır. Akcięer metastazları BT ile daha iyi görüntülenirken, MR kemik görüntüleme için yararlıdır (1).

3.1.1.4 Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)–BT:

Florodeoksiglukoz (FDG) kullanılan PET-BT, agresif kanserli hastalarda tanısal bilgi sağlayabilir (23,24). Bir tümör tarafından yüksek FDG alımı, radyoiyot tedavisine düşük yanıtın göstergesidir (25,26). Ek olarak, ¹²⁴I kullanılan PET-BT, radyoiyot alımı olan neoplastik odakları görüntülemek için hassas bir yöntemdir ve radyoiyodin tedavisi için tümör dozimetrisine izin verir (27,28).

3.1.2 Cerrahi

Cerrahi birinci basamak tedavidir ve kapsamına preoperatif boyun ultrasonografisi ile karar verilir. Cerrahi, total tiroidektomi veya lobektomi; lenf nodu metastazı olanlarda ise terapötik boyun lenf nodu diseksiyonunu içerebilir. Yüksek morbidite riski taşıdığından, düşük riskli DTK cerrahisinde santral boyun kompartmanının profilaktik diseksiyonu endike değildir. Ameliyat öncesi boyun USG'de saptanmayan mikroskobik lenf nodu metastazları oldukça sıktır fakat bu sonuçların sağkalım açısından önemi net olarak bilinmemektedir (29,30).

Lobektominin morbiditesi tiroidektomiden daha düşüktür (31). Retrospektif çalışmalar, lobektominin tiroid kanserine bağlı ölüm riskini total tiroidektomiye göre önemli ölçüde arttırmadığını, çoğu hastada tedavi edilebilen nüks riskini ise çok az arttırdığını göstermiştir (32). Preoperatif boyun USG'sinde tek taraflı tiroid kanseri olan ve postoperatif ¹³¹I uygulamasının endike olmadığı durumlarda lobektomi yapılabilir (29).

3.1.3 Radyoaktif iyot tedavisi

Retrospektif çalışmalar düşük riskli DTK'li hastalarda, ¹³¹I'in postoperatif uygulanmasının mortalite açısından fayda sağlamadığını ve nüks açısından çelişkili sonuçlar gösterdiğini bildirmektedir (33-35). Hastaların yaklaşık %2,5'inde cerrahiden sonra yapısal hastalığın devam ettiği, bu hastaların sıklıkla ileri cerrahi veya ¹³¹I tedavisiyle iyileşebildiği ve bu hastalarda ölüm riskinin <%1 olduğu bildirilmiştir (36). Tek başına total tiroidektomi uygulaması sonrasında takip güvenilir bir şekilde serum Tg düzeylerinin belirlenmesine dayandırılabilir. Bu nedenle, düşük riskli DTK'si olan hastalarda postoperatif ¹³¹I uygulaması endikasyonu, ameliyat sırasında elde edilen prognostik göstergelere, ameliyatın etkinliğine, ameliyat sonrası serum Tg düzeyine ve ameliyat sonrası boyun ultrasonografisine dayanır. Karar alınırken hasta tericihi de göz önünde bulundurulmalıdır. Ek olarak, kısmi tiroidektomiye göre deneyimli bir cerrah tarafından gerçekleştirilen total tiroidektomiden sonra radyoaktif iyot uygulama endikasyonu daha sınırlıdır. Endike olduğu durumlarda ise uygulanan miktar daha düşüktür (1).

3.1.4 Takip

Total tiroidektomiden sonra uygulanan L-T4 tedavisi serum TSH konsantrasyonlarını normal aralıkta tutar. L-T4 ile yüksek dozda ve uzun süreli tedavi gereksizdir. Bu durum kardiyak komplikasyonlara ve osteoporoza neden olabilir (37,38). Hastalar ameliyattan 6-12 ay sonra serum Tg, Tg antikoru ve TSH düzeylerinin ölçülmesi ve boyun ultrasonografisi ile takip edilir. 2015 ATA kılavuzunda öneri düzeyi düşük olmakla birlikte, düşük risk grubundaki hastalarda, TSH düzeyinin; Tg negatif hastalarda 0,5-2,0 mIU/L; Tg saptanabilir düzeyde olanlarda ise 0,1-0,5 mIU/L arasında takibi önerilmektedir. Erken evre tümörlerde lobektomi ön plana çıkmaktadır. Lobektomi

uygulanan vakalarda postoperatif TSH 0,5-2,0 mIU/L ise LT-4 replasmanı önerilmemektedir (1).

Düşük riskli DTK'li hastaların %90'ından fazlasında mükemmel düzeyde yanıt elde edilir. Yapısal nüks riski son derece düşüktür. Ayrıca, az sayıda görülen bu nükslerin çoğu, takibin ilk yıllarında meydana gelmektedir (39). Yetersiz biyokimyasal yanıtı olan ve erken dönem takipler sırasında şüpheli bulguları olan hastaların yaklaşık %80'inde bulgular, ek bir tedavi olmaksızın ortadan kalkmaktadır. Bu durum, serum Tg düzeylerinde zaman içinde azalma ile doğrulanabilir (40,41).

Total tiroidektomi yapılan ve postoperatif ¹³¹I uygulanmayan hastalar L-T4 tedavisi ile takip edilmektedir. Hastaların %85'inden fazlasında ameliyattan sonra düşük serum Tg seviyeleri tespit edilebilir (Tg antikoru yokluğunda <1 ng/ml) veya zaman içinde tespit edilemeyecek düzeye gelebilir. Aksine takip esnasında serum Tg konsantrasyonunda gözlenen artış, boyun USG'sinden başlanarak çeşitli görüntüleme prosedürlerine ihtiyaç olduğunu gösterir (36).

3.2 Orta Riskli Diferansiye Tiroid Kanseri Olan Hastalarda Uygulamalar

Bu hasta grubunda, persistan hastalık ve rekürrens riski, düşük riskli DTK'si olanlara göre daha yüksektir. Ancak tiroid kanserine bağlı ölüm riski hala düşüktür. Bu grup heterojen kliniğe sahip bir olgu grubunu içermektedir. Seçilecek ilk tedavi protokolü sıklıkla vaka özelinde tanımlanır (1).

3.2.1 Tedavi

Cerrahi, total tiroidektomi ve bilinen lenf nodu metastazı durumunda terapötik lenf nodu diseksiyonunu içerir. Profilaktik lenf nodu diseksiyonunun tedavide yeri net olarak gösterilmese de çeşitli çalışmalarda önerilmiştir (42,43).

Orta riskli DTK'si olan ve postoperatif serum Tg düzeyleri tespit edilemeyen hastaların nüks riskinin düşük olduğu kabul edilebilir (44). ¹³¹I uygulamasının amacı tiroid kalıntısının ablasyonu ise, uygulanan doz düşük tutulabilir; ancak tedavinin amacı adjuvan tedavi veya kalıcı hastalığın tedavisi ise daha yüksek bir doz gerekebilir (45).

3.2.2 Takip

Orta riskli DTK'si olan hastaların takibi, “devam eden risk yeniden değerlendirmesi” ile yönetilir. Bu hastaların yaklaşık üçte ikisinde mükemmel düzeyde tedavi yanıtı elde edilir. Yanıt düzeyi iyi olan olgular düşük riskli DTK'li hastalarla uyumlu olarak takip edilirler; aynı şekilde sonuçları da düşük riskli DTK'li olgulara benzerdir. Hastaların %15-20'sinde biyokimyasal yetersiz ve indetermine yanıt gözlenir. Birçoğunda ek bir tedavi olmaksızın mükemmel bir yanıt elde edilir. Orta riskli DTK'li hastaların %5-20'sinde yapısal yetersiz yanıt gözlenir. Bununla birlikte özellikle genç hastalar olmak üzere, ileri tedavilerle pek çoğu mükemmel düzeyde tedavi yanıtı gösterir (46). Tedaviden, ilk yanıtı değerlendirmeye kadar geçen sürede orta risk grubuna TSH değeri 0.1-0,5 mIU/L aralığında olacak şekilde supresyon tedavisi önerilmektedir. Orta risk grubundaki biyokimyasal yetersiz yanıt saptanan hasta grubunda ideal supresyon seviyesi yeterli veri olmaması nedeniyle net olarak değildir. Belirsiz yanıtı olgularda ise 0,1-0,5 mIU/L aralığında 5-10 yıl takip önerilmektedir.

ATA 2015 kılavuzu; her bir risk grubunda LT-4 ile supresyon gerekliliğinin, süresinin ve TSH hedeflerinin, ilk tedaviye yanıtın değerlendirilmesi aşamasında belirlenmesini; hedef belirlenirken komorbiditelerin göz önünde bulundurulmasını ve TSH hedeflerinin duruma göre kişiselleştirilmesini önermektedir (1).

Şekil1. Uzun Dönem Tiroid Hormon Tedavisinde TSH Hedefleri

TSH supresyonuna bağlı artan riskler	Mükemmel yanıt	Belirsiz yanıt	Biyokimyasal tam olmayan yanıt	Yapısal tam olmayan yanıt
Bilinen risk yok				
Menapoz				
Taşikardi				
Osteopeni				
> 60 yaş				
Osteoporoz				
Atrial Fibrilasyon				

Supresyon yok. TSH Hedefi 0.5-2mU/L

Hafif supresyon. TSH Hedefi 0.1-0.5mU/L

İlmlı veya tam supresyon. TSH Hedefi <0.1mU/L

3.3 Yüksek Riskli Diferansiye Tiroid Kanseri Olan Hastalarda Uygulamalar

Yüksek riskli DTK'li hastalar, DTK'li hastala popülasyonunun %5-10'unu oluşturmaktadır. Bu hastalar, düşük riskli ve orta riskli DTK'li hastalarla karşılaştırıldığında daha az sıklıkla tam olarak iyileşir; persistan/tekrarlayan hastalık riski ve mortalite riskleri daha yüksektir. Başlangıç tedavisi tüm tümör odaklarını yok etmeyi amaçlamalıdır (29). Bununla birlikte, muhtemelen gelişen tanı yöntemleriyle ve erken tanıda daha etkili tedavi modaliteleri nedeniyle tanı sırasında daha az sıklıkta ilerlemiş hastalık tespit edilmekte ve gün geçtikte mortalite sıklığı azalmaktadır (47).

3.3.1 Tedavi

Cerrahi tedavi, bilinen lenf nodu metastazı olan hastalarda terapötik lenf nodu diseksiyonu ile total tiroidektomiden oluşur. Bazı araştırmacılar tarafından profilaktik santral boyun diseksiyonu yapılması önerilmektedir. Çünkü bu yaklaşım ile tutulum olan lenf nodlarının tam rezeksiyonu sağlanabilir ve nüks riski azaltılabilir (42,43).

Bu hastalarda ¹³¹I uygulamasının amacı, normal tiroid kalıntılarının ablasyonu ve kalıcı neoplastik odakların eradikasyonudur. Yüksek riskli DTK'si olan bu hastalarda, retrospektif çalışmalar ¹³¹I uygulamasından sonra hastalıksız ve genel sağkalımda iyileşme olduğunu göstermiştir (48-50).

Onkositik karsinom, az diferansiye tiroid kanseri, yaygın invaziv foliküler karsinom veya agresif PTK varyantı (örneğin, *BRAF*^{V600E} mutasyonu olan tümörler) olan hastalarda, tümör dokusunda ¹³¹I alımı olmaz ve düşük serum Tg seviyesi saptanabilir. Yani tümör dokusu fonksiyonel olmayabilir, Bu hastalarda, persistan hastalık şüphesi olduğunda ilk olarak FDG PET-BT taraması yapılabilir (23).

Eksternal radyoterapi, istenmeyen etkileri en aza indirmek için modern teknikleri kullanarak yüksek seviyede radyasyon sağlar. Bu teknik sadece cerrahi olarak çıkarılamayan yaygın hastalığı olan hastalarda uygulanmaktadır (51).

3.3.2 Takip

L-T4 tedavisi, TSH'nin serum konsantrasyonunu düşük bir düzeye indirmektedir. Yüksek riskli DTK'li hastaların üçte birinde, 6-12 aylık takipte tedaviye mükemmel

düzeyde yanıt görülebilir. Sonraki dönemde nüks riski %15 civarındadır veya daha da düşüktür (52). L-T4 tedavisi altında serum Tg seviyeleri saptanabilir düzeyde olan ve başka hastalık göstergesi olmayan hastaların, özellikle serum Tg seviyesi zamanla arttığı durumlarda, görüntüleme yöntemleriyle detaylı olarak incelenmesi gereklidir. Yüksek riskli DTK'li hastaların %15-50'sinin ilk takip anında persistan yapısal hastalığı vardır ve daha ileri tedavilere ihtiyaç duymaktadır (52). Yüksek riskli DTK'si olan daha genç hastalar, 55 yaşından büyük hastalara göre daha az sıklıkla persistan yapısal hastalığa sahiptir ve ileri tedavilere daha iyi düzeyde yanıt verir (53). Yüksek riskli DTK'li hastalarda nüksler daha sıktır ve tiroid kanserine bağlı ölümlerin çoğu bu grupta görülür.

4. DİFERANSİYE TİROİD KANSERİNDE TİROTROPİN SUPRESYON TEDAVİSİ

Tiroid cerrahisi, radyoiod tedavisi ve tiroid hormonu supresyon tedavisi, DTK olgu yönetiminin temellerini oluşturmaktadır. Yüksek TSH düzeylerinin, kötü prognozlu DTK hastalarında, hastalık progresyonunun bağımsız bir göstergesi olduğu düşünülmektedir. Bu durum TSH supresyonunu dünya çapında standart tutum haline getirmektedir. Tiroid onkolojisinde edinilen deneyimlerle uyumlu olarak, DTK tedavi stratejisindeki en son güncellemeler, supra-fizyolojik tiroid hormonu takviyelerinin risk ve yararını değerlendirerek, TSH supresyonu konusunda daha net görüşler sunmaktadır. Bu çalışmalar, nüks riski, hasta yaşı ve komorbiditenin eşzamanlı olarak dikkate alınmasının önemini ve bu parametrelerin değişebileceği uzun süreli takip ihtiyacını vurgulamaktadır (2,3).

4.1 TSH Supresyon Tedavisinin Gerekçeleri

TSH'nin foliküler tiroid hücrelerini tiroid hormonlarını üretmeleri için uyardığı ve hücre büyümesini desteklediği iyi bilinmektedir. Reseptör bağlanması, aynı zamanda membranlarında TSH reseptörlerini bulunduran DTK hücrelerinde de gösterilmiştir. Yüksek doz L-T4 ile TSH konsantrasyonlarının düşürülmesi, mikroskobik rezidüel hastalık durumunda tümör büyümesini ve progresyonunu önleyebilir (54).

Aktif hastalığı olan DTK hastalarında, TSH'nin supresyonu, Tg sekresyonunu düşürür. McGriff ve ark.'nın 4174 DTK hastasını içeren 10 gözlemsel kohort çalışmasına

inceledikleri meta-analizde, L-T4 supresyon tedavisi alan hastalarda tümör progresyonu ve majör klinik olay riskinin azaldığı gösterilmiştir (rölatif risk [RR] = 0.73; CI=0.6-0.88; $p<0.05$) (55). 617 PTK hastasının yer aldığı çok merkezli prospektif bir çalışma, yalnızca ileri evre hastaların (evre 3-4) $<0,1$ mIU/L TSH supresyonundan fayda görebileceğini, erken evre (evre 1-2) hastalarda ise mortalitenin azalmadığını göstermiştir (56). Bununla birlikte, metastatik PTK'de genel sağkalım, $<0,1$ mIU/L TSH supresyonu ile daha iyi bir düzeye gelirken, $<0,03$ mIU/L supresyonu ile sağkalımda ek bir kazanç beklenmez (57).

4.2 Mevcut Uygulamalar

Birçok kılavuzda uygun supresyon derecesini belirlemek açısından kullanılan kriterler nüks riski ve takip süresidir (58-60). ATA 2009 yılında DTK olgularında rekürrens açısından risk gruplarına göre ayrı ayrı TSH hedefi belirlemiştir. Günümüzde DTK tedavi ve takibinde geçmişe kıyasla daha ılımlı bir yaklaşım benimsenmektedir. Son yıllarda TSH supresyonunun prognoz üzerinde etkinliği tartışmalı bir konu haline gelmiştir. ATA'nın DTK tanı, tedavi ve takip önerilerini güncellediği 2015 kılavuzunda nüksü önleme amaçlı orta risk grubunda başlangıç TSH düzeyi $0,1-0,5$ mIU/L, yüksek risk grubunda ise $0,1$ mIU/L'nin altında tutulacak şekilde LT-4 supresyon tedavisi önerilmektedir. Uzun dönem supresyon tedavisi gerekliliği ve TSH hedefi, primer tedaviden 6-18 ay sonra yapılan yanıt değerlendirilmesinde belirlenmektedir. Hedef belirlenirken osteoporoz, osteopeni, AF, taşiaritmi, menapoz gibi komorbiditeler göz önünde bulundurulmalı ve hedefler hastaya göre bireyselleştirilmelidir (1).

4.3 TSH Supresyonunun Potansiyel Yan Etkileri

Uzun süreli eksojen TSH supresyonunun klinik etkisi, tiroid kanseri nedeniyle takip edilen hasta sayısının artması ve endojen hipertiroidizmin etkilerinin detaylı olarak ortaya konmasının bir sonucu olarak literatürde giderek daha fazla ele alınmaktadır (2).

TSH supresyonunun hala tiroid kanseri tedavisinde ön planda olduğu Japonya'da yürütülen randomize bir çalışmada, başlangıç TSH supresyon tedavisi alan hastaların %10.5'inde L-T4 dozunu azaltmanın gerekli olduğu bildirilmiştir. Yalnızca ciddi tıbbi nedenlerden dolayı terapötik değişikliklere gidildiği; bu nedenlerin tirotoksikoz, AF,

anjina pectoris veya osteoporozu içerdği belirtilmiştir (37). Özellikle hem TSH supresyon tedavisinin yan etkilerine karşı oldukça savunmasız olan hem de yaygın olarak ilerlemiş tiroid kanseri görülen yaşlı DTK hastalarında karar vermek oldukça zordur. TSH supresyonunun başlıca riskleri kardiyovasküler sistem, kemik metabolizması ve yaşam kalitesi üzerinedir (2).

5. KALP YETMEZLİĞİ

Kalp yetmezliğinde yapısal veya fonksiyonel bir kardiyak anomaliye bağlı olarak, istirahat halinde ve/veya efor esnasında kalp debisi azalır. İntrakardiyak basınç artar. Bu durum nefes darlığı, ve halsizlik semptomlara; pulmoner raller, periferik ödem ve artmış juguler venöz basınç gibi bulgulara yol açar (61).

Türkiye’de yapılan HAPPY (Heart Failure Prevalance and Predictors in Turkey) çalışmasında, kalp yetmezliğine bağlı semptomları olan ve risk faktörleri bulunan yaklaşık 4 milyon kişinin bulunduğu, bunların yaklaşık %35-40’ını diyastolik kalp yetmezliğinin oluşturduğu öngörülmektedir (62).

Sistolik yetmezlik tedavi edilmezse, hastalar başlangıçta asemptomatik olsa dahi, klinik zamanla kötüleşir, sol ventrikül genişler ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) düşer. Kalp yetmezliği EF’ye göre üçe ayrılmaktadır. EF’si %40’ın altında olan grup azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (DEF-KY), %50 ve üzeri olan grup korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (KEF-KY) olarak adlandırılırken, aradaki olgular 2016 yılında yayınlanan ESC kılavuzunda sınırdaki ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (SEF-KY) adı altında ayrı bir grup olarak tanımlanmıştır (63).

KEF-KY hastalarında genellikle sol ventrikül dilatasyonu görülmez. Fakat dolum basıncındaki artışa bağlı olarak sol atriyum boyutlarında ve/veya sol ventrikül duvar kalınlığında artış görülebilir. Bu durum diyastolik disfonksiyona bağlı olarak meydana gelmektedir (61).

5.1 Ekokardiyografi

Ekokardiyografi kalp yetmezliği tanı ve takibinde en önemli görüntüleme yöntemidir (64,65). Ekokardiyografik inceleme ile ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül boyutları ve diyastolik fonksiyonları, sağ ventrikül fonksiyonları detaylı şekilde değerlendirilebilir. İndirekt olarak dolum basınçlarının tahmin edilebilir ve direkt olarak kardiyak boşluklarının hacimleri ölçülebilir. Bu sayede hastanın volüm durumu ve tedaviye yanıtı değerlendirilebilir (66,67). Ekokardiyografi kalp duvarlarının ve kapaklarının, hem anatomisi hem de fonksiyonları hakkında bilgi sağlar. KEF-KY hastalarında sol ventrikül ve atriyum boyutları, ventriküllerin kontraktilesi, mitral ve triküspit kapağın Doppler özellikleri, tahmini pulmoner arter basıncı, mitral kapak anülüsünün doku Doppler görüntüleme özellikleri gibi diyastolik özelliklerin ve işlevlerin değerlendirilmesini sağlar (68).

5.1.1 Mitral Akım Hızları

Diyastolik doluşun değerlendirilmesi genellikle erken (E) ve geç (A) doluş velositeleri ve bunların oranlarına (E/A) dayanmaktadır. Normal doluş paterni gözlenen bazı hastalarda bozulmuş relaksasyon, hafif-orta derecede artmış sol ventrikül doluş basıncı izlenebilir. Bu duruma psödonormalizasyon paterni denilmektedir. Miyokardiyal relaksasyon ve artmış doluş basınçlarının mitral akım üzerinde ters etkilerinin bulunması bu duruma yol açmaktadır (69,70). Mitral akım hızlarını diyastolik disfonksiyon haricinde kalp hızı ve ritmi, PR mesafesi, kalp debisi gibi çeşitli nedenler de etkileyebilmektedir. EF değeri >%50 olan hipertrofik kardiyomyopati ve koroner arter hastalığı olanlarda da hemodinami ile ilişkileri zayıftır. Taşikardi ve AV blok gibi durumlarda ise bu dalgalarda füzyon meydana gelebilmektedir (69).

5.1.2 Mitral Anülüs Velositeleri

Doku doppler görüntülemesinde mitral anülüsün longitudinal velositeleri değerlendirilebilir (71). Sistolik (S'), erken diyastolik (E') ve geç diyastolik (A') olmak üzere üç ayrı velosite tanımlanmaktadır. E' myokardiyumun relaksasyonunu yansıtmaktadır. Diyastolik doluş paternlerinin sınıflandırılması ve doluş basınçlarının

öngörülmesinde önemli rol oynamaktadır. Konstriktif perikardit ve diğer diyastolik kalp yetmezliklerinin ayırımında yardımcı olmaktadır (72).

Egzersiz ve preload artışı gibi transmitral akımı etkileyen durumlarda E' dalgası artış gösterirken, mitral annulus kalsifikasyonu, mitral kapak darlıkları ve protez kapak gibi durumlarda düşük ölçülür (73). E' velositesindeki azalma diyastolik fonksiyon bozukluğunun erken bir göstergesidir (71,72).

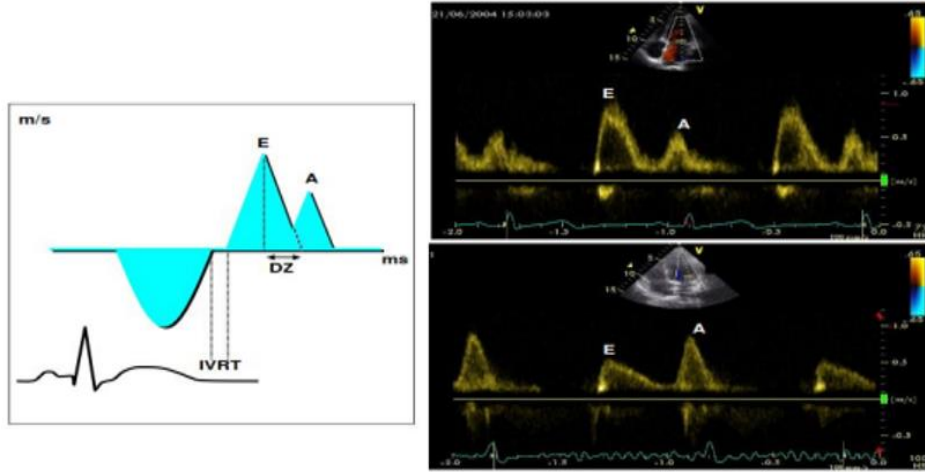
E/E' oranı sol ventrikül dolum basıncının değerlendirilmesini sağlar. Günümüzde bu oran diyastolik kalp yetmezliğinin teşhisinde bir belirteç olarak kullanılmaktadır (72).

5.1.3 Normal Diyastolik Doluş

Ventriküllerin normal diyastolik fonksiyonu, düşük basınç ile yeterli dolumun sağlanması olarak tanımlanabilir. Mitral kapak açıldığında sol ventrikül-sol atriyum arasındaki basınç gradiyenti en yüksek seviyeye ulaşır. Kapak açıldıktan sonra da miyokard gevşemeye devam eder. Bu yüzden erken diyastolde ilk akım hızı artar. Sol ventrikül doluşuna atriyal kasılmanın ise etkisi azdır. Normal diyastolik doluşta E/A oranı 1'in üzerindedir (74,75).

Şekil 2.Diyastolik Disfonksiyonun Doppler İndekslerinin Ölçümü

Ventriküllerin normal diyastolik fonksiyonu, düşük basınç ile yeterli dolumun sağlanması olarak tanımlanabilir. Mitral kapak açıldığında sol ventrikül-sol atriyum arasındaki basınç gradiyenti en yüksek seviyeye ulaşır. Kapak açıldıktan sonra da miyokard gevşemeye devam eder. Bu yüzden erken diyastolde ilk akım hızı artar. Sol ventrikül doluşuna atriyal kasılmanın ise etkisi azdır. Normal diyastolik doluşta E/A oranı 1'in üzerindedir (74,75).



Metodolojik Anahat (Sol Kısım), Normal Diyastolik Patern (Sağ Üst Kısım) Ve Anormal Relaksasyon Paterni (Sağ Alt Kısım). A = atriyal velosite (m / s), DZ = E velosite deselerasyon zamanı (ms), E = erken diyastolik velosite (cm / s), IVRT = izovolümik gevşeme zamanı (ms)

5.1.4 Diyastolik Disfonksiyon Evreleri

5.1.4.1 Uzamış relaksasyon (grade 1)

Hipertrofik kardiyomiyopati, diyabetik kardiyomyopati ve miyokard iskemisi gibi durumlarda sol ventrikülün gevşeme hızı azalır. Bununla birlikte kompliyans ve doluş basıncı normaldir. Hızlı doluş fazında, sol ventrikül basıncındaki düşme ile birlikte doluş azalır. Sonuç olarak ekokardiyografide E dalgasının amplitüdü azalır. Hızlı doluş döneminde kan, sol atriyumdan sol ventriküle yeterli miktarda geçemediğinden geç diyastolde sol atriyal volüm yüksektir. Atriyum kasılması artar. Büyük kompensatuar doluş izlenir. Sonuç olarak ekokardiyografide A dalgasının amplitüdü artar ve E/A oranı 1'in altına iner (74,75).

5.1.4.2 Psödonormal patern (grade 2)

Diyastolik disfonksiyon arttıkça ventrikül kompliyansındaki azalma belirginleşir. Sol ventrikül doluş basıncı daha da artar. Buna bağlı sol atriyum basıncında da artış meydana gelir. Yüksek sol atriyum basıncına bağlı relaksasyon bozuk olsa da erken doluş artar. Sonuç olarak tipik gecikmiş relaksasyon paterni maskelenir. Bu durum psödonormalizasyon paterni denir. E/A oranı 1'in üzerindedir (74,75).

5.1.4.3 Restriktif patern (grade 3)

Bu evrede miyokard kompliyansı belirgin olarak azalır. Erken doluş döneminde sol ventrikül diyastolik basıncı hızla yükselir ve sol atriyum basıncıyla eşitlenir. Transmitral basınç farkının artması nedeniyle E dalgasının hızı yüksektir. Sol ventrikül basıncının hızlı bir şekilde yükselmesi nedeni ile de atriyum kasılması sonucunda oluşan A dalgasının hızı ve süresi kısalır. E/A oranı 2'nin üzerinde izlenir (74,75).

Tablo 4. Diyastolik Disfonksiyonun Sınıflaması

Derece	E/A	E'/A'	DZ(msn)	İVGZ	S/D	AR(m/sn)	AR-A(msn)
Normal	1-2	1-2	150-200	50-100	≥1	<0,35	<20
Hafif	<1	<1	>200	>100	≥1	<0,35	<20
Hafif-Orta	<1	<1	>200	Normal	≥1	≥0,35	≥20
Orta	1-2	<1	150-200	Düşük	0,5-<1	≥0,35	≥20
İleri	>2	>1	<150	Düşük	<0,5	≥0,35	≥20

E: Transmitral erken diyastolik tepe hızı, A: Transmitral atriyal sistolik tepe hızı, E': Doku Doppler ekokardiyografi ile elde edilen E' dalga hızı, A': Doku Doppler ekokardiyografi ile elde edilen A' dalga hızı, DZ: Transmitral erken diyastolik dalgasının deselerasyon zamanı, İVGZ: Özvolümetrik gevşeme zamanı, S: Pulmoner venöz akım tepe sistolik hızı, D: Pulmoner venöz akım tepe diyastolik hızı, AR: Pulmoner ven tepe atriyal sistolik ters akım hızı, AR-A: Pulmoner ven tepe atriyal sistolik ters akım dalgası ile transmitral atriyal sistolik sırasında oluşan dalgalar arasındaki fark

6. KALP HIZI VARYABİLİTESİ

Kalp hızı varyabilitesi (HRV), sempatik-parasempatik sinir sistemi işlevi ve dengesinin bir göstergesidir. Nöral ve humoral faktörlerin sinoatriyal düğüm üzerindeki düzenleyici etkisini yansıtır. Çalışmalardan elde edilen veriler kalp hızının ölümler ve major kardiyak olaylarda artışa neden olan önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (76). The Treating to New Targets (TNT) çalışmasında elde edilen retrospektif veriler, kalp hızının 70 atım/dk'nin üzerinde olmasının kardiyovasküler prognoz açısından olumsuz sonuçlara neden olduğunu göstermektedir (77). HRV, kalbin otonomik fonksiyonları hakkında bilgi edinmemizi sağlar. Stres durumlarında sempatik sistemin baskın hale gelmesi, kalp hızının artmasına; istirahatte ise parasempatik sistemin

baskınlaşması kalp hızının azalmasına neden olur. Normal bireylerde uyum içinde çalışan bu denge bazı hastalıkların sürecinde bozulabilmektedir. Otonomik dengenin bozulması, HRV'nin azalmasına ve istenmeyen kardiyovasküler sonuçlara neden olabilmektedir. Aşıkır veya subklinik hipertiroidi durumlarında HRV azalabilir. Bir dizi anlık kalp hızından, özellikle de siklik intervallerin 24 saat gibi uzun dönemli kayıtlarından birden fazla istatistiksel zaman bağımlı kalp hızı değişkenlik ölçümü yapılabilir. Bunların arasında standard deviations for all R-R intervals (SDNN) en sık kullanılan zaman bağımlı kalp hızı değişkenliği metodudur. SDNN'nin major komponentini gece ve gündüz arasındaki NN intervallerindeki farklılık meydana getirmektedir. The average of the standard deviations of N-N intervals for each 5-min in ms (SDNNIdx) ise 24 saat içinde tüm 5 dakikalık segmentler için tüm NN aralıklarının standart sapmalarının ortalamasıdır. Standard deviation of all R-R intervals in successive five-minute epochs (SDANN); 5 dakikalık NN interval ortalamalarının standart deviasyonudur ve uzun dönem kalp hızı dalgalanmaları konusunda daha iyi bilgi vermektedir. SDANN, anormal ritmlerden daha az etkilenmektedir ve atrial fibrilasyonda risk stratifikasyonu yapılmasına olanak sağlamaktadır (78,79).

HRV'nin kısa dönem komponentleri root-mean square differences of successive R-R intervals (rMSSD) ile değerlendirilir. rMSSD ardışık normal NN intervalleri arasındaki farkların kareköküdür (76). pNN50, elli milisaniyeyi aşan ardışık NN intervalleri arasındaki farkın yüzdesidir. SDNN otonom sinir sistemi dengesini yansıtırken, pNN50 ve RMSSD daha çok parasempatik aktiviteyle ilişkilidir (80). Azalan HRV ve artan QT dispersiyonu (Qtd), azalmış vagal tonus varlığında artan sempatik aktivite ile karakterize edilen sempatovagal dengesizlik ile yakından ilişkilidir.

7. QT DİSPERSİYONU

QTd EKG'de en uzun QT aralığı ile en kısa QT aralığı arasındaki fark olarak tanımlanır. Ventriküler aritmilerin başlangıcında etkili olan ventriküler repolarizasyon heterojenitesini gösterir (81). Repolarizasyon proçesi tamamen senkronize bir süreç değildir. Miyokardiyal hücrelerin bazıları daha erken, bazıları ise daha geç repolarize olurlar. Repolarizasyondaki heterojenitenin arttığı durumlarda QT intervali uzar. Bazı çalışmalarda uzun QT'nin aritmi riskini gösterebileceği (82,83), çeşitli hasta

populasyonlarında olumsuz prognoz ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (84,85). Uzun QT erken veya geç repolarizasyon gelişimine neden olarak ventriküler fibrilasyonu kolaylaştırır. Düzeltilmiş QT aralığı (QTc), 60/dk kalp hızındaki QT aralığını hesaplar. QT değerlerinin değişik kalp hızlarında karşılaştırılmasını sağlar. Artmış aritmi riski olan hastaların saptanmasına olanak verir. QTd'nin normal kişilerde rapor edilmiş değerleri 10-71 milisaniye (ms) gibi geniş bir aralıkta değişir. Büyük çalışmalarda ve literatür derlemelerinde sağlıklı kişilerde üst sınır olarak 65 ms olarak önerilmektedir. Fakat bazı çalışmalarda 40 ms' nin üzerindeki QTd'nin ventriküler taşikardiyi indükleyebileceği gösterilmiştir (84,85).

8. TSH SUPRESYONUNUN KARDİYAK SONUÇLARI

Hem endojen hipertiroidizm hem de L-T4 ile supresyon tedavisinin kardiyak sorunlara neden olabileceğine dair retrospektif çalışmalardan elde edilen çok sayıda veri bulunmaktadır (86). Subklinik hipertiroidizmde, tiroid hormonu fazlalığı kalp atış hızını artırır, miyokardiyal kontraktileti etkiler ve sol ventrikül ejeksiyonunu azaltabilir (87). Çalışmalar, aşikar hipertiroidili hastaların yaklaşık %6'sında konjestif kalp yetmezliği geliştiğini, ancak bunların yaklaşık yarısında sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olduğunu göstermektedir. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonunun yanı sıra, sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun gelecekteki kalp yetmezliğinin bağımsız bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (88,89). Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu için risk faktörleri, vücut kitle indeksi (VKİ), diyabet, hipertansiyon, subklinik hipertiroidizm vb. dahil olmak üzere genel popülasyonda geniş çapta incelenmiştir. Ancak DTK'ye bağlı tirotropin supresyon tedavisi alan hastalarda bu konuda yeterince veri bulunmamaktadır.

Aşikar hipertiroidizmi olan yaşlılarda AF, miyokard infarktüsü ve ölüm oranı artar. AF prevalansını TSH düzeyine göre değerlendiren bir çalışmada, 10 yıllık bir izlem süresi boyunca, TSH <0.1 mIU/L olan 65 yaş üstü hastalarda saptanan prevalans, normal TSH düzeyi olan hastalara kıyasla üç katına çıkmıştır (88).

Kardiyak aritmiler, düzensiz kalp atışları olarak tanımlanır ve şiddeti değişken olabilir. Genellikle kalbin etkilenen bölgesi ve defekt tipi ile ilişkilendirilir:

supraventriküler aritmiler (atriyal prematüre kompleksler dahil bradi ve taşiaritmiler) ve ventriküler aritmiler. AF, elektrokardiyogramda (EKG) düzensiz bir P-R aralığı ve eksik bir P dalgası olarak tanımlanan en yaygın kronik aritmi tiplerinden biridir. AF, obez kişilerde daha sık görülür ve anormal tiroid hormon seviyeleri ile ilişkili en yaygın aritmidir (89). AF, kalp yetmezliği, embolik inme ve ölüm ile ilişkilendirilen oldukça yaygın bir aritmidir. Kısa, subklinik AF atakları bile artmış inme riski ile ilişkilidir (90,91). Paroksizmal ve sürekli veya kalıcı AF formları, önemli bir klinik yük getirir ve hastanın yaşam kalitesini kötüleştirir. AF, hipertiroidizm ve L-T4'ün neden olduğu tirotoksikozun en yaygın kardiyak komplikasyonudur (92). Sinüs taşikardisi ve atriyal flutter de sıklıkla hipertiroidizm ile ilişkilidir. Tirotoksikozda AF, embolik olaylardan kaynaklanan önemli mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (93,94). Hipertiroidili hastalarda AF için risk faktörleri genel popülasyondakilere benzerdir. Bunlar yaş artışı, erkek cinsiyet ve iskemik, konjestif veya kalp kapak hastalıkları öyküsünü içerir (94).

Atriyal fibrilasyon, hipertiroidizmi olan hastaların %15'e kadarında görülür (95); bu oran genel popülasyonda %4'tür (96). AF, erkeklerde ve T3 toksikozu olan hastalarda daha sık görülür (89). Ayrıca, subklinik hipertiroidizm, AF geliştirme riskinde neredeyse 3 kat artış ile ilişkilidir (95). AF bir kez başladıktan sonra atriyumun elektriksel ve yapısal özelliklerini, atriyumun devamlılığını etkileyecek şekilde değiştirerek kendi kendini tekrarlama riskini artırır ve antiaritmik ilaçlara yanıtı değiştirebilir (97). Yeni gelişen AF'li bireylerin yaklaşık %13-15'inde biyokimyasal hipertiroidizm vardır (95). Hipertiroid bireylerde AF geliştirme risk faktörleri yaş, önceden var olan iskemik veya kalp kapak hastalığı ya da kalp yetmezliğidir (98). Framingham çalışması sonuçlarının analizi, 60 yaşından büyük hastaların on yıllık takibi sırasında AF sıklığıyla ilgili olarak, AF'nin subklinik hipertiroidizmi olanların %28'inde, öte yandan ötiroid hastalarının %11'inde meydana geldiğini göstermiştir. Ayrıca, normal serum tiroid hormon değerleri ile bile azalmış TSH değerleri, AF sıklığında 3 kat artış ile ilişkilendirilmiştir (95). Heeringa ve ark. (Rotterdam çalışması), düşük normal TSH değerleri ve yüksek normal ST4 seviyeleri olan >55 yaşındaki kişilerde daha yüksek AF insidansı ve ani kardiyak ölüm sıklığı göstermiştir (99). Tiroid disfonksiyonu ile kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkiyi göstermek için Mendeleev'in randomizasyonunu kullanan çalışmalar da hipertiroidizm ile AF arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir (100,101).

L-T4 tedavisi ve kardiyak aritmiler incelenecek olursa, T3'ün kardiyak depolarizasyon ve repolarizasyonu hızlandırması, aksiyon potansiyel süresinin kısalması, atriyal miyokardiyum ve AV nodun refrakter periyodu gibi etkileri mono-L-T4 tedavisinde gözlenmez. Antitiroid tedavisi ve beta blokerler, hastaların yaklaşık %60'ında kalp hızı kontrolünü, hatta normal sinüs ritmine dönüşü etkiler (102). L-T4 kullanımının (eksojen hipertiroidizm) TSH baskılanmasına neden olduğu durumlarda, genel popülasyona kıyasla kardiyovasküler ve aritmik olay insidansı artabilir (103). Ötiroid olgularla karşılaştırıldığında, baskılanmış TSH'si olan hastalarda artmış sempatik otonomik aktivite ve azalmış parasempatik tonus vardır, bu da kalp hızı değişkenliğinin artmasına ve QT aralığının uzamasına neden olabilir (104). Subklinik veya klinik hipertiroidizmi olan hastalarda kardiyovasküler sistemdeki söz konusu değişiklikler, başta AF olmak üzere kardiyak aritmilerin sıklığında artışa ve daha yüksek sistolik ve diyastolik sol ventrikül disfonksiyonuna neden olabilir (105).

Epidemiyolojik çalışmalar, endojen ve eksojen hipertiroidizmi olan hastalarda genel popülasyona göre daha yüksek kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı ölüm oranları göstermiştir (106,107). Ayrıca, Klein-Hesselink ve ark. tarafından yapılan bir araştırma, DTK'li hastalarda kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalitenin 3,3 kat daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Çalışmada DTK'li olgularda yaş, cinsiyet ve kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak tüm nedenlere bağlı ölüm oranı genel popülasyona göre 4,4 kat daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca, TSH seviyesindeki her 10 kat düşüşün, kardiyovasküler ölüm riskini 3 kat artırdığı saptanmıştır (108). Suh ve ark. benzer sonuçlar göstererek DTK tanısı konan hastalarda koroner kalp hastalığı ve serebrovasküler hasar insidansının daha yüksek olduğunu ve bu hastalıkların riskinin uygulanan L-T4 dozuyla doğru orantılı olduğunu göstermiştir (109). Biz çalışmamızda levotiroksin supresyon tedavisi alan hastalarda supresyon derecesine göre aritmi riskini gerek EKG gerekse holter incelemesi ile değerlendirmeyi planladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

ARAŞTIRMANIN TİPİ, YERİ VE ZAMANI

Kesitsel tipte olan bu çalışma Uşak Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'ne, başvuran DTK'li hastalarda gerçekleştirilmiştir. 30 Haziran 2021 -31 Aralık 2022 tarihleri arasında Uşak Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Polikliniği'nde DTK'li toplam 457 hasta değerlendirildi. Vakalar 18 yaş üstü, total tiroidektomize, en az bir yıldır tirotropin supresyon tedavisi alanlar arasından seçildi. Bir yıl içinde ameliyat edilen DTK'li hastalar kısa levotiroksin supresyon tedavisi süresi nedeniyle hariç tutuldu.

Dışlama kriterleri aşağıdaki gibidir:

1. Daha önceden bilinen kardiyovasküler hastalığı olanlar,
2. Başka bir malignitesi olanlar,
3. Diyabet, hipertansiyon, menopoz, kronik böbrek ve karaciğer hastalığı mevcut olan vakalar,
4. Hipoparatiroidizm olanlar.

VERİLERİN TOPLANMASI VE VERİ TOPLAMA ARACI

Herhangi bir kardiyovasküler hastalık ve diğer önemli tıbbi hastalık semptomu olmayan yukarıda tanımlanan kriterlere uygun 125 DTK'li, L-T4 ile TSH supresyon tedavisi alan hasta, çalışmaya alındı. Hastaların dosyalarından demografik bilgileri (cinsiyet, yaş, boy, kilo) kaydedildi. Tiroid kanseri alt tipi, tiroid kanseri risk sınıflaması levotiroksin tedavi süresi, levotiroksin dozu, tiroid fonksiyon testleri, tiroidektomi materyal patolojisi bilgileri, tanı tarihleri, RAI tedavisi alıp almadıkları, takipte bakılan radyolojik parametreleri (USG, boyun BT, toraks BT ve diğerleri) ve son 6 ay içindeki ekokardiyografi bulguları retrospektif olarak kaydedilmiştir. Risk kategorisini belirlemek için 2015 ATA kılavuzunda açıklanan tiroid kanseri risk sınıflandırması kullanıldı. Günlük levotiroksin dozu, toplam haftalık dozun 7'ye bölünmesiyle hesaplandı.

Çalışmamızda olgular revize edilmiş ATA klavuzundaki risk gruplarına göre, TSH düzeyi (i) $<0,1$ mIU/L olan (n:30), (ii) $0,1-0,5$ mIU/L arasında olan (n:56) ve (iii) $0,5-2$ mIU/L arasında (n:39) olanlar şeklinde üç gruba ayrılmıştır. İlk 2 grup TSH supresyon grubu, son grup ise TSH replasman (kontrol) grubu olarak tanımlandı.

QT Aralığı Ve QT Dispersiyonu (Dağılımı) Ölçümü

Tüm hastalara sırtüstü pozisyonda 50 mm/s kağıt hızı ve 10 mm/mV amplifikasyon ile alınan 12 derivasyonlu EKG kayıtları için standart bir EKG sistemi kullanıldı (CardiofaxV model 9320, Nihon Kohden). QT aralığı, QRS'nin başlangıcından T dalgasının taban çizgisine döndüğü noktaya kadar geçen süre olarak tanımlandı. QT aralıkları, QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının sonuna kadar 12 derivasyonun tamamında manuel, kör olarak ölçüldü. Bazett formülü ile kalp hızı için düzeltilmiş QT hesaplandı (QTc). QTc aralığı, Avrupa düzenleyici kılavuz belgelerine göre normal, sınırda ve uzamış olarak sınıflandırıldı. Erkekler için kesme değerleri 430 ms (normal), 431- 450 ms (sınırda) ve >450 ms (uzamış) ve kadınlar için 450 ms (normal), 451 - 470 ms (sınırda) ve >470 ms (uzamış) şeklinde değerlendirildi. Ardışık 3 QT aralığı ölçüldü ve her derivasyon için ortalaması alındı. QTd'nin belirlenebilmesi için QT aralığının ölçülebileceği en az dokuz derivasyon gerekliydi. QTd, en uzun ve en kısa QT aralıkları arasındaki fark olarak tanımlandı.

Ekokardiografi Analizleri

Tüm hastalar sol lateral dekübit pozisyonunda ACUSON SC2000 Ultrason Sistemi ile 1,5-4,6 MHz transdüser kullanılarak transtorasik yaklaşımla incelenmiştir. Ekokardiyografik parametreler ardışık üç ölçümün ortalaması ile değerlendirildi.

M-mode ekokardiyografik inceleme Amerikan Ekokardiyografi Derneği önerilerine uygun olarak yapıldı. Ejeksiyon fraksiyonu (EF) Sol ventrikül diyastol sonu çapı (EDD), sol ventrikül sistol sonu çapı (ESD), sol ventrikül kitlesi (LVM) sol ventrikül kitle indeksi (LVMI), interventriküler septum kalınlığı (IVST), sol ventrikül arka duvar kalınlığı (LVPWT) ve sol atriyum çapı (LAD), Teichholtz yöntemi ile EF ölçüldü.

Pulsed wave doku doppler ekokardiyografik inceleme Amerikan Ekokardiyografi Derneği önerilerine uygun olarak yapıldı. Diyastolik fonksiyonlar değerlendirildi. E; erken diyastolik dolumda mitral kapak velositesini, A; geç diyastolik dolumda mitral kapak velositesini, E'; erken diyastolik mitral annular velositeyi ve A'; geç diyastolik mitral annular velositeyi değerlendirir. Mitral kapak bölgesinde örnek volümü annüler çizginin 1 cm üstündeki mitral kapakçık uçlarına eş gelen nokta üzerine konularak "pulse" Doppler kayıtları alındı. Mitral kapak E ve A akım hızlarının en yüksek değerleri kaydedilerek E/A oranı hesaplandı. Doku Doppler; uygun gain ayarı yapıldıktan sonra 0,5 m/sn Doppler velositesi aralığında ve apikal dört boşluk görüntüleri ile inceleme yapıldı. Septal duvar erken (E') diyastolik velositesi kaydedildi.

Heart Rate Variability (kalp hızı değişkenliği): HRV ölçümleri

Tüm olgulara kalp hızı ve varyabilitesi ve aritmi durumlarının tespiti için kendi temin ettiğimiz cihaz ile 24 saat ritm holter analizi yapılmıştır. Yirmi dört saatlik EKG izleme, iki kanallı (CM2 ve CM5 derivasyonları) amplitüd modülasyonlu teyp kaydedici (Seamed ritm holter cihazı) kullanılarak gerçekleştirildi. HRV'nin zaman alanı analizi NN, SDNN, SDANN, SDNNidx, rMSSD ve pNN50% şeklindedir. Zaman bazlı ölçümlerde, komşu iki R dalgası arasındaki interval (NN intervali) holter kaydı boyunca ölçülür. SDNN, 24 saatlik kayıt boyunca bütün RR (NN) intervallerinin standart deviasyonu olarak adlandırılır. SDNN indexi, 24 saat içinde tüm 5 dakikalık segmentler için tüm NN aralıklarının standart sapmalarının ortalamasıdır. rMSSD, ardışık NN aralığı farklılıklarının karelerinin ortalamasının köküdür. pNN50, bir önceki aralıktan > 50 ms farklı NN aralıklarının yüzdesidir.

ETİK KURUL VE KURUM İZİNLERİ

Çalışma öncesinde Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onay alınmıştır (Kabul tarihi: 14.06.2021, Evrak numarası/Protokol no:134-134-12). Yükseköğretim kurulu başkanlığı referans numarası: 10552554.

VERİ ANALİZİ

Veriler IBM SPSS Statistics 18 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS), medyan (IQR: 25-75. persentil) değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki-kare, Yates düzeltmesi, Fisher-Exact Test, Monte Carlo test ve Bonferroni düzeltmeleri kullanılmıştır. Bağımsız ikiden fazla grup ortalama karşılaştırmalarında parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda One Way ANOVA ve post hoc LSD testi, sağlanmadığı durumlarda ise Kruskal Wallis H testi ve post hoc Bonferroni düzeltmesi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile incelenmiştir. Ayrıca QTd, QTcd, E ve EDD değerlerini etkileyebilecek değişkenler lineer regresyon modeli ile analiz edilmiştir. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmada incelenen toplam 125 hastanın 113'ü (%90,4) kadın, 12'si (%9,6) erkektir. Yaş ortalamaları 42±6 yıl, boy ortalamaları 162±8 cm, kilo ortalamaları 77±15 kg ve BMI ortalamaları 29,55±6,46 kg/m² olarak hesaplanmıştır (Tablo 5).

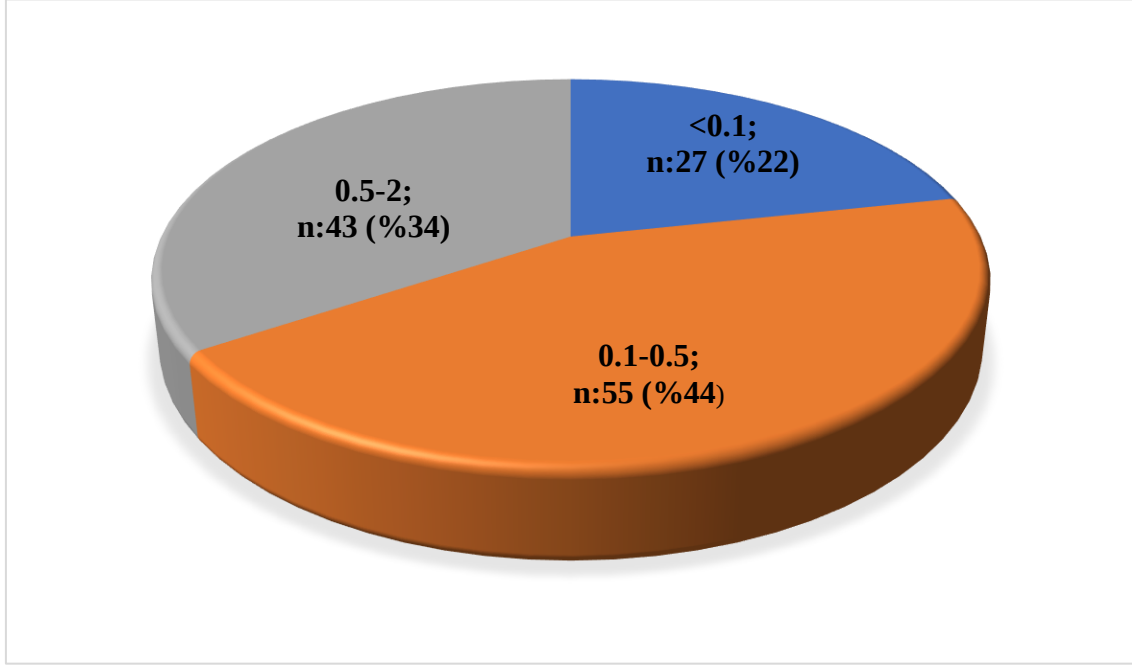
Tablo 5. Sosyo-Demografik Özellikler

Değişkenler (n=125)	Ort±SS	Medyan (IQR)	Min-Max
Yaş (yıl)	42±6	43(38-47)	22-50
Boy (cm)	162±8	162(156-165)	148-185
Kilo (kg)	77±15	76(65-90)	46-130
BMI (kg/m ²)	29,55±6,46	28,7(24,6-33,6)	16,5-54,1
Cinsiyet	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Kadın	113	90,4	
Erkek	12	9,6	

BMI: Beden kitle indeksi

Hastalar revize edilmiş ATA klavuzunda önerilen risk grubuna göre hedef TSH değeri açısından üç gruba ayrılmışlardır. TSH değeri 0,5-2mIU/L arasında olan 43 (%34) hasta replasman grubu, 0,1-0,5 mIU/L arasında 55 (%44) ve 0,1mIU/L'nin altında olan 27 (%22) hastasupresyon grupları olarak tanımlanmıştır (Şekil 3).

Şekil 3. TSH Aralıkları



LT4 dozu 100 mcg altında olan 25 (%20), 100-150 mcg arasında olan 51 (%40,8), 151 mcg ve üzerinde olan 49 (%39,2) hasta bulunmaktadır. Kanser süresi 1-5 yıl olan 52 (%41,6), 6-9 yıl olan 53 (%41,6), 10 yıl ve üzeri olan 20 (%16,0) hasta bulunmaktadır. Tümör boyutu 77 (%61,6) hastada 1 cm'nin altında iken, 31 (%24,8) hastada 1-2 cm arasında, 12 (%9,6) hastada 2-4 cm arasında, 5 (%4,0) hastada ise 4 cm'nin üzerindedir.

Histolojik tiplerin dağılımı; klasik varyant %76, folliküler varyant %13,6, tallcell varyant %0,8, kribriiform varyant %1,6, onkositik varyant %4,0 ve folliküler Ca %4 şeklindedir. American Thyroid Association (ATA) risk sınıflamasına göre başlangıç evrelemesinde düşük riskli olan 100 (%80), orta riskli olan 18 (%14,4), yüksek riskli olan 7 (%5,6) hasta tespit edilmiştir. Dinamik risk sınıflandırmasında mükemmel yanıt oranı

%86,4, biyokimyasal yetersiz yanıt olanların oranı %0,8, yapısal yetersiz yanıt olanların oranı %1,6 ve indetermine yanıt olanların oranı %11,2'dir (Tablo 6).

Tablo 6.Klinik Özellikler

Değişkenler (n=125)	Sayı (n)	Yüzde (%)
LT4 dozu (mcg)		
100 ve altı	25	20,0
100-150 arası	51	40,8
150 ve üstü	49	39,2
Kanser süresi		
1-5 yıl	52	41,6
6-9 yıl	53	42,4
10 yıl ve üzeri	20	16,0
Tümör boyutu		
<1 cm	77	61,6
1-2 cm	31	24,8
2-4 cm	12	9,6
>4 cm	5	4,0
Histolojik tip		
Papiller kanser		
Klasik varyant	95	76,0
Foliküler varyant	17	13,6
Tallcell varyant	1	,8
Kribriiform varyant	2	1,6
Onkositik varyant	5	4,0
Foliküler kanser	5	4,0
RAI		
Yok	59	47,2
Var	66	52,8
ATA RİSK SINIFLAMASI		
Düşük	100	80,0
Orta	18	14,4
Yüksek	7	5,6
DİNAMİK RİSK SINIFLAMASI		
Mükemmel yanıt	108	86,4
Biyokimyasal yetersiz	1	,8
Yapısal yetersiz	2	1,6
İndetermine yanıt	14	11,2

LT4: Levotiroksin, RAI: Radyoaktif iyot tedavisi, ATA: American Thyroid Association

Grupların karşılaştırmalı analizlerinde yaş ($p=0,551$), boy ($p=0,415$), BMI ($p=0,240$) bakımından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Cinsiyet dağılımı incelendiğinde ise TSH değeri $<0,1$ mIU/L olan grubun %85,2'sinin, $0,1-0,5$ mIU/L olan grubun %90,9'unun ve $0,5-2$ mIU/L olan grubun %93'ünün kadın olduğu ve bu oranların da istatistiksel açıdan benzer olduğu görülmüştür. (Tablo 7).

Tablo7. TSH Supresyon Derecesine Göre Sosyo-Demografik Özellikler

Değişkenler	TSH Aralıkları			p
	$<0,1$ (n=27)	$0,1-0,5$ (n=55)	$0,5-2$ (n=43)	
Yaş (yıl)	44(38-47)	41(38-46)	44(38-47)	0,551 ^k
Boy (cm)	162(157-167)	163(158-165)	160(155-165)	0,415 ^k
Kilo (kg)	74±17	77±15	80±15	0,297 ^f
BMI (kg/m ²)	27,5(23,3-32,5)	28,3(24-33,1)	29,6(25-35)	0,240 ^k
Cinsiyet				0,627*
Kadın	23(85,2)	50(90,9)	40(93)	
Erkek	4(14,8)	5(9,1)	3(7)	

BMI: Beden kitle indeksi

^k Kruskal WallisH test, *med(IQR)*

^f Oneway Anova testi, *ort±SS*

*Pearson ki-kare testi, Fisher exact test, *n (%)*

EKO değerlendirmelerinde sol ventrikül EDD ile TSH supresyon ve replasman grupları arasında anlamlı bir ilişki gözlenmiştir ($p=0,049$). Her 3 grupta da EDD çapları normal referans değerleri arasında olmakla beraber TSH değerleri $0,1$ mIU/L'den küçük olan hastaların EDD değerleri $0,5-2$ mIU/L aralığında olan hastalara yani replasman grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($45,35\pm3,54$ ve $42,74\pm6,08$; $p=0,016$). Diğer gruplar arasında da farklılık gözlenirse de bu istatistiksel öneme ulaşmamıştır (Tablo 8).

Tablo8. Diferansiye Tiroid Kanserli Hastalarda TSH Supresyon Derecesine Göre Ekokardiyografik Parametreler

Değişkenler	TSH (mIU/L) Aralıkları			p	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
	<0,1 (n=27)	0,1-0,5 (n=55)	0,5-2(n=43)				
IVST (mm)	9(8-10)	9(8-10)	9(8-10)	0,701 ^k	-	-	-
LVPWT (mm)	8(8-10)	8(7-9)	9(8-10)	0,078 ^k	-	-	-
LVM(g)	114,13(101,3-140,47)	118,67(97,34-147,83)	132,74(108,79-152,95)	0,284 ^k	-	-	-
LVMI (g/m ²)	65,78(58,41-76,04)	66,34(54,59-78,8)	68,3(55,93-78,23)	0,604 ^k	-	-	-
EDD (mm)	45,35±3,54	44,73±3,9	42,74±6,08	0,049_F	0,054	0,016	0,484
ESD (mm)	29(27-32)	30(28-32)	30(28-32)	0,699 ^k	-	-	-
LAD (mm)	30,33±4,86	30,55±3,85	31,79±3,36	0,206 _F	-	-	-
E (m/s)	0,7(0,6-0,9)	0,7(0,6-0,8)	0,84(0,7-0,98)	0,011^k	0,999	0,157	0,010
A (m/s)	0,73(0,61-0,85)	0,74(0,6-0,8)	0,75(0,6-0,82)	0,773 ^k	-	-	-
E' (cm/s)	10,96±3,68	9,95±3,34	10,76±3,5	0,360 _F	-	-	-
E/A (oran)	1(0,8-1,3)	1(0,8-1,3)	1,2(0,9-1,4)	0,210 ^k	-	-	-
E/E' (oran)	6,9(5,6-8,8)	7,5(5,7-9,7)	8,2(6,7-10)	0,330 ^k	-	-	-
EF (%)	65(60-65)	65(60-65)	65(60-65)	0,363 ^k	-	-	-

^kKruskal WallisH test, Post Hoc Bonferroni düzeltmesi, *med(IQR)*

_FOneway Anova testi, Post Hoc LSD test, *ort±SS*.

Post-hoc analiz sonuçlarının gösteriminde kullanılan rakamların karşılıkları şöyledir:

1: TSH değeri 0,1'den küçük olanlar 2: TSH değeri 0,1 ile 0,5 arasında olanlar 3: TSH değeri 0,5 ile 2 arasında olanlar

IVST: İntraventriküler septum kalınlığı, LVPWT: Sol ventrikül arka duvar kalınlığı, LVM:Sol ventrikül kütlesi, LVMI:Sol ventrikül kütle indeksi, EDD: Diastol sonu çap, ESD: Sistol sonu çap, LAT: Sol atrium çapı, E: erken diastolik dolumda mitral kapak velositesi, A: geç diastolic dolumda mitral kapak velositesi, E': erken diastolic mitral annular velosite, EF: ejeksiyon fraksiyonu.

Doku doppler incelemesinde erken diastolik dolumda mitral kapak velositesini gösteren E velocity ile TSH supresyon ve replasman grupları arasında da anlamlı bir ilişki gözlenmiştir (p=0,011). TSH değerleri 0,1-0,5 mIU/L arasında olan hastaların E değerleri replasman grubu hastaların E değerlerinden anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (0,7(0,6-0,8) ve 0,84(0,7-0,98); p=0,010), (Tablo 8).

Çalışmamızda AF olan sadece bir hasta mevcuttu. Bu hasta TSH değeri 0,1-0,5 mIU/L aralığında olan gruptaydı. TSH değeri 0,1mIU/L'den küçük olan hastaların %15,4'ünde, 0,1-0,5 mIU/L aralığında olan hastaların %20,4'ünde ve 0,5-2mIU/L aralığında olan hastaların %11,9'unda APC olmakla beraber gruplar arası istatistiksel fark saptanmadı (p=0,533). TSH değeri 0,1mIU/L'den küçük olan hastaların %3,8'inde, 0,1-0,5 mIU/L aralığında olan hastaların %13'ünde ve 0,5-2 mIU/L aralığında olan hastaların %4,8'inde VPC olup gruplar arası anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p=0,323). (Tablo 9).

Tablo9.Diferansiye Tiroid Kanserli Hastalarda TSH Supresyon Derecesine Göre Ritm Holter Sonuçları

Değişkenler	n ₁ /n ₂ /n ₃	TSH Aralıkları			p*
		<0,1	0,1-0,5	0,5-2	
AF	26/54/42				0,999
Yok		26(100)	53(98,1)	42(100)	
Var		0(0)	1(1,9)	0(0)	
APC	26/54/42				0,533
Yok		22(84,6)	43(79,6)	37(88,1)	
Var		4(15,4)	11(20,4)	5(11,9)	
VPC	26/54/42				0,323
Yok		25(96,2)	47(87)	40(95,2)	
Var		1(3,8)	7(13)	2(4,8)	

*Pearson ki-kare testi,Fisher exact test,n(%)

TSH: Tiroid stimulan hormon, AF: Atrial Fibrilasyon, APC: Atrial prematür kasılma, VPC: Ventriküler prematür kasılma.

EKG ile hesaplanan QTd ve QTcd her 3 grupta da normal referans değerleri arasında olmakla beraber, bu parametreler ile TSH supresyon grupları arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Supresyon gruplarında QTd ve QTcd değerleri replasman grubuna göre anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur. Holter incelemesi ile değerlendirdiğimiz kalp hızı varyabilitesinin zaman ölçümlü incelemelerinde gruplar arasında farklılık saptanmamıştır (Tablo 10).

QTd, QTcd, değerlerini etkileyebilecek değişkenler için multivariate regresyon analizi yapıldı (Tablo 11). Yapılan analizlerde TSH değişkeninin QTd ($\beta = -0,299$; $p=0,002$) ve QTc ($\beta = -0,300$; $p=0,002$) değerlerini diğer değişkenlerden bağımsız olarak etkilediğı tespit edilmiştir. Yani TSH değeri azaldıkça QT ve/veya QTcd artmaktadır.

Tablo 10. Diferansiye Tiroid Kanserli Hastalarda TSH Supresyon Derecesine Göre HRV (Kalp Hızı Varyabilitesi) Sonuçları

Değişkenler	TSH Aralıkları				p	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
		<0,1	0,1-0,5	0,5 - 2				
HRmax(atım/dk)	26/54/42	125,5(117-134)	123(116-134)	125(120-130)	0,812 ^k	-	-	-
HRmin(atım/dk)	26/54/42	54±8,4	50,94±5,64	51,07±6	0,112 ^F	-	-	-
HRort(atım/dk)	26/54/42	74(70-77)	73,5(70-76)	72(70-76)	0,463 ^k	-	-	-
SDNN (ms)	26/54/42	135,23±48,76	143,41±33,54	138,9±33,1	0,633 ^F	-	-	-
SDNNIdx (ms)	26/54/42	52,5(42-80)	67(55-82)	62,5(52-80)	0,172 ^k	-	-	-
SDANN (ms)	26/54/42	127,5(87-171)	142,5(119-180)	142,5(113-172)	0,146 ^k	-	-	-
rMSSD (ms)	26/54/42	44(32-78)	53,5(44-69)	55(41-77)	0,507 ^k	-	-	-
PNN50 (ms)	26/54/42	12(6-23)	14(8-22)	13(7-19)	0,800 ^k	-	-	-
QTdispersiyon(ms)	27/55/43	40(34-48)	36(30-44)	26(20-38)	<0,001 ^k	0,176	<0,001	0,002
QTcdispersiyon(ms)	27/55/43	45(38-52)	39(32-46)	30(22-41)	<0,001 ^k	0,057	<0,001	0,008

^kKruskal WallisH test, Post Hoc Bonferroni düzeltmesi, *med(IQR)*, ^FOneway Anova testi, Post Hoc LSD test, *ort±SS*. Post-hoc analiz sonuçlarında kullanılan rakamların karşılıkları şöyledir: 1: TSH değeri 0,1'den küçük olanlar 2: TSH değeri 0,1 ile 0,5 arasında olanlar. 3: TSH değeri 0,5 ile 2 arasında olanlar. HRV: Kalp hızı varyabilitesi, HRmax: maksimum kalp hızı, HRmin: minimum kalp hızı, HRort: ortalama kalp hızı, SDNN: tüm N-N aralıklarının standart sapması, SDNNIdx: N-N aralıklarının standart sapmalarının ortalaması, SDANN: NN aralıklarının ortalamasının standart sapması, rMSSD: ardışık NN aralık farkının kök ortalama karesi , PNN50: ardışık normal sinüs (NN) aralıklarındaki değişikliğın 50 ms'yi aştığı saat sayısı,

Tablo11. Qt Dispersiyon ve Qtc Dispersiyonu İçin Multivariate Linner Regresyon Analizi

Değişkenler	QTdispersiyon		QTcdispersiyon	
	β	p	β	p
Yaş (yıl)	0,100	0,282	0,084	0,368
BMI (kg/m ²)	-0,049	0,590	-0,032	0,723
TSH (mIU/L)	-0,299	0,002	-0,300	0,002
ST4 (ng/dL)	0,090	0,352	0,110	0,253
ST3 (ng/dL)	0,071	0,429	0,049	0,585

TSH: Tiroid stimulan hormon, ST4: Serbest T4, ST3: Serbest T3, BMI: Beden kitle indeksi

TARTIŞMA

Bu çalışmada tirotropin supresyon tedavisinin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Araştırmalarda, TSH seviyeleri baskılanmış DTK'li hastaların, özellikle de yaşlıların, aritmiler, istenmeyen kardiyak olaylar ve hatta kardiyovasküler mortalite riski altında olduğunu düşündürebilecek sonuçlar mevcuttur (103). Bazı araştırmacılar, TSH seviyesini normalin alt limitinde tutulduğunda riskin aynı şekilde devam etmediğini öne sürerken, diğerleri, TSH seviyesi $>0,5$ mU/ olan DTK'li hastalarda riskin devam etme eğiliminde olduğunu belirtmiştir (103,110). TSH supresyonunun kardiyak olumsuz etkileri hakkındaki çalışmalar sınırlı ve çelişkilidir.

Çalışmamızda DTK'lı olguların %90,4'ü kadın, %9,6'sı erkek cinsiyetteydi. DTK insidansı son dönemde dünya genelinde artmıştır ve bu kısmen klinik uygulamadaki değişikliklerle açıklanmaktadır. Aslında, bazı ülkelerde sistematik bir taramanın kurulması, küçük kanserlerin tespiti, aşırı teşhis (overdiagnosis) ve aşırı tedaviden (overtreatment) oluşan bir vaka artışına yol açmıştır. Oysa saptanan bu vaka artışı, mortalitede bir değişiklik ile ilişkilendirilmemiştir (111,112). Kadınlarda tiroid kanseri oranı erkeklere nazaran daha fazla olduğu için, bu durumdan kadınların etkilenme olasılığı erkeklerden daha fazladır (113,114). Ayrıca kadın/erkek oranı yaşla, daha doğrusu üreme çağına girilmesiyle birlikte değişmektedir. Cinsiyetler arası bu fark 15 yaşından itibaren artmakta ve 50-55 yaş civarında tekrar azalmaya başlamaktadır (112). Güncel bir çalışmada Shobab ver ark. DTK olguları arasında kadın baskınlığına dikkat çekerek, cinsiyet hormonları, genetik ve bağışıklık sisteminin bu farkta rolü olabileceğini bildirmiştir (115). Suteau ve ark. ise diğer bir kapsamlı güncel çalışmada kadın cinsiyette DTK sıklığının daha fazla olduğunu belirtmiş, cinsiyetler arası bu frekans farklılığının, hastanın davranışındaki ve yapılan tiroid araştırmaları arasındaki farklılıklara bağlı olarak ortaya çıkmış olabileceğini ileri sürmüştür (116). Çalışmamızda da literatürde yayınlanan diğer çalışmalarla uyumlu olarak kadın cinsiyetin DTK olguları arasında baskın cinsiyet olduğu belirlenmiştir.

Çalışmamızda AF vakaların sadece 1'inde ve TSH değeri 0,1-0,5 aralığında tutulan supresyon grubunda saptandı. Bir çalışmada L-T4 ile TSH supresyon tedavisi alan DTK hastalarında AF prevalansının %10,3'e kadar arttığı ve 60 yaşından büyük hastalarda %17,5'e ulaştığı bulunmuştur (117). Bir diğer çalışmada DTK'li supresif doz L-T4 tedavisi alan 98 vakanın hiç birinde AF saptanmamıştır (118). Çalışma tasarımında diyabet ve kardiyovasküler hastalığın ekarte edilmiş olması ve 60 yaş altı vakaların seçilmiş olması bu durumu etkilemiş olabilir. Bizim çalışmamızda da kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon ve diyabetes mellitusu olan vakalar ekarte edilmişti. Hesselink ve ark. DTK'li (TSH < 0,5 mcU/mL %85,7'de) 518 hastayı 1563 kişilik bir kontrol grubuyla karşılaştırmıştır. Kontrol grubunda 42 (%2,7), çalışma grubunda 35 (%6,8) kişide AF saptamışlardır. Ancak çalışma grubunun yaş ortalaması ($59,9 \pm 10,8$ 'a karşın $47,7 \pm 13,9$ yıl) kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek ve bu olgularda hipertansiyon daha fazladır (%49'a karşın %15) (119). Birçok çalışmada subklinik hipertiroidisi olanlarda AF riskinin arttığını göstermiş olsa da, bazı çalışmalarda da normal popülasyona benzer bulunmuştur. Bu durum dahil edilen bireylerin yaşına, arteriyel hipertansiyon varlığına, vakaların cinsiyeti ve menopoz durumuna ve eşlik eden komorbid hastalıklarına bağlanmıştır (119-122) Çalışmamızda ise supresyon ve replasman grupları arasında AF açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Bu çalışmada holter sonuçlarına göre olguların %16,4'sında APC ve 8,2'sinde VPC tespit edilmiştir. TSH supresyon grupları arasında APC ve VPC sıklığı açısından farklılık istatistiksel anlama ulaşmasada fark en çok TSH supresyon derecesi 0.1-0.5 mIU/L arası olan grupta mevcuttu. TSH değeri 0.1mIU/L'nin altında olan hastaların sayısının diğer gruplara göre daha az kişiden oluşması bu sonucu etkilemiş olabilir. Aynı şekilde Kaziród-Wolski ve ark. çalışmasında TSH supresyon grupları arasında supraventriküler ve ventriküler aritmi prevalansında fark saptanmamıştır (118). Shapiro ve ark.'da TSH baskılanmış hastalar ile kontrol grubu arasında APC açısından fark bulamamıştır (4). Biondi ve ark. çalışmasında ise DTK nedeniyle supresyon tedavisi alan hastalarda kontrol grubuna göre supraventriküler ekstrasistol görülme oranının anlamlı olarak daha fazla olduğunu saptamakla beraber aynı grubun bir diğer çalışmasında endojen subklinik hipertiroidizm olan hastalarla kontrol grubu arasında supraventriküler ekstrasistolda istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemişlerdir

(102,123). Çalışmamızda ise tirotropin supresyon tedavisi alan olguların genel popülasyon ile benzer düzeyde aritmi sıklıklarına sahip olduğu ve TSH düzeyi ile aritmi sıklığı arasında anlamlı ilişki olmadığı saptanmıştır. 2015 de güncelenen ATA klavuzu ile hastaların risk kategorilerine göre TSH supresyonlarına daha iyi dikkat edilmesi ve başlangıç risk değerlendirmelerinden sonra tüm vakalara erken dönemde yapılan tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesi sonucunda risk gruplarının değişebilmesi ile daha agresif TSH supresyonun terk edilmesinin bu konuda önemli bir etken olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca DTK'de L-T4 ile uzun süreli TSH baskılama tedavisi alan, hastalar sıklıkla ekzojen subklinik hipertiroidizm veya değişken derecelerde tirotoksikozla karşılaşır. Endojen hipertiroidizmde ise baskın olarak daha çok yüksek ST3 seviyeleri mevcuttur. Bu durum endojen hipertiroidi vakalarında daha fazla kardiyak yan etki veya aritmi saptanması ile ilişkili olarak düşünülmüştür (124). Geleneksel olarak, eksojen tirotoksikozda T3 seviyeleri, totale yakın veya total tiroidektomi geçirmiş olan standart LT4 tedavisi ile normal olarak korunmuştur.

Kalp hızı sempatik ve parasempatik sistemin etkilerine bağlı olarak atımlar arasında değişkenlik gösterir. 24 saatlik holter elektrokardiyografi ile kaydedilen HRV, kalbin hem sempatik hem de parasempatik etkilerin neden olduğu kalp hızının genel değişkenliğine karşılık gelir. Bu çalışmada 24 saat ritm holter incelemesi ile değerlendirdiğimiz zaman bağımlı HRV parametrelerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptamadık. Bununla beraber TSH aralığı <0.1 mIU/L olan grupta zaman bağımlı değişkenler olan SDNN, SDNNidx, SDANN, rMSSD, PNN50 değerlerinde diğer gruplara göre daha kısa değerler kaydettik. Daha kısa zaman alanı SDNN ve SDANN değerleri, HRV'ye daha fazla sempatik sinir sistemi katkısı olduğunu gösterir. Yine düşük zaman alanı rMSSD ve PNN50 değerleri de HRV'ye yansıyan daha az vagal aracılı değişiklikleri gösterir (125).

Liu ve ark. çalışmasında 271 DTK'li vaka değerlendirilmiş çalışmamıza benzer şekilde hastaları TSH supresyon gruplarına göre düzenlenmiştir. Supresyon derecesi arttıkça HRV'nin anlamlı olarak azaldığını göstermişlerdir (5). Bizim çalışmamızda $TSH < 0.1$ mIU/L olan grupta HRV, replasman grubuna göre daha düşük bulunsada; belki de vaka sayılarımızın az olması sonuçlarımızın istatistiksel anlam

göstermemesine neden olmuş olabilir. Kaminski ve ark. HRV'nin zaman bağımlı parametrelerinden rMSSD'nin subklinik hipertiroid grupta ötiroid gruba göre daha kısa olduğunu ve yine bu grupta ortalama kalp hızının daha yüksek olduğunu tespit etmiştir (126). Ancak bu çalışmada vakalar DTK olmayıp endojen subklinik hipertiroidili olgulardan oluşmaktadır. Çalışmamızda supresyon ve replasman grupları arasında ortalama kalp hızı açısından anlamlı fark tespit edilememiştir. Benzer şekilde Kaziród-Wolski ve ark. çalışmasında da TSH supresyon grupları arasında maksimum, ortalama ve minimum kalp hızlarında anlamlı fark yoktu (118). Çeşitli çalışmalarda TSH azaldıkça ortalama kalp hızlarında artış olduğu bildirilse de bununla uyumlu olmayan çalışmalar da mevcuttur (4,118,123). Yüksek hasta sayılı homojen gruplardan oluşan çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda olgulara EKG çekilerek QT süreleri incelenmiş olup, Bazett formülüyle, düzeltilmiş QT hesaplandı (QTc). QT dispersiyonu (QTd), en uzun ve en kısa QT aralıkları arasındaki fark olarak hesaplandı. Supresyon gruplarında QTd ve QTc dispersiyonu (QTcd) değerleri replasman grubuna göre anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur. Aynı zamanda QTd ve QTcd için yapılan multivariate regresyon analizinde TSH değeri QTd ($\beta = -0,299$; $p=0,002$) ve QTcd ($\beta = -0,300$; $p=0,002$) etkileyen bağımsız bir faktör olarak tespit edilmiştir. Yani TSH değeri azaldıkça QT ve/veya QTcd artmaktadır. Bazı araştırmalarda, hipertiroidizm ile QT ve QTc uzaması arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (127-129). Bu ilişkiyi açıklayan muhtemel bir hipotez: aşırı tiroid hormonunun kardiyak sodyum/potasyum adenozin trifosfat seviyesini arttırarak hücre içi potasyum seviyesinde bir artışa yol açabileceği ve bunu takiben bir membran hiperpolarizasyonuna ve QTc aralığının uzamasına yol açabileceğidir (130,131). Liu ve ark. 20 ila 70 yaş aralığındaki 33 erkek ve 238 kadından oluşan DTK'li olgularda çalışmamızla uyumlu olarak üç farklı TSH düzeyinde QTd ve QTcd sürelerini incelemişlerdir. TSH supresyon gruplarında QTd ve QTcd sürelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak uzun olduğunu; ayrıca hastalarda QTd ile TSH arasında ters yönde korelasyon saptadıklarını bildirmişlerdir (5). Diğer bir çalışmada Lee ve ark. QTcd değerleri ile tiroid hormonları arasındaki korelasyon ilişkisini değerlendirmiş, QTcd değeri ile TSH değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptamazken, ST4 ile QTcd arasında aynı yönde anlamlı korelasyon ilişkisi rapor etmişlerdir (130). Bununla beraber literatürde güncel bir kardiyovasküler risk

belirteci olarak son zamanlarda ön plana çıkan QTd ve QTcd ile ilgili DTK'li olgularda veri kısıtlıdır.

Çalışmamızda ekokardiyografi ile hastalar sistolik ve diyastolik fonksiyonlar açısından değerlendirilmiştir. TSH değerleri 0,1 mIU/L'in altında olan hastaların sol ventrikül EDD değerleri 0,5-2 mIU/L aralığında olan replasman grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ($45,35 \pm 3,54$ ve $42,74 \pm 6,08$; $p=0,016$). Ancak tüm gruplarda sol ventrikül EDD normal referans aralıkları içerisinde. Yine erken diyastolik dolum hızını gösteren E velositesi TSH 0.1-0.5 mIU/L arasında olan supresyon grubunda replasman grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. TSH<0.1 mIU/L olan supresyon grubunda da E velositesi replasman grubuna göre düşük bulunsada bu istatistiksel anlam göstermemiştir. Daha önce DTK'li hastalarda diyastolik fonksiyonları araştıran 5 farklı çalışmada Pulse Wave Doppler ile erken diyastolik dolum hızı (E) ölçülmüş, iki çalışmada DTK hastalarında E değerinin anlamlı olarak azaldığı saptanırken (132,133), diğer üçünde farklılık bulunmamıştır (4,134,135). Yine aynı çalışmalarda geç diyastolik dolum hızı (A) ve E/A oranlarında anlamlı değişim saptanmamıştır (4,132-135).

Hong ve ark. 14 DTK'li hasta ve benzer sayıda kontrol grubu dahil edilmiş, tüm hastalara ekokardiyografik değerlendirme yapılmıştır. Kontrol grubu ile DTK'li bireyler arasında sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında (EF) fark saptanmamış, Sol ventrikül kitle indeksi kontrol grubundan daha yüksek bulunmakla beraber anlamlılık göstermemiştir. Yine aynı çalışmada diyastolik ekokardiyografik parametreler olan E, A, E' velositelerinde de fark bulunamamıştır. Ancak bu çalışmada hasta sayısı oldukça azdır (134). Biondi ve ark. uzun süreli LT4 tedavisinin, kontrollere göre belirgin olarak daha yüksek LVMi, artmış kalp hızı ve önemli ölçüde bozulmuş kardiyak rezerv ve egzersiz kapasitesi ile ilişkili olduğunu birkaç çalışmayla göstermiştir. Ancak bu çalışmalar çoğunlukla heterojen gruplarda veya semptomatik vakalarda gerçekleştirilmiştir (87,123). Bizim çalışmamızda ise hastaların tümü asemptomatik, premenopozal ve/veya 50 yaş altı DTK'li homojen bir gruptan oluşmaktadır. Hastalarımızda gruplar arası LVMi açısından bir fark bulunmamıştır.

Fazio ve ark. DTK hastalarında levotiroksin ile TSH baskılayıcı tedavinin LVM'yi kontrol grubuna göre arttırdığını ve diyastolik disfonksiyona neden olduğunu

bildirmişlerdir. Araştırmacılar semptomatik olan bu vakalara β bloker verdiklerinde bu bulguların düzeldiğini göstermiştir (136). Shapiro ve ark. 17 DTK'li vakayı değerlendirdikleri çalışmalarında tamamen normal bireylerden oluşan kontrol grubuyla supresyon tedavisi alan hastalar arasında erken ve geç diyastolik dolumu gösteren E, A ve E/A oranında farklılık tespit etmemişlerdir. Araştırmacılar diğer bazı çalışmalarda da olduğu gibi DTK grubunda LVMi'nin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptasalar da bu değer referans aralıkları içerisinde kalmıştır (4). Fazio ve ark. beta-adrenerjik blokajla tedavi edilen semptomatik hastalarda LVMi'nin tersine döndüğünü gösterse de, bu bulgunun genel olarak anlamlı mı yoksa bireysel hastalarda mı gerçekleşmiş olduğunu anlamak için L-T4 tedavisinden önce ve sonra LVMi'ne bakılarak bu durumun açıklığa kavuşturulması; kimlere bu tedavinin verilmesi gerektiği konusunda daha aydınlatıcı olacaktır.

Çeşitli araştırmalarda TSH suprese gruplarda anlamlı olarak artmış IVST (87,137), LVPWT (87) ve LVMi (4,87,137) ile meydana gelen miyokardiyal remodeling raporlanmıştır. Bizim çalışmamızda ise mevcut parametreler supresyon ve kontrol grupları arasında anlamlı fark gözlenmemiş ancak sol ventrikül EDD değerinde anlamlı artış saptanmıştır. Çalışmamızda hipertansiyon, diyabetes mellitus, kardiyak hastalık ve semptomları olan vakalarında ihmal edilmemesi ve hasta popülasyonumuzun diğer çalışmalara oranla daha genç olması kardiyak fonksiyonların büyük oranda normal bulunmasına neden olabilir. Yapılan güncel ve kapsamlı bir meta-analiz çalışmasında tiroid kanser cerrahisi sonrasında TSH supresyon tedavisi alan olgularda EF ve sol ventrikül diyastol sonu çapı (EDD) değerlerini yayınlayan 5 farklı çalışmanın sonuçları genel olarak değerlendirilmiş ve TSH supresyon düzeyi ile EDD değerleri arasında anlamlı düzeyde bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (138). Bunun yanı sıra sabit doz L-T4 ile uzun süreli TSH-baskılayıcı tedavi alan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada, LVEDD'de küçük fakat anlamlı bir artış gözlenmiştir (139). Gullu ve ark. da benzer olarak çalışmasında L-T4 supresyon tedavisi alan olgularda TSH grupları arasında EDD değerleri bakımından anlamlı bir farklılık olmadığını bildirmiştir (140). Bu sonuçlar çalışmamızla uyumlu olmasa da, çalışmalar arası bu farklılıkların çalışmalara dahil edilen olgular arası farklılıktan kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür. Zaten bizim çalışmamızda da gruplar arası EDD fark arz etse de normal referans sınırları içerisinde kalmıştır.

Çalışmamızın güçlü yanları sadece DTK olan homojen bir gruptan oluşması, vakaların risk gruplarına göre ayrılarak karşılaştırılması, tüm olguların 50 yaş altı bireylerden oluşması, kadın vakaların tümünün premenopozal bireylerden oluşması, bir yıldan daha uzun zaman diliminde LT-4 maruziyetinin olması, kardiyak hastalık ve /veya semptomu olanların çalışmaya dahil edilmemesi, bakılan tüm parametrelerin alanında uzman iki kardiyolog tarafından çift kör olarak değerlendirilmesidir. Bu çalışmanın kısıtlı yanları ise, sol ventrikül diyastolik işlevi ile ilişkili olan A' hızı, deselerasyon zamanı, izovolümetrik gevşeme süresi vb. ölçümlerin yapılamaması, nispeten vaka sayısının azlığı ve çalışmanın tek merkezde dizayn edilmesidir.

Sonuç olarak, bu çalışmada, eksojen L-T4 verilen DTK'li hastalarda AF riskinin anlamlı olarak artmadığını, TSH düzeyinin QTd ve QTcd değerleri ile ters yönde, E ve EDD değerleri ile ise aynı yönde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, TSH düzeyinin doğrudan sol ventriküler hacmi ve ventriküler repolarizasyonu modüle edebileceği sonucuna vardık. Ek olarak DTK'li hastalarda QTd, QTcd, değerlerinin klinik pratikte değerlendirilmesi, kardiyovasküler riski izlemek ve tedavi kararını desteklemek için klinisyenlere önemli ipuçları sağlayabilir. Bu açıdan yapılacak prospektif ve çok merkezli çalışmalarla DTK'li olgularda L-T4 ile supresyon tedavisi ve kardiyak etkileri daha detaylı olarak ortaya konulabilir. Yakın zamanda revize edilmiş kılavuzlarda ele alındığı gibi, çalışmamızın sonuçları tiroid kanserinin taranması ve tedavisinde ve ardından TSH baskılama tedavisinde daha dikkatli olunmasını gerektirmektedir.

SONUÇLAR

Üçüncü basamak bir üniversite hastanesinde L-T4 supresyon tedavisi alan opere DTK'li 125 hastada L-T4 supresyon tedavisinin kardiyak fonksiyonlar üzerine etkisinin değerlendirildiği bu çalışmanın sonuçları şu şekildedir:

- Tiroidektomi sonrası DTK'li hastalarda baskılayıcı dozlarda levotiroksin kullanımı, supraventriküler veya ventriküler ekstrasistol veya paroksizmal supraventriküler taşikardi riskini anlamlı olarak artırmadı. Ayrıca supresyon ve replasman grupları arasında AF riski açısından farklılık bulunamadı.
- Holter incelemesi ile değerlendirdiğimiz kalp hızı varyabilitesinin zaman ölçümlü incelemelerinde gruplar arasında farklılık saptanmamıştır.
- TSH değerleri 0,1'den küçük olan hastaların sol ventrikül EDD değerleri, TSH değeri 0,5-2 aralığında olan hastalardan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.
- TSH değerleri 0,1-0,5 arasında olan hastaların erken diyastolik dolumda mitral kapak velositesini gösteren E değerleri TSH değeri 0,5-2 aralığında olanlardan anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.
- TSH değerleri 0,5-2 arasında olan yani replasman grubunda QTd ve QTcd değerleri diğer gruplara göre daha düşük bulunmuştur. TSH değeri azaldıkça QT ve/veya QTc dispersiyonu arttığı saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26: 1-133.
2. Do Cao C, Wémeau JL. Risk-benefit ratio for TSH- suppressive Levothyroxine therapy in differentiated thyroid cancer. *Annales d'Endocrinologie*. 2015;76(1, Supplement 1):1S47-1S52.
3. Parker WA, Edafe O, Balasubramanian SP. Long-term treatment-related morbidity in differentiated thyroid cancer: a systematic review of the literature. *Pragmatic and Observational Research*. 2017:57-67.
4. Shapiro L, Sievert R, Ong L, Ocampo E, Chance R, Lee M, et al. Minimal cardiac effects in asymptomatic athyreotic patients chronically treated with thyrotropin-suppressive doses of L-thyroxine. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997;82(8):2592-5.
5. Liu C, Lv H, Li Q, Fu S, Tan J, Wang C, et al. Effect of thyrotropin suppressive therapy on heart rate variability and QT dispersion in patients with differentiated thyroid cancer. *Medicine*. 2020;99(28).
6. Hong K-S, Son J-W, Ryu OH, Choi M-G, Hong JY, Lee SJ. Cardiac effects of thyrotropin oversuppression with levothyroxine in young women with differentiated thyroid cancer. *International Journal of Endocrinology*. 2016;2016.
7. Wang R, Yang L, Jin S, Han X, Liu B. Thyroid stimulating hormone suppression time on cardiac function of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer Cell International*. 2018; 18:1-6.
8. Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM. Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. *American heart journal*. 1994;127(5):1376-81.
9. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, et al. Overview of the 2022 WHO classification of thyroid neoplasms. *Endocr Pathol* 2022; 33:27-63.
10. Tuttle RM, Haugen BR, Perrier ND. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why? *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 2017;27(6):751-6.
11. Momesso D, Vaisman F, Yang SP, Bulzico D, Corbo R, Vaisman M, et al. Dynamic Risk Stratification in Patients with Differentiated Thyroid Cancer Treated Without Radioactive Iodine. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2016;101(7):2692-700.
12. Van Herle AJ, Uller RP, Matthews NL, Brown J. Radioimmunoassay for Measurement of Thyroglobulin in Human Serum. *The Journal of clinical investigation*. 1973;52(6):1320-7.

13. Schlumberger M, P C, Fragu P, Lumbroso J, Parmentier C, Tubiana M. Circulating Thyroglobulin and Thyroid Hormones in Patients with Metastases of Differentiated Thyroid Carcinoma: Relationship to Serum Thyrotropin Levels. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1980;51(3):513-9.
14. Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI, et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1999;84(11):3877-85.
15. Pacini F, Ladenson P, Schlumberger M, Driedger A, Luster M, Kloos NA, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;91(3):926-32.
16. Schlumberger M, Ricard M, de Pouvourville G, Pacini F. How the availability of recombinant human TSH has changed the management of patients who have thyroid cancer. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism*. 2007;3(9):641-50.
17. Brassard M, Borget I, Edet-Sanson A, Giraudet A-L, Mundler O, Toubeau M, et al. Long-term follow-up of patients with papillary and follicular thyroid cancer: a prospective study on 715 patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(5):1352-9.
18. Netzel BC, Grebe SKG, Leon BGC, Castro MR, Clark PM, Hoofnagle AN, et al. Thyroglobulin (Tg) Testing Revisited: Tg Assays, TgAb Assays, and Correlation of Results With Clinical Outcomes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(8):E1074-83.
19. Spencer CA, Fatemi S. Thyroglobulin antibody (TgAb) methods- Strengths, pitfalls and clinical utility for monitoring TgAb-positive patients with differentiated thyroid cancer. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2013;27(5):701-12.
20. Leboulleux S, Girard E, Rose M, Travagli JP, Sabbah N, Caillou B, et al. Ultrasound Criteria of Malignancy for Cervical Lymph Nodes in Patients Followed Up for Differentiated Thyroid Cancer. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(9):3590-4.
21. Leenhardt L, Hegedüs L, Paschke R, Rago T, Russ G. 2013 European Thyroid Association Guidelines for Cervical Ultrasound Scan and Ultrasound-Guided Techniques in the Postoperative Management of Patients with Thyroid Cancer. *European thyroid journal*. 2013;23(3):147-59.
22. Pacini F, Fugazzola L, Lippi F, Ceccarelli C, Centoni R, Miccoli P, et al. Detection of thyroglobulin in fine needle aspirates of nonthyroidal neck masses: a clue to the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1992;74(6):1401-4.
23. Nascimento C, Borget I, A AG, Deandreis D, Hartl DM, Lumbroso J, et al. Postoperative Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography: An Important Imaging Modality in Patients with Aggressive Histology of Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 2015;25(4):437-44.

24. Leboulleux S, Bez IE, Borget I, Elleuch M, Deandreis D, Ghuzlan AA, et al. Postradioiodine treatment whole-body scan in the era of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for differentiated thyroid carcinoma with elevated serum thyroglobulin levels. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 2012;22(8):832-8.
25. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, Reibke R, Gonen M, Strauss HW, et al. Real-Time Prognosis for Metastatic Thyroid Carcinoma Based on 2-[18F] Fluoro-2-Deoxy-d-Glucose-Positron Emission Tomography Scanning. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;91(2):498-505.
26. Leboulleux S, Schroeder PR, Schlumberger M, Ladenson PW. The role of PET in follow-up of patients treated for differentiated epithelial thyroid cancers. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism*. 2007;3(2):112-21.
27. Wu D, Ylli D, Heimlich SL, Burman KD, Wartofsky L, Van Nostrand D. 124 I Positron Emission Tomography/Computed Tomography Versus Conventional Radioiodine Imaging in Differentiated Thyroid Cancer: A Review. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 2019;29(11):1523-35.
28. Plyku D, Hobbs RF, Huang K, Atkins F, Garcia C, Sgouros G, et al. Recombinant Human Thyroid-Stimulating Hormone Versus Thyroid Hormone Withdrawal in 124I PET/CT-Based Dosimetry for 131I Therapy of Metastatic Differentiated Thyroid Cancer. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2017;58(7):1146-54.
29. Wang TS, Sosa JA. Thyroid surgery for differentiated thyroid cancer — recent advances and future directions. *Nature reviews Endocrinology*. 2018;14(11):670-83.
30. Russell MD, Kamani D, Randolph GW. Modern surgery for advanced thyroid cancer: a tailored approach. *Gland surgery*. 2020;9(Suppl 2): S105-S19.
31. Hauch A, Al-Qurayshi Z, Randolph GW, Kandil E. Total Thyroidectomy is Associated with Increased Risk of Complications for Low- and High-Volume Surgeons. *Annals of surgical oncology*. 2014;21(12):3844-52.
32. Adam MA, Pura J, Gu L, Dinan MA, Tyler DS, Reed SD, et al. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis of 61,775 patients. *Annals of surgery*. 2014;260(4):601-7.
33. Lamartina L, Durante C, Filetti S, Cooper DS. Low-Risk Differentiated Thyroid Cancer and Radioiodine Remnant Ablation: A Systematic Review of the Literature. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(5):1748-61.
34. Sacks W, Fung CH, Chang JT, Waxman AD, Braunstein GD. The effectiveness of radioactive iodine for treatment of low-risk thyroid cancer: a systematic analysis of the peer-reviewed literature from 1966 to April 2008. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 2010;20(11):1235-45.
35. Schvartz C, Bonnetain F, Dabakuyo S, Gauthier M, Cueff A, Fieffe S, et al. Impact on overall survival of radioactive iodine in low-risk differentiated thyroid cancer patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(5):1526-35.
36. Durante C, Montesano T, Attard M, Torlontano M, Monzani F, Costante G, et al. Long-term surveillance of papillary thyroid cancer patients who do not undergo postoperative

radioiodine remnant ablation: Is there a role for serum thyroglobulin measurement? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(8):2748-53.

37. Sugitani I, Fujimoto Y. Does Postoperative Thyrotropin Suppression Therapy Truly Decrease Recurrence in Papillary Thyroid Carcinoma? A Randomized Controlled Trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(10):4576-83.

38. Grani G, Ramundo V, Verrienti A, Sponziello M, Durante C. Thyroid hormone therapy in differentiated thyroid cancer. *Endocrine*. 2019;66(1):43-50.

39. Durante C, Montesano T, Torlontano M, Attard M, Monzani F, Tumino S, et al. Papillary thyroid cancer: time course of recurrences during postsurgery surveillance. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(2):636-42.

40. Baudin E, Cao CD, Cailleux AF, Leboulleux S, Travagli J-P, Schlumberger M. Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(3):1107-11.

41. Vaisman F, Momesso D, Bulzico D, Pessoa CHCN, Dias FL, Corbo R, et al. Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy. *Clinical endocrinology*. 2012;77(1):132-8.

42. Hartl DM, Mamelie E, Borget I, Leboulleux S, Mirghani H, Schlumberger M. Influence of Prophylactic Neck Dissection on Rate of Retreatment for Papillary Thyroid Carcinoma. *World journal of surgery*. 2013;37(8):1951-8.

43. Hartl DM, Leboulleux S, Ghuzlan AA, Baudin E, Chami L, Schlumberger M, et al. Optimization of staging of the neck with prophylactic central and lateral neck dissection for papillary thyroid carcinoma. *Annals of surgery*. 2012;255(4):777-83.

44. Rosario PW, Furtado MS, Mourão GF, Calsolari MR. Patients with Papillary Thyroid Carcinoma at Intermediate Risk of Recurrence According to American Thyroid Association Criteria Can Be Reclassified as Low Risk When the Postoperative Thyroglobulin Is Low. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 2015;25(11):1243-8.

45. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky DR, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 2006;16(12):1229-42.

46. Tuttle RM, Tala H, Shah JP, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 2010;20(12):1341-9.

47. Hay ID, Johnson TR, Kaggal S, Reinalda MS, Iñiguez-Ariza NM, Grant CS, et al. Papillary Thyroid Carcinoma (PTC) in Children and Adults: Comparison of Initial Presentation and Long-Term Postoperative Outcome in 4432 Patients Consecutively Treated at the Mayo Clinic During Eight Decades (1936–2015). *World journal of surgery*. 2017;42(2):329-42.

48. Nixon IJ, Ganly I, Patel SG, Palmer FL, Di Lorenzo MM, Grewal RK, et al. The results of selective use of radioactive iodine on survival and on recurrence in the management of

papillary thyroid cancer, based on Memorial Sloan-Kettering Cancer Center risk group stratification. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 2013;23(6):683-94.

49. Verburg FA, Flux GD, Giovanella L, Van Nostrand D, Muylle K, Luster M. Differentiated thyroid cancer patients potentially benefitting from postoperative I-131 therapy: a review of the literature of the past decade. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2019;47(1):78-83.

50. Tuttle RM, Ahuja S, Avram AM, Bernet V, Bourguet P, Daniels GH, et al. Controversies, Consensus, and Collaboration in the Use of 131 I Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: A Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 2019;29(4):461-70.

51. Beckham TH, Romesser PB, Groen AH, Sabol C, Shaha AR, Sabra MM, et al. Intensity-Modulated Radiation Therapy With or Without Concurrent Chemotherapy in Nonanaplastic Thyroid Cancer with Unresectable or Gross Residual Disease. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 2018;28(9):1180-9.

52. Grani G, Zatelli MC, Alfò M, Montesano T, Torlontano M, Morelli S, et al. Real-World Performance of the American Thyroid Association Risk Estimates in Predicting 1-Year Differentiated Thyroid Cancer Outcomes: A Prospective Multicenter Study of 2000 Patients. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 2020;31(2):264-71.

53. Shah S, Boucai L. Effect of Age on Response to Therapy and Mortality in Patients With Thyroid Cancer at High Risk of Recurrence. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2017;103(2):689-97.

54. Brabant G. Thyrotropin Suppressive Therapy in Thyroid Carcinoma: What Are the Targets? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(4):1167-9.

55. McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L, Guthrie LC, Pucino F, Sarlis NJ. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. *Annals of medicine*. 2002;34(7):554-64.

56. Cooper DS, Specker B, Ho M, Sperling M, Ladenson PW, Ross DS, et al. Thyrotropin Suppression and Disease Progression in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: Results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 1998;8(9):737-44.

57. Diessl S, Holzberger B, Mäder U, Grelle I, Smit JWA, Buck AK, et al. Impact of moderate vs stringent TSH suppression on survival in advanced differentiated thyroid carcinoma. *Clinical endocrinology*. 2012;76(4):586-92.

58. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga WM. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *European journal of endocrinology*. 2006;154(6):787-803.

59. Pitoia F, Ward LS, Wohllk N, Friguglietti CUM, Tomimori E, Gauna A, et al. Recommendations of the Latin American Thyroid Society on diagnosis and management of

differentiated thyroid cancer. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2009;53(7):884-7.

60. Borson-Chazot F, Bardet S, Bournaud C, Conte-Devolx B, Corone C, d'Herbomez M, et al. Guidelines for the management of differentiated thyroid carcinomas of vesicular origin. *Annales d'endocrinologie*. 2008;69(6):472-86.

61. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016; 69:1167.

62. Degertekin M, Erol C, Ergene O, Tokgozoglu L, Aksoy M, Erol M, Eren M, Sahin M, Eroglu E, Mutlu B, Kozan O (2012). Türkiye'deki kalp yetersizliği prevalansı ve ongordurucuları: HAPPY çalışması. *Türk Kardiyoloji Dernegi Arsivi*, 40(4), 298 - 308.

63. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:891- 975.

64. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Chest Physicians; International Society for Heart and Lung Transplantation; Heart Rhythm Society. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005;112: e154-235

65. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26:1115-40

66. Glassberg H, Kirkpatrick J, Ferrari VA. Imaging studies in patients with heart failure: Current and evolving technologies. *Crit Care Med* 2008; 36:28-36.

67. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10:165-93

68. Keleş İ, Gürgün C, İlerigelen B, ve ark. Kalp Yetersizliğine Güncel Bakış, Akademi yayın evi, İstanbul. 2014; 1:18-31.

69. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009; 22:107-33.

70. Maragiannis D and Nagueh SF. Echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic function: an update. *Curr Cardiol Rep*. 2015; 17:3.

71. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30:474-80.
72. Khankirawatana B, Khankirawatana S, Peterson B, et al. Peak atrial systolic mitral annular velocity by Doppler tissue reliably predicts left atrial systolic function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004; 17:353-60.
73. Nagueh SF, Sun H, Kopelen HA, et al. Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37:278-85.
74. Jeong EM and Dudley SC, Jr. Diastolic dysfunction. *Circ J*. 2015; 79:470-7.
75. Galderisi M. Diastolic dysfunction and diastolic heart failure: diagnostic, prognostic and therapeutic aspects. *Cardiovasc Ultrasound*. 2005; 3:9.
76. Çil A, Edem E, Göldeli Ö. Hipertansif Hastalarda Kalp Hızı Değişkenliği ile Kardiyovasküler Risk Faktörlerinin İlişkisi. *Sakarya Tıp Dergisi*. 2018; 8(2): 303-310.
77. La Rosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005 Apr 7;352(14):1425-35. Epub2005 Mar 8.
78. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996; 93:1043-1065.
79. Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS, Rottman JN. Time domain measurements of heart rate variability. *Cardiol Clin* 1992 Aug;10(3):487-98.
80. Evrengul H, Tanriverdi H, Dursunoglu D, et al. Time and frequency domain analyses of heart rate variability in patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 2005; 63: 131-9.
81. Zabel M, Prottoy S, Franz MR. Electrocardiographic indexes of dispersion of ventricular repolarization: an isolated heart validation study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:746-52
82. Day CP, McComb JM, Campbell RWF. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 1990; 63:342-4
83. Aksöyek S, Batur M, Atalar MK. Akut miyokard infarktüsü sonrası gelişen taşiaritmilerde QT dispersiyonu. *Türk Kardiyol Der Arş* 1996; 24:88-92
84. Zareba W, Moss AJ, Le Cessie S. Dispersion of ventricular repolarization and arrhythmic cardiac death in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1994; 74:550-553.
85. De Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, Hofman A, van Bommel JH, Grobbee DE. QTc dispersion predicts cardiac mortality in the elderly: the Rotterdam Study. *Circulation* 1998; 97:467-72.
86. Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *The Medical clinics of North America*. 2012;96(2):257-68.
87. Biondi B, Fazio S, Cuocolo A, Sabatini D, Nicolai E, Lombardi G, et al. Impaired cardiac reserve and exercise capacity in patients receiving long-term thyrotropin suppressive

therapy with levothyroxine. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1996;81(12):4224-8.

88. Sawin CT, Geller AI, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, et al. Low Serum Thyrotropin Concentrations as a Risk Factor for Atrial Fibrillation in Older Persons. *The New England journal of medicine*. 1994;331(19):1249-52.

89. Staffurth JS, Gibberd MC, Fui SN. Arterial embolism in thyrotoxicosis with atrial fibrillation. *Br Med J*. 1977;2(6088):688-90.

90. Packer M. Effect of catheter ablation on pre-existing abnormalities of left atrial systolic, diastolic, and neurohormonal functions in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2019;40(23):1873-9.

91. Mahajan R, Perera T, Elliott AD, Twomey DJ, Kumar S, Munwar DA, et al. Subclinical device-detected atrial fibrillation and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1407-15.

92. Gong IY, Atzema CL, Lega IC, Austin PC, Na Y, Rochon PA, et al. Levothyroxine dose and risk of atrial fibrillation: A nested case-control study. *Am Heart J*. 2021; 232:47-56.

93. Tribulova N, Knezl V, Shainberg A, Seki S, Soukup T. Thyroid hormones and cardiac arrhythmias. *Vascular pharmacology*. 2010;52(3-4):102-12.

94. Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2004;164(15):1675-8.

95. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med*. 1994;331(19):1249-52.

96. Forfar JC, Miller HC, Toft AD. Occult thyrotoxicosis: a correctable cause of "idiopathic" atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1979;44(1):9-12.

97. Mariscalco G, Klersy C, Zanobini M, Banach M, Ferrarese S, Borsani P, et al. Atrial fibrillation after isolated coronary surgery affects late survival. *Circulation*. 2008;118(16):1612-8.

98. Bielecka-Dabrowa A, Mikhailidis DP, Rysz J, Banach M. The mechanisms of atrial fibrillation in hyperthyroidism. *Thyroid Res*. 2009;2(1):4.

99. Heeringa J, van der Kuip DA Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006;27(8):949-53.

100. Ellervik C, Roselli C, Christophersen IE, Alonso A, Pietzner M, Sitlani CM, et al. Assessment of the Relationship Between Genetic Determinants of Thyroid Function and Atrial Fibrillation: A Mendelian Randomization Study. *JAMA Cardiol*. 2019;4(2):144-52.

101. Larsson SC, Allara E, Mason AM, Michaëlsson K, Burgess S. Thyroid Function and Dysfunction in Relation to 16 Cardiovascular Diseases. *Circ Genom Precis Med*. 2019;12(3):e002468.

102. Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Hegedüs L, Laurberg P, Kahaly GJ. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2015;4(3):149-63.
103. Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT, MacDonald TM, Morris AD, Leese GP. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):186-93.
104. Iskandar SB, Jordan RM, Peiris AN. Electrocardiographic abnormalities and endocrine diseases--part a: hyperthyroidism. *Tennessee Medicine: Journal of the Tennessee Medical Association*. 2007;100(8):47, 50-47, 50.
105. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation*. 2007;116(15):1725-35.
106. Osman F, Franklyn JA, Holder RL, Sheppard MC, Gammage MD. Cardiovascular manifestations of hyperthyroidism before and after antithyroid therapy: a matched case-control study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(1):71-81.
107. Brandt F, Green A, Hegedüs L, Brix TH. A critical review and meta-analysis of the association between overt hyperthyroidism and mortality. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(4):491-7.
108. Klein Hesselink EN, Klein Hesselink MS, de Bock GH, Gansevoort RT, Bakker SJ, Vredeveld EJ, et al. Long-term cardiovascular mortality in patients with differentiated thyroid carcinoma: an observational study. *J Clin Oncol*. 2013;31(32):4046-53.
109. Suh B, Shin DW, Park Y, Lim H, Yun JM, Song SO, et al. Increased cardiovascular risk in thyroid cancer patients taking levothyroxine: a nationwide cohort study in Korea. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(1):11-20.
110. Pajamäki N, Metso S, Hakala T, Ebeling T, Huhtala H, Ryödi E, et al. Long-term cardiovascular morbidity and mortality in patients treated for differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;88(2):303-10.
111. Ahn HS, Kim HJ, Kim KH, Lee YS, Han SJ, Kim Y, et al. Thyroid Cancer Screening in South Korea Increases Detection of Papillary Cancers with No Impact on Other Subtypes or Thyroid Cancer Mortality. *Thyroid*. 2016;26(11):1535-40.
112. Colonna M, Borson-Chazot F, Delafosse P, Schvartz C, Guizard AV. Progression of incidence and estimate of net survival from papillary thyroid cancers diagnosed between 2008 and 2016 in France. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2020;81(6):530-8.
113. Sassolas G, Hafdi-Nejjari Z, Remontet L, Bossard N, Belot A, Berger-Dutrieux N, et al. Thyroid cancer: is the incidence rise abating? *Eur J Endocrinol*. 2009;160(1):71-9.
114. Miranda-Filho A, Lortet-Tieulent J, Bray F, Cao B, Franceschi S, Vaccarella S, et al. Thyroid cancer incidence trends by histology in 25 countries: a population-based study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(4):225-34.
115. Shobab L, Burman KD, Wartofsky L. Sex differences in differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2022;32(3):224-35.
116. Suteau V, Munier M, Briet C, Rodien P. Sex Bias in Differentiated Thyroid Cancer. *Int J Mol Sci*. 2021;22(23).

117. Abonowara A, Quraishi AuR, Sapp JL, Alqambar MH, Saric A, O'Connell C, et al. Prevalence of atrial fibrillation in patients taking TSH suppression therapy for management of thyroid cancer. *Clinical and investigative medicine Medecine clinique et experimentale*. 2012;35(3):152-6.
118. Kaziród-Wolski K, Kowalska A, Sielski J, Biskup-Frużyńska M, Piotrowski G. Occurrence of Arrhythmias in Women with Thyroid Cancer Receiving Suppressive Doses of Levothyroxine. *Curr Oncol*. 2021 Nov 29;28(6):5009-5018. doi : 10.3390/currenol28060420. PMID: 34940059; PMCID: PMC8700544.
119. Klein Hesselink EN, Lefrandt JD, Schuurmans EP, Burgerhof JG, Groen B, Gansevoort RT, et al. Increased Risk of Atrial Fibrillation After Treatment for Differentiated Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(12):4563-9.
120. Gammage, M.D.; Parle, J.V.; Holder, R.L.; Roberts, L.M.; Hobbs, F.D.; Wilson, S.; Sheppard, M.C.; Franklyn, J.A. Association between serum free thyroxine concentration and atrial fibrillation. *Arch. Intern. Med*. 2007, 167, 928–934.
121. Selmer, C.; Olesen, J.B.; Hansen, M.L.; Lindhardsen, J.; Olsen, A.M.; Madsen, J.C.; Faber, J.; Hansen, P.R.; Pedersen, O.D.; Torp-Pedersen, C.; et al. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: A large population cohort study. *BMJ* 2012, 345, 7895.
122. Nanchen, D.; Gussekloo, J.; Westendorp, R.G.; Stott, D.J.; Jukema, J.W.; Trompet, S.; Ford, I.; Welsh, P.; Sattar, N.; Macfarlane, P.W.; et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure in older persons at high cardiovascular risk. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2012, 97, 852–861
123. Biondi B, Fazio S, Carella C, Amato G, Cittadini A, Lupoli G, et al. Cardiac effects of long term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77(2):334-8.
124. J. Jonklaas, B.Davidson, S. Bhagat, and S. J. Soldin, "Triiodothyronine levels in athyreotic individuals during levothyroxine therapy," *The Journal of the American Medical Association*, vol. 299, no. 7, pp. 769–777, 2008.
125. Cygankiewicz I, Zareba W, Buijs RM, Swaab DF. Heart rate variability. *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 117 2013; Elsevier, 379–93.
126. Kaminski G, Makowski K, Michalkiewicz D, et al. The influence of subclinical hyperthyroidism on blood pressure, heart rate variability, and prevalence of arrhythmias. *Thyroid* 2012; 22:454–60.
127. van Noord C, van der Deure WM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Visser TJ, et al. High free thyroxine levels are associated with QTc prolongation in males. *J Endocrinol*. 2008;198(1):253-60.
128. Galetta F, Franzoni F, Fallahi P, Tocchini L, Graci F, Gaddeo C, et al. Changes in autonomic regulation and ventricular repolarization induced by subclinical hyperthyroidism. *Biomed Pharmacother*. 2010;64(8):546-9.
129. Owecki M, Michalak A, Nikisch E, Sowiński J. [Prolonged ventricular repolarization measured by QTc interval in hyperthyroidism]. *Pol Merkur Lekarski*. 2005;19(109):24-7.

130. Lee YS, Choi JW, Bae EJ, Park WI, Lee HJ, Oh PS. The corrected QT (QTc) prolongation in hyperthyroidism and the association of thyroid hormone with the QTc interval. *Korean J Pediatr*. 2015;58(7):263-6.
131. Shao Y, Ojamaa K, Klein I, Ismail-Beigi F. Thyroid hormone stimulates Na, K-ATPase gene expression in the hemodynamically unloaded heterotopically transplanted rat heart. *Thyroid*. 2000;10(9):753-9.
132. Taillard V, Sardinoux M, Oudot C, et al. Early detection of isolated left ventricular diastolic dysfunction in high-risk differentiated thyroid carcinoma patients on TSH-suppressive therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75(5):709–714.
133. Hoftijzer HC, Bax JJ, Heemstra KA, et al. Short-term overt hypothyroidism induces discrete diastolic dysfunction in patients treated for differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Clin Invest*. 2009;39(3): 204–210.
134. Hong KS, Son JW, Ryu OH, Choi MG, Hong JY, Lee SJ. Cardiac Effects of Thyrotropin Oversuppression with Levothyroxine in Young Women with Differentiated Thyroid Cancer. *Int J Endocrinol*. 2016; 2016:9846790.
135. Botella-Carretero JJ, Gomez-Bueno M, Barrios V, et al. Chronic thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine and short-term overt hypothyroidism after thyroxine withdrawal are associated with undesirable cardiovascular effects in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer*. 2004;11(2):345–356.
136. Fazio S, Biondi B, Carella C, Sabatini D, Cittadini A, Panza N, 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):2222-6.
137. Ching GW, Franklin JA, Stallard TJ, Daykin J, Sheppard MC, Gammage MD. 1996 Cardiac hypertrophy as a results of long-term thyroxine therapy and thyrotoxicosis. *Heart*. 75:363–368.
138. Yang X, Guo N, Gao X, Liang J, Fan X, Zhao Y. Meta-analysis of TSH suppression therapy and the risk of cardiovascular events after thyroid cancer surgery. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13:991876.
139. Mercuro G, Panzuto MG, Bina A, Leo M, Cabula R, Petrini L, 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):159-64.
140. Gullu S, Altuntas F, Dincer I, Erol C, Kamel N. Effects of TSH-suppressive therapy on cardiac morphology and function: beneficial effects of the addition of beta-blockade on diastolic dysfunction. *European Journal of Endocrinology*. 2004;150(5):655-61.