



**T. C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SUBKLİNİK HİPERTİROİDİLİ HASTALARDA SOL VENTRİKÜL  
FONKSİYONLARININ PULSED WAVE DOKU DOPPLER İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Özlem AYDIN**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA – 2009**



**T. C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SUBKLİNİK HİPERTİROİDİLİ HASTALARDA SOL VENTRİKÜL  
FONKSİYONLARININ PULSED WAVE DOKU DOPPLER İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Özlem AYDIN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Sümeyye GÜLLÜLÜ**

**BURSA – 2009**

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Türkçe Özet .....	ii
İngilizce Özet .....	iv
Giriş .....	1
Gereç ve Yöntem .....	32
Bulgular .....	36
Tartışma ve Sonuç .....	41
Kaynaklar .....	48
Ekler .....	56
Teşekkür .....	58
Özgeçmiş .....	59

## ÖZET

Tiroid hormonları kalp kasının kasılma ve gevşeme hızını arttırlar, aynı zamanda otonom sinir sisteminde sempatik tonusu değıştirler ve periferde hemodinamik değışikliklere neden olurlar. Bu değışiklikler kalbin iş yükünü artırarak kalpte disfonksiyona yol açabilir.

Subklinik hipertiroidizm toplumda sık görülen bir durumdur. Kronik subklinik hipertiroidili hastalarda yapılan çalışmalarda kalp hızında ve sol ventrikül kitlesinde artma, sistolik fonksiyonlarda hafifçe artma ve diyastolik disfonksiyon saptanmıştır.

Bu çalışmada yeni tanı konmuş subklinik hipertiroidinin sol ventrikül fonksiyonları üzerine olan etkisinin konvansiyonel ekokardiyografi ve yeni bir yöntem olan doku Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya 30 (22 kadın, 8 erkek) yeni tanı konmuş subklinik hipertiroidili hasta ve yaş açısından eşleştirilmiş 19 (14 kadın, 5 erkek) sağlıklı gönüllü alındı. Hastalardan anamnez ve fizik muayene sonrasında kan örnekleri alındı. Konvansiyonel ve pulsed wave doku Doppler ekokardiyografi yapılarak sol ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonları ve miyokard performans indeksi değerlendirildi.

Yeni tanı konmuş subklinik hipertiroidili hastalarda pulmoner ven retrograd A dalga hızı (p:0.038) ve miyokard performans indeksi (p:0.019) kontrol grubuna kıyasla anlamlı olacak şekilde daha yüksek saptanmıştır. Her iki grup arasında kalp hızı, sol ventrikül sistolik ve pulmoner ven retrograd A dalga hızı hariç diğer diyastolik fonksiyon parametreleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Yeni tanı konmuş subklinik hipertiroidili hastalarda yapılan bu çalışmada pulmoner ven retrograd A dalga hızı artışı diyastolik disfonksiyonun erken bir bulgusu olan sol atriyum basınç artışını, miyokard performans indeksi artışı ise global sol ventrikül fonksiyonlarında bozulma olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak yeni tanı konmuş subklinik hipertiroidili hastalarda konvansiyonel ekokardiyografi yöntemi ile sol ventrikül global fonksiyonlarında bozulma ve diyastolik disfonksiyonun erken bir bulgusu olan sol atriyum basıncında artış olduğu saptanmış olup her iki grup arasında doku Doppler yöntemi ile bakılan parametreler açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamız subklinik hipertiroidili hastalarda sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmede doku Doppler yönteminin kullanıldığı ilk çalışmadır. Subklinik hipertiroidin sol ventrikül fonksiyonları üzerine etkisini doku Doppler yöntemi ile araştıran daha geniş çaplı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Subklinik hipertiroidi, pulsed wave ekokardiyografi, doku Doppler ekokardiyografi, izovolümik akselerasyon, sol ventrikül fonksiyonu.

## **SUMMARY**

### **Evaluation of Left Ventricular Function with Pulsed Wave Tissue Doppler Echocardiography in Patients with Subclinical Hyperthyroidism**

Thyroid hormones increase the myocardial contraction and relaxation rate, at the same time they change the tonus of sympathetic nervous system and cause hemodynamical changes in the periphery. These changes may lead to cardiac dysfunction by increasing the cardiac workload.

Subclinical hyperthyroidism is a common condition in general population. Increase in heart rate and left ventricular mass, mild increase in systolic function and diastolic dysfunction were detected in studies enrolled patients with chronic subclinical hyperthyroidism.

In this study, evaluation of the effect of newly diagnosed subclinical hyperthyroidism on left ventricular function by conventional echocardiography and tissue Doppler echocardiography, which is a new method, was aimed.

Study includes 30 patients with newly diagnosed subclinical hyperthyroidism (22 women, 8 men) and age matched 19 healthy subjects (14 women, 5 men). Following history and physical examination, blood samples were taken. Conventional and pulsed wave tissue Doppler echocardiography has been applied, systolic and diastolic functions of left ventricle and myocardial performance index were evaluated.

Pulmonary vein reverse A wave rate ( $p:0.038$ ) and myocardial performance index ( $p:0.019$ ) were found significantly higher in newly diagnosed subclinical hyperthyroid patients compared to controls. No significant change was found between groups in terms of heart rate, parameters of systolic function and diastolic function except pulmonary vein reverse A wave rate.

In this study that enrolled patients with newly diagnosed subclinical hyperthyroidism, increment in pulmonary vein reverse A wave rate indicates left atrial pressure increase that is an early sign of diastolic

dysfunction, increase in myocardial performance index indicates deterioration of global left ventricular function.

In conclusion, in newly diagnosed subclinical hyperthyroidic patients, deterioration of global left ventricular function and increase in left atrial pressure which is an early sign of diastolic dysfunction were detected by conventional echocardiography, no significant change was detected between two groups in terms of tissue Doppler parameters. Our study is the first one which uses the tissue Doppler echocardiography for the evaluation of effect of subclinical hyperthyroidism on left ventricular function. New studies with larger scale to detect the effect of subclinical hyperthyroidism on left ventricular function with tissue Doppler echocardiography are needed.

**Key Words:** Subclinical hyperthyroidism, pulsed wave echocardiography, Tissue Doppler echocardiography, isovolumic acceleration, left ventricular function.

## GİRİŞ

Bu bölümünde tiroid bezi ve fonksiyonları (tiroid bezi anatomisi ve gelişimi, hipotalamus–hipofiz–tiroid aksı regülasyonu, tiroid hormon sentezi ve metabolizması, tiroid hormonlarının metabolik etkileri, tiroid hormonlarının kardiyovasküler sistem üzerine etkileri, tiroid hormon ölçümü), sublinik hipertiroidizm ve sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi hakkında genel bilgiler verilecektir.

### **Tiroid Bezi ve Fonksiyonları**

#### **1. Tiroid Bezi Anatomisi ve Gelişimi**

Tiroid bezi boyunda, trakeanın ön tarafında, suprasternal çentik ve krikoid kartilaj arasında yer almaktadır (1). Tiroid bezi, yenidoğanda ortalama 1.5 gram (gr) olup erişkinde ortalama 12–20 gr ağırlığına ulaşmaktadır. Tiroid bezi ortada isthmus adı verilen bir kısım ile birbirine tutunmuş iki lateral tiroid lobundan meydana gelir. Kişilerin yaklaşık olarak %50'sinde isthmusdan yukarı doğru uzanan ve tiroglossal kanalın kalıntısı olan piramidal lob bulunmaktadır (2). Her bir lobun boyu 4–5 santimetre (cm), eni 2–3 cm, kalınlığı 2–4 cm'dir. Lateral loblar tiroid kırırdağının ortası ile 6. trakeal halka arasında uzanmaktadır. İsthmus ortalama 1–1.5 cm genişliğinde, 2–6 milimetre (mm) kalınlığında olup 1 ve 4. trakeal halkalar arasında yer almaktadır. Tiroid bezi arka medialde trakea ve özofagus, arka lateralde karotis kılıfı ve içeriği ile komşudur. Tiroid bezi ön tarafta ise yüzeysel derine doğru; deri, superfisyel fasya, derin boyun fasyasının yüzeysel tabakası ve bu tabaka tarafından örtülen sternokleidomastoid, omohiyoid, sternohiyoid ve sternotiroid kasları ile komşudur.

Lobların lateral kenarlarında posterosüperior yerleşimli üst paratiroid bezleri, posteroinferior yerleşimli alt paratiroid bezleri bulunur.

Tiroid bezini dıştan saran iki kapsül vardır. Bağ dokusundan oluşan içteki fibröz kapsül bezi sarar ve organın stromasını yapan septalar oluşturur.



Buna tiroid bezinin gerçek kapsülü denir. Pretrakeal fasyanın devamı olup tiroid bezinin trakea ve larinkse tutunmasını sağlayan dıştaki kapsül ise yalancı veya cerrahi kapsül olarak adlandırılmaktadır. Pretrakeal fasyanın lifleri tiroid bezinin posteromedialinde yoğunlaşarak Berry ligamenti (posteriyor süspansuar ligament) oluşturmaktadır. Tiroid bezi Berry ligamenti aracılığı ile krikoid kıkırdak ve üst trakeal halkalara yapışmaktadır.

Tiroid bezi gestasyonun 3. haftasında tuberkulum impar ve kopula arasında yer alan primitif farinks tabanında epitel çoğalması olarak belirir (3). Takiben tiroid bezi iki loblu bir divertikül halinde faringeal barsağın önünden aşağı iner. Bu göç sırasında tiroid bezinin dil ile olan bağlantısı tiroglosal kanal adı verilen dar bir kanal ile devam eder. Tiroglosal kanal daha sonra solid hale gelir ve takiben kaybolur. Ancak bazen tiroglosal kanal tamamen körelmez ve kalıntılarından piramidal lob veya tiroglosal kanal kistleri gelişir (2).

Gelişimin daha ileri evrelerinde, tiroid bezi hiyoid kemiğin ve larinks kıkırdaklarının önünden aşağı iner. Tiroid bezi gestasyonun 7. haftasında trakeanın önündeki son pozisyonuna ulaşır. Tiroid bezi bu aşamada küçük median bir istmus ve iki lateral lobdan oluşmaktadır. Tiroid bezi kolloid içeren ilk foliküllerin ortaya çıktığı 3. ayın sonunda fonksiyon görmeye başlamaktadır. Foliküler hücreler tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) kaynağı olarak kullanılan kolloidi üretirler.

3. faringeal poşdan alt paratiroid bezleri, 4. faringeal poşdan üst paratiroid bezleri tiroid bezi içine göç ederler. Ultimobranşiyal cisimden köken alan parafoliküler veya C hücrelerinden kalsitonin salgılanır.

## **2. Hipotalamus–Hipofiz–Tiroid Aksı Regülasyonu**

Ön hipofiz bezindeki tirotrop hücrelerden salgılanan tiroid stimülan hormon (TSH) Hipotalamus–Hipofiz–Tiroid (HHT) aksı regülasyonundaki temel basamaktır ve aynı zamanda tiroid hormon aktivitesini saptamak için en sık kullanılan fizyolojik belirteçtir. TSH, molekül ağırlığı 31 kilodalton (kda) olan, alfa ve beta olmak üzere iki alt üniteden oluşan glikoprotein yapıda bir hormondur. TSH, diğer hipofiz hormonları gibi pulsatil olarak salınmakta ve diüurnal ritim göstermektedir. Akşam saatlerinde en yüksek plazma TSH

düzeylerine ulaşılmaktadır. Plazma TSH düzeylerindeki dalgalanma diğer hipofiz hormonlarına oranla daha azdır, bu durum kısmen TSH'ın diğer hipofiz hormonlarına kıyasla plazma yarı ömrünün (50 dakika) daha uzun olmasına bağlanmaktadır. Bu nedenle plazma TSH seviyesini saptamak için tek ölçüm yeterlidir (1).

HHT aksı geri besleme mekanizmasının klasik bir örneğidir. Hipotalamustan salınan 3 amino asitli peptid yapıdaki tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) hipofizde TSH sentezini ve salınımını stimüle eder (4). TSH da tiroid hormon sentezini ve salınımını stimüle eder. TSH, bu etkisini foliküler hücre yüzeyindeki reseptörüne bağlanıp adenilat siklaz enzimini aktive ederek gösterir. Adenilat siklaz enzimi, TSH'ın hücre içi etkilerini ortaya çıkaran mediatör olan 3'-5' siklik adenosin monofosfat (cAMP) üretimini artırmak suretiyle protein kinazları aktif hale getirir. Tiroid hormonları ise negatif geri besleme ile hem TRH hem de TSH salınımını inhibe eder (5, 6). TRH'ın TSH sentezi ve salınımını artırmasına karşın serum TSH düzeylerini belirleyen en önemli fizyolojik mekanizmanın tiroid hormonlarının hipofiz üzerine olan negatif geri besleme etkisi olduğu düşünülmektedir (7).

Tiroid hormonları dışında dopaminin, glukokortikoidlerin ve somatostatinin de TSH'ı suprese edici etkisi mevcuttur (1, 8).

### **3. Tiroid Hormon Sentezi ve Metabolizması**

Tiroid bezinden T4 ve T3 hormonları salgılanır. Ayrıca parafoliküler hücrelerden kalsiyum metabolizmasında yer alan kalsitonin salınmaktadır.

Tiroid hormonları iyotlanmış glikoprotein olan tiroglobulinden sentezlenir. Ekzojen iyot alımı tiroid hormon sentezindeki ilk basamaktır. Normal tiroid hormon sentezini sürdürebilmek için haftada 1 miligram (mg) iyodür almak gerekmektedir. Ekzojen iyodür (I<sup>-</sup>) alındıktan sonra serum proteinleri ile plazmada taşınır, pompa aracılığı ile sodyum (Na) ile birlikte elektriksel ve kimyasal gradiyente karşı aktif bir şekilde tiroid bezinde konsantre edilir. İyodür pompası ile iyodür, kan konsantrasyonunun 30 katına kadar konsantre edilebilir (9). Ekstraselüler sıvı iyot konsantrasyonunun düşük olması pompayı aktive eder; yüksek olması inhibe eder, bu etkiye Wolff–Chaikoff etkisi denir. Konsantre edilen iyot tiroid peroksidaz enzimi ile

organik iyodin'e (I<sub>2</sub>) okside edilir ve folikül lümenine serbestlenir. Tiroglobulin tiroid folikülü içine salındıktan sonra tirozin bölümlerine iyot bağlanır. Tirozine bir iyot bağlanması ile monoyodotirozin (MIT), iki iyot bağlanması ile diiyodotirozin (DIT) oluşur. Eter bağı ile iki DIT eşlendiğinde T<sub>4</sub>, bir MIT ile bir DIT eşlendiğinde T<sub>3</sub> oluşur. Tiroid hormonları tiroglobuline bağlı olarak folikül içindeki kolloidde depolanır. Vücudun 2–3 aylık ihtiyacını karşılamaya yetecek miktarda tiroid hormonu depolanabilir (9). Tiroglobulinin folikül hücresine geri alınması proteolizi başlatarak kana tiroid hormonu salınmasını sağlar.

Her iki tiroid hormonu plazmada tiroksin bağlayan globulin (TBG), transtiretin ve albumin başta olmak üzere plazma proteinlerine bağlı olarak bulunurlar. TBG plazma proteinlerine bağlı hormonların yaklaşık olarak %75'ini taşır (8). Plazmadaki T<sub>4</sub>'ün yaklaşık %0.03'ü, T<sub>3</sub>'ün %0.3'ü serbest halde bulunur (8). Tiroid bezinden %93 oranında T<sub>4</sub>, %7 oranında T<sub>3</sub> salınmaktadır (9). T<sub>3</sub> plazma proteinlerine daha az affinite ile bağlanır bu nedenle dolaşıma daha az salınmasına karşın plazmada daha yüksek konsantrasyonda bulunur. T<sub>4</sub> sekrete edilen ana ürün olmasına karşın T<sub>3</sub> biyolojik olarak 4 kat daha aktiftir. Kanda dolaşan T<sub>3</sub>'ün sadece %20'si tiroid bezinden salınmaktadır. Geri kalan %80'lik kısım ise periferde T<sub>4</sub>'ün dış halkasından 5'–monodeiyodinaz enzimi ile iyot atomu kaybetmesi sonucu oluşur.

Tiroid hormonları hücreye pasif difüzyonla veya adenosin trifosfat (ATP) bağımlı aktif transport ile geçerler. Daha sonra tiroid hormonları nükleer tiroid hormon reseptörleri alfa ve beta'ya (TRs) bağlanarak etki gösterirler. T<sub>3</sub>, tiroid hormon reseptörlerine 10–15 kat daha fazla affinite ile bağlanmaktadır, bu durum T<sub>3</sub>'ün biyolojik olarak daha fazla aktif olması ile sonuçlanmaktadır.

#### **4. Tiroid Hormonlarının Metabolik Etkileri**

Tiroid hormonları genel etki olarak hücrede çok sayıda genin nükleer transkripsiyonunu aktive ederler. Bu aktivasyon sonucu sentezlenen çok sayıda protein ile vücudun fonksiyonel aktivitesinde genel olarak artış olmaktadır.

Tiroid hormonları hücrel metabolik aktivite hızını artırır. Hücre içinde hem mitokondri sayısını hem de aktivitesini artırır. Yüksek miktarlarda hormon sekrete edilmesi ile bazal metabolik hız normalin %60–100'ü kadar artabilir. Tiroid hormonları  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaz pompasının aktivitesini artırarak hücre zarlarından aktif iyon transportunu artırır. Bu işlem sırasında ısı üretimi olduğundan tiroid hormonları ısı üretimini artırır.

Tiroid hormonları büyüme hızını artırır. Fetal hayat ve postnatal hayatın ilk yıllarında beyin gelişimi için gereklidir.

Tiroid hormonları glukozun gastrointestinal sistemden emilmesi, hücre içine alınması, glikoliz ve glukoneogenez dahil olmak üzere karbonhidrat metabolizmasının tüm basamaklarını stimüle etmektedir.

Tiroid hormonları yağ dokusundan lipidlerin mobilizasyonunu artırarak vücutta depo edilen yağ dokusu miktarını azaltır. Aynı zamanda plazma serbest yağ asidi konsantrasyonunu ve hücrelerde serbest yağ asidi oksidasyonunu artırır. Plazma serbest yağ asidi miktarını artırmalarına karşın plazma kolesterol, trigliserid ve fosfolipid düzeylerini azaltır. Safraya kolesterol sekresyonunu artırmak, fecesle atılan kolesterol miktarını artırmak ve karaciğerdeki düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) reseptör sayısını artırmak suretiyle plazma kolesterol düzeyini azaltır.

Tiroid hormonları vücutta birçok enzimin üretimini artırdıkları için bu enzimlerin parçaları olan ya da ko-enzim olarak görev yapan vitaminlere olan ihtiyacı artırarak rölatif vitamin eksikliğine neden olabilirler.

Tiroid hormonları metabolizma hızını artırmaları nedeniyle oksijen tüketimini ve karbondioksit oluşumunu artırır. Bu nedenle solunum hızı ve derinliğini artıran tüm mekanizmalar aktive olur.

Tiroid hormonları iştahı, gastrointestinal motiliteyi ve tüm sindirim sıvılarının salınımını artırır.

Tiroid hormonları katekolaminlere olan hassasiyeti artırır (10). Tiroid hormon fazlalığı durumunda kişide anksiyete, aşırı sinirlilik, gerginlik ve paranoya durumları oluşmasına neden olabilirler.

Tiroid hormonları iskelet kasında kas kasılması ve gevşeme hızını, beta adrenerjik reseptör sayısını artırır (10) ancak tiroid hormon fazlalığı

durumunda protein sentezi yanında protein katabolizma hızının da artması nedeniyle kas kitlesinde azalma görülebilir.

Tiroid hormonları diğer endokrin bezlerin büyük kısmından hormon salgılanma hızını artırır.

Tiroid hormonlarının gonadlar üzerine olan etkileri özel bir noktaya yönlendirilememiş olmasına karşın normal seksüel aktivitenin sürdürülebilmesi için normal tiroid salgısına ihtiyaç vardır. Tiroid hormon eksikliği libido azalması ve adet düzensizliği ile sonuçlanmaktadır.

Tiroid hormonlarının oksijen tüketimini artırması eritropoiezi stimüle eder, tiroid hormonları aynı zamanda dokulara oksijen geçişini artırmak için eritrosit 2,3-difosfogliserat düzeylerini artırır.

### **5. Tiroid Hormonlarının Kardiyovasküler Sistem Üzerine Olan Etkileri**

Tiroid hormonları kardiyak fonksiyonlara etkilerini doğrudan veya dolaylı olarak göstermektedir. Tiroid hormonları doğrudan etkilerini miyositlerde nükleer reseptörlere bağlanıp nükleer gen ekspresyonunu etkileyerek, dolaylı etkilerini ise otonom sinir sisteminde sempatik tonusu değiştirerek ya da periferde hemodinamik değişikliklere neden olarak gösterirler.

Tiroid hormonları miyositlerde yapısal ve fonksiyonel çeşitli proteinleri kodlayan genlerin ekspresyonlarını etkilerler. Tiroid hormonları miyositlerde miyozin ağır zinciri (11) ve kalsiyum ATPaz, fosfolamban (12, 13) gibi sarkoplazmik retikulum proteinlerinin üretimine etki etmektedirler. Hayvan deneylerinde tiroid hormonlarının miyositlerde alfa-miyozin ağır zincir sentezini artırıp beta-miyozin ağır zincir sentezini azaltarak miyokardiyal kontraktiletiyi artırdığı gösterilmiştir (11, 14). İnsanlarda da alfa-miyozin ağır zincir sentezini artırdığını gösteren veriler mevcuttur (15). Ancak insan miyositlerinde beta-miyozin ağır zincirinin hakim olması ve tiroid hormonlarının insanlarda alfa/ beta miyozin ağır zincir oranında sadece hafif bir değişikliğe neden olduğunun (15) gösterilmesi, bu moleküler etkinin tiroid hormonlarının kalp fonksiyonları üzerine olan etkisini açıklamakta yetersiz kaldığını düşündürmektedir.

Kalsiyum ATPaz, diyastolde sarkoplazmik retikuluma kalsiyum geri alım hızını kontrol eden proteindir (16). Dolayısıyla kontraksiyon sonrasında miyokardiyal relaksasyon hızının ana belirleyicisidir. Kalsiyum ATPaz aktivitesi, fosfolamban tarafından inhibe edilmektedir (16). Tiroid hormonları kalsiyum ATPaz sentezini artırırken fosfolamban sentezini azaltmaktadırlar (12, 13). Diyastol sırasında kalsiyum geri alınımının artması miyokardiyal kontraktileti ve relaksasyon hızını artırmaktadır. Hayvan deneylerinde fosfolamban eksikliğinde miyokardiyal kontraktilitenin arttığı gösterilmiştir (17). Bu bulgular sarkoplazmik retikulum proteinlerinin tiroid hormonlarının kardiyak fonksiyonlar üzerine olan etkilerini açıklamakta anahtar rolü olduğunu desteklemektedir.

Tiroid hormonları aynı zamanda miyosit hücre zarındaki Na-K ATPaz, sodyum-kalsiyum değiştirici, voltaj bağımlı potasyum kanalları gibi kimi iyon kanallarının gen transkripsiyonunu modifiye ederek miyokardın mekanik ve elektrokimyasal cevaplarını koordine ederler (18-20). Hücre içi sodyum ve potasyum düzeylerindeki değişim inotropinin ve kronotropinin artmasına neden olabilir (21). Tiroid hormonlarının kalp hızını artırma etkisi diyastolik depolarizasyon hızının artması ve sinoatriyal hücrelerde aksiyon potansiyelinin kısalmasının sonucu ortaya çıkmaktadır (14).

Tiroid hormonları ve adrenerjik sistem arasında kompleks bir ilişki vardır. Taşikardi, nabız basıncı artışı ve tremor gibi hipertiroidizmin klinik bulguları adrenerjik aktivite artışını düşündürmesine karşın hipertiroidili hastalarda kan ve idrar katekolamin konsantrasyonları normal hatta düşük düzeydedir (14, 22). Benzer şekilde sinüs bradikardisi gibi hipotiroidinin klinik bulguları adrenerjik aktivitede azalmayı düşündürmesine karşın bu hastalarda plazma katekolamin konsantrasyonları artmıştır (22, 23). Hayvan deneylerinde hipertiroidi, miyosit hücre zarında beta adrenerjik reseptör yoğunluğu artışı ile ilişkili bulunmuştur (24, 25). Hipertiroidili olgularda kalp kasında beta adrenerjik reseptör sayısının arttığının gösterilmesine karşın adrenerjik sensitivitenin arttığına dair yeterli miktarda kanıt yoktur. Kimi hayvan deneylerinde hipertiroidili olgularda kalbin adrenerjik stimülasyona sensitivitesinin arttığı (24) saptanmış olmasına karşın kimi hayvan

deneylerinde değişmediği gösterilmiştir (25). Tiroid hormonları ve katekolaminler hücresele seviyede bağımsız hareket edip hücre içinde ortak bir sinyal yolağı kullanıyor olabilirler (14). Bu durum beta reseptör antagonistlerinin hipertiroidi semptomlarının büyük kısmını kısmen düzeltmesine bir açıklama olabilir.

Tiroid hormonlarının metabolizma hızını artırması sonucu artan metabolizma yıkım ürünlerini uzaklaştırmak için dokulara giden kan miktarı artırılır. Kan miktarını artırmak için pek çok dokuda vazodilatasyon olur. T3, periferik arteriollerde dilatasyon yaparak periferik vasküler direnci azaltır (26). T3'ün vazodilatasyon etkisi düz kas hücrelerine yaptığı direk etkinin sonucu olarak ortaya çıkmaktadır (27). Sonuçta vazodilatasyon T3'ün düz kas hücreleri üzerine direk etkisi sonucu veya artmış laktat üretiminin indirek etkisi sonucu ortaya çıkmaktadır (27, 14). Sistemik vasküler direncin azalması sonucu efektif arteriyel volüm azalır, renin salınımı artar, anjiyotensin–aldosteron aksı aktive olur ve renal sodyum ve tuz tutulumu dolayısıyla plazma volümü artar. Tiroid hormonları aynı zamanda eritropoietin salınımını artırır. Bu iki etki sonucunda kan volümü ve önyük artar ayrıca kardiyak output daha da artırılmış olur (14).

## **6. Tiroid Hormon Ölçümü**

Tiroid bezi fonksiyonlarını değerlendirirken mantıklı olan yaklaşım işe T3 ve T4 düzeylerindeki değişime dinamik olarak cevap veren TSH düzeylerini ölçerek başlamaktır. TSH salgılayan pitüiter bez adenomuna ikincil hipertiroidizm, pitüiter bezde tiroid hormon direnci olması, santral hipotiroidizm gibi nadir istisnai durumlar dışında normal saptanan TSH düzeyleri tiroid fonksiyonlarındaki primer bir anormalliği dışlar. Dolayısıyla bilinen veya şüphelenilen pitüiter bez/hipotalamus hastalıklarında tiroid bezi fonksiyonlarını değerlendirmede TSH ölçümlerine güvenmemek gerekir. TSH ölçümü, son dönemde immünoradyometrik assay (IRMAs) yönteminin kullanıma girmesi ile tirotoksikozda baskılanan değerler ile normalin alt referans değerlerini birbirinden ayırmaya yetecek kadar duyarlı hale gelmiştir. Dördüncü jenerasyon kitler  $\leq 0.004$  mu/L TSH değerlerini ölçebilecek kadar

duyarlıdır. Ancak klinik pratikte  $\leq 0.1$  mU/L TSH değerlerini ölçmeye duyarlı kitler yeterlidir.

TSH seviyelerinde anormallik saptanması durumunda hipertiroidizm veya hipotiroidizm tanısının kesinleşmesi için plazma tiroid hormon düzeylerinin ölçülmesi gerekir. Tiroid hormonları yüksek oranda plazma proteinlerine bağlı olarak bulunur. Genetik faktörler, ilaçlar, gebelik ve çeşitli akut hastalıklar gibi pek çok faktör proteinlere bağlanmayı etkilediği için biyolojik olarak aktif olan serbest kısmı ölçmek tiroid bezi fonksiyonlarını değerlendirmede daha yararlıdır. Tirotoksikoz teşhisini doğrulamak için serbest T4 seviyesini ölçmek yeterlidir. Ancak hastaların %2–5'inde sadece T3 yüksekliği olduğu için TSH'ı baskılı, serbest T4'ü normal saptanan hastalarda serbest T3 düzeylerini ölçmek gerekir (1).

### **Subklinik Hipertiroidizm**

Tiroid bezinden tiroid hormon sentezi veya sekresyonu artışına hipertiroidizm denilmektedir. Vücutta tiroid hormon fazlalığı nedeniyle oluşan klinik tabloya ise tirotoksikoz denilmektedir. Hipertiroidizm, tirotoksikozun en sık görülen nedenidir ve bu iki terim farklı anlamları olmasına karşın sıklıkla birbirleri yerine kullanılırlar. TSH kitlerinin duyarlılığının artması ile subklinik hipertiroidizm ayrı bir antite olarak ortaya çıkmıştır.

Normal serbest T3 (sT3) ve serbest T4 (sT4) serum konsantrasyonları ile beraber düşük serum TSH konsantrasyonu olması durumu subklinik hipertiroidi olarak adlandırılmaktadır (28). Subklinik hipertiroidi klinik bir tanı olmayıp sadece laboratuvar sonuçlarına dayalı bir tanıdır. Subklinik hipertiroidizm kavramı ortaya ilk defa TSH salınımının gece azaldığının veya TRH stimülasyonuna cevaben TSH salınımının azaldığının saptanması sonucu çıkmıştır (29). İkinci jenerasyon TSH kitlerinin ortaya çıkması ile subnormal TSH değerleri olan hastalar ile normal kişiler birbirinden ayıt edilebilir hale gelmiştir. Subklinik hipertiroidizmde tiroid hormonları normal referans değerler arasında olsa da genelde üst sınıra yakın bir düzeyde



bulunurlar, bu durum dokularda anormal etki oluşturma potansiyeline sahip olmalarına neden olur (30).

**1. Etiyoloji:** Subklinik hipertiroidinin etiyojisi endojen ve ekzojen nedenler olmak üzere ikiye ayrılabilir. Subklinik hipertiroidinin ekzojen nedenleri daha sık görülmektedir. Hipotiroidi hastalarına uygulanan aşırı replasman tedavisi ve benign veya malign tiroid hastalıklarında uygulanan TSH supresyon tedavisi subklinik hipertiroidiye yol açan en sık nedenlerdir (28, 31, 32). Subklinik hipertiroidinin endojen nedenleri ise Graves hastalığı, multinodüler guatr ve otonom olarak fonksiyon gösteren soliter tiroid nodülleridir (28, 31).

**2. Ayırıcı Tanı:** Serum TSH düzeyinin düşük olması her zaman subklinik hipertiroidi olduğu anlamına gelmez. Subklinik hipertiroidiyi geçici TSH supresyonuna neden olan durumlardan ayırt etmek gerekir. Subakut veya postpartum tiroidit gibi durumlarda geçici TSH supresyonu görülebilir. Düşük serum TSH düzeyleri hasta ötiroid sendromu, psikiyatrik hastalık, gebelik (ilk trimesterin sonu), hipofiz–hipotalamus disfonksiyonu ve ilaç kullanımı (yüksek doz steroid, dopamin, dobutamin, amiodaron) gibi durumlarda görülebilir (28, 31). Ayrıca yaşlılarda da alta yatan bir tiroid bezi hastalığı olmadan tiroid hormon klirensinin azalmasına bağlı olarak (33) veya HHT aksı ayar noktasının değişmesine ikincil düşük TSH serum düzeyleri görülebilir (30).

**3. Epidemiyoloji ve Doğal Seyir:** Genel popülasyondaki subklinik hipertiroidi insidansı hakkında elimizde kesin bir bilgi yoktur. Çalışmalarda subklinik hipertiroidi prevalansının %0.6–16 arasında olduğu saptanmıştır (34, 35). Endojen subklinik hipertiroidi kadınlarda, yaşlılarda ve siyah ırkta daha sık görülmektedir (30). Subklinik hipertiroidi prevalansı yaş, cinsiyet, iyot alımı, etiyojisi, TSH ölçümünde kullanılan metodun duyarlılığı ve araştırmacı tarafından kabul edilen normal aralığın alt sınırına bağlı olarak yapılan çalışmalarda farklılıklar göstermiştir.

Subklinik hipertiroidinin aşık hipertiroidizme ilerleme sıklığına dair kesin bir bilgi mevcut değildir. Doğal seyir etiyojisi ve başlangıç serum TSH konsantrasyonuna bağlı olarak değişmektedir (36). Yapılan kimi çalışmalar

subklinik hipertiroidinin aşikar hipertiroidizme dönüşme hızının yıllık %1–5 arasında olabileceğini göstermiştir (33, 36, 37). Sawin ve ark. (33) tarafından 60 yaş üstü 33 subklinik hipertiroidisi olan hastada yapılan bir çalışmada 4 yıllık takipte aşikar hipertiroidizme ilerleme hızı %4.1 olarak saptanmıştır. Parle ve ark. (37) tarafından 60 yaş üstü 70 tane subklinik hipertiroidili hastada yapılan çalışmada 10 yıllık takip sonucunda 3 hastada (%4.3) aşikar hipertiroidi gelişmiştir. Parle ve ark. (36) tarafından yapılan başka bir çalışmada aşikar hipertiroidiye ilerleme hızının başlangıç serum TSH düzeyine göre değiştiği bildirilmiştir. 60 yaş üstü, TSH değerleri düşük ancak ölçülebilir düzeyde olan 50 ve TSH düzeyleri ölçülemeyecek kadar düşük olan 16 subklinik hipertiroidili hasta 12 ay takip edilmiştir. 50 hastanın 38'inde TSH değerleri normale dönerken 16 hastanın 14'ünde TSH düşük kalmıştır. Ölçülebilir TSH düzeyi olan grupta aşikar hipertiroidiye ilerleme hızı yıllık %1.2 ile diğer gruba oranla daha az saptanmıştır.

**4. Semptomlar, Bulgular ve Yaşam Kalitesi:** Subklinik hipertiroidili hastaların tedavi kararı sıklıkla semptom ve bulguların var olup olmamasına göre verilir. Subklinik hipertiroidi aşikar hipertiroidinin hafif formu olması nedeniyle semptom ve bulgular hafif olabilir ya da hastalar asemptomatik olabilir. Subklinik hipertiroidili hastalarda semptom ve bulgu sorgulaması çalışmalarda genellikle yaşam kalitesi skora testleri ile yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda hem endojen (38, 39) hem de ekzojen (40, 41) subklinik hipertiroidili hastalarda normal kişilere oranla çarpıntı, tremor, sıcak intoleransı, sinirlilik, anksiyete, iyilik hali hissinde azalma, konsantre olmada güçlük, yorgunluk ve terleme semptomlarının prevalansının daha fazla olduğu bununla beraber yaşam kalitesi skorlarının daha kötü olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmaların bir kısmında subklinik hipertiroidili hastalarda kalp hızı ve 24 saatlik holter kaydında atriyal ve ventriküler ekstrasistol sayısı daha fazla saptanmıştır (38-40).

**5. Subklinik Hipertiroidizmin Duygudurum ve Kognitif Fonksiyonlar Üzerine Etkisi:** Subklinik hipertiroidili hastalarda depresyon ve anksiyete prevalansı hakkında genel bir fikir birliği yoktur. Beck Anksiyete Envanteri ile yapılmış bir çalışmada subklinik hipertiroidili hastalarda

anksiyete skorları kontrol grubuna oranla daha fazla saptanmıştır (42). Bununla beraber başka bir çalışmada subklinik hipertiroidi ve kontrol grubu arasında anksiyete skoru açısından fark saptanmamıştır (43). Oomen ve ark. (44) tarafından yapılan bir çalışmada subklinik hipertiroidili hastalarda kontrol grubuna oranla duygudurum bozukluklarının (özellikle kadınlarda depresyon, erkeklerde mani) daha sık olduğu saptanmıştır. Ancak bu kesitsel çalışmadan TSH baskılanmasının psikiyatrik hastalığının nedeni mi sonucu mu olduğuna karar vermek mümkün değildir.

55 yaş üstü 1843 hastada yapılmış olan prospektif Rotterdam çalışmasında 2–4 yıllık takip sonunda endojen subklinik hipertiroidili populasyonda (TSH <0.4 mIU/L) demans ve Alzheimer riski 3 kat artmış olarak saptanmıştır (45). Benzer şekilde demans ve Alzheimer ile subklinik hipertiroidi arasında ilişki olduğunu gösteren başka çalışmalar da mevcuttur (46, 47) ancak son dönemde 65 yaş üstü 127 hastada yapılan kesitsel bir çalışmada ötiroid kişilerle karşılaştırıldığında subklinik hipertiroidi depresyon, anksiyete ve kognitif bozukluklar ile ilişkili bulunmamıştır (48). Sonuçta bu veriler ışığında subklinik hipertiroidin duygurum ve kognitif fonksiyonlar üzerine etkisi hakkında kesin hükümler vermek zordur.

**6. Subklinik Hipertiroidi ve Kemik ve Mineral Metabolizması:** Tiroid hormon fazlalığı kemik dokusunda hızlanmış yeniden şekillenme ile ilişkili olup sonuçta negatif kalsiyum dengesi ve net kemik kaybına neden olmaktadır. Aşık hipertiroidizm osteoporoz için önemli bir risk faktörüdür ve fraktür riskini artırmaktadır. Ancak subklinik hipertiroidin kemik metabolizması üzerine etkisi tartışmalıdır. Tiroid bezi hastalıklarında tiroid hormonları kemik yeniden şekillenmesi üzerine olan etkilerini osteoklastik aktiviteye olan direk veya indirek etkileri aracılığı ile ortaya koyarlar. Ayrıca TSH kemik hücreleri üzerinde bulunan spesifik reseptörler aracılığı ile kemik yeniden şekillenmesi üzerine etki gösterebilir (49). Deney hayvanlarında TSH reseptör ekspresyonundaki azalmanın osteoporoz gelişimine neden olduğu gösterilmiştir (49). Bu bulgu TSH baskılanmasının kemik metabolizması üzerine olan etkilerinin tiroid hormon fazlalığından ziyade TSH eksikliğinden kaynaklanıyor olabileceği ihtimalini düşündürmektedir. Bu deneysel hayvan

çalışmasında TSH'ın osteoblastik kemik oluşumunu ve osteoklastik kemik resorpsiyonunu direk olarak etkilediği gösterilmiştir.

Literatürde iki metaanalizde uzamış subklinik hipertiroidide kemik mineral yoğunluğunun azaldığı bildirilmiştir (50, 51). Bu metaanalizlerde ekzojen subklinik hipertiroidinin postmenopozal kadınlarda anlamlı miktarda kemik mineral yoğunluğu kaybı ile sonuçlandığı bildirilmiştir ancak premenopozal kadınlarda aynı etki saptanmamıştır. Bununla beraber Bauer ve ark. (52) tarafından 65 yaş üstü 458 kadın hastada yapılmış prospektif bir çalışmada düşük serum TSH düzeyleri ile kemik mineral yoğunluğu kaybı arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Subklinik hipertiroidinin fraktür riskini artırıp artırmadığına dair yeterli veri mevcut değildir. Leese ve ark. (53) tarafından 65 yaş üstü levotiroksin tedavisi alan kadın hastalarda yapılmış bir çalışmada TSH değerleri 0.05 mIU/L'nin altında olan hastalarda fraktür riskinde anlamlı artış saptanmamıştır. Bauer ve ark. (54) tarafından 65 yaş üstü 686 kadın hastada yapılan çalışmada ise serum TSH düzeyi 0.1 mIU/L'den az olan hastalarda normal serum TSH düzeyi olan hastalara oranla kalça fraktürü riskinde 3 kat, vertebra fraktürü riskinde 4 kat artış gözlenmiştir.

**7. Subklinik Hipertiroidi ve Kardiyovasküler Sistem:** Subklinik hipertiroidinin kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerini araştıran pek çok çalışma bu durumun kalbin yapısında ve fonksiyonlarında meydana gelen önemli anormallikler ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (55). Subklinik hipertiroidide kardiyovasküler risk, erken dönemde elektrofizyolojik etkiler ile geç dönemde sol ventrikül (SV) kitlesinde ve iş yükünde artış ile oluşmaktadır (31).

Yapılan çalışmaların büyük kısmında hem endojen (38, 39) hem de ekzojen (40, 41) subklinik hipertiroidi kalp hızında ve supraventriküler aritmi prevalansında artış ile ilişkili bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda subklinik hipertiroidili hastalarda, özellikle yaşlı kişilerde, atriyal fibrilasyon (AF) riskinin arttığını gösteren bulgular saptanmıştır (56, 57). Sawin ve ark. (56) tarafından 60 yaş üstü hastalarda yapılan 10 yıl takipli çalışmada endojen ve ekzojen subklinik hipertiroidinin AF riskinde 3 kat artış ile ilişkili olduğu

gösterilmiştir. Ayrıca subklinik hipertiroidin, normal kişiler yanında koroner arter hastalığı ve hipertansiyon gibi kardiyak risk faktörü bulunan kişilerde de AF gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (31). Subklinik hipertiroidide arteriyel emboli sıklığının arttığını gösteren bir çalışma yoktur. Subklinik hipertiroidin aritmojenik etkilerini atriyumların uyarılabilirliğini artırmak ve iletim sisteminde refraktör periyodu kısaltmak suretiyle gösterdiği düşünülmektedir.

Şu ana dek yapılmış çalışmalarda hem endojen hem de ekzojen subklinik hipertiroidi hastalarında istikrarlı olarak SV kitlesinde artış ve istirahat durumunda sistolik fonksiyonlarda hafifçe artış saptanmıştır (38–42). Bununla beraber yapılmış çalışmaların büyük kısmında temelde relaksasyon uzamasına ikincil diyastolik fonksiyonlarda bozulma saptanmıştır (38, 39, 41, 58, 59). SV kitlesindeki artış, SV çapları değişmeden SV duvar kalınlığının artması sonucu oluşmaktadır (60). SV kitlesindeki artış dolaşımda bulunan tiroid hormon seviyelerinden ziyade subklinik hipertiroidin süresi ile ilişkilidir. SV kitlesindeki artıştan ve diyastolik disfonksiyondan sorumlu mekanizmalar net olarak bilinmemektedir. Genel olarak SV hipertirofisinin hafif hiperkinetik kardiyovasküler durumun neden olduğu kronik hemodinamik aşırı yük nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Diyastolik disfonksiyonun ise sarkoplazmik kalsiyum ATPaz ekspresyonunun azalmasına ve/veya fosfolamban ekspresyonunun artmasına ikincil sarkoplazmik retikuluma kalsiyum geri alımının gecikmesi sonucu geliştiği öne sürülmektedir. Bu hipotez tiroid hormonlarının bu genler üzerindeki bilinen etkileriyle çelişiyor gibi görünmektedir. Bundan dolayı, uzun dönemde, kalsiyum ATPaz üzerindeki kronik kardiyak yük artışı tarafından oluşturulan negatif etkinin tiroid hormonlarının pozitif etkilerini yendiği hipotezi ileri sürülmektedir.

Ekzojen subklinik hipertiroidili hastalarda kalpte oluşan yapısal anormalliklerin efor süresinde ve egzersiz tolerasında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (59). Bu bulgunun efor sırasında ejeksiyon fraksiyonunda (EF) yeterli artış olmaması hatta azalma olması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Beta adrenerjik blokaj ile EF'deki düşmenin engellendiği ve efor kapasitesinde artma olduğu saptanmıştır.

Subklinik hipertiroidinin kardiyovasküler mortalitede artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (37). Bu ilişkiyi açıklayacak mekanizma tam olarak bilinmemekle beraber çeşitli faktörler katkıda bulunmaktadır. AF riskinde artış olması yaşlı popülasyon gibi kardiyak fonksiyonları sınırda olan hastalarda tehlikeli olabilir. Bununla beraber AF gelişimi inme açısından bağımsız bir risk faktörüdür ve ölüm riskinde 2 kat artış ile ilişkilidir (61). SV kitlesinde ve kalp hızındaki artışın ani ölüm hızında artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (62, 63). Diyastolik disfonksiyon özellikle yaşlı kişilerde kardiyak dekompanseasyona neden olabilir. Yukarıda sayılan tüm nedenlerin subklinik hipertiroidili hastalarda mortalite artışına katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

## **8. Tedavi**

**Ekzojen Subklinik Hipertiroidizm:** Levotiroksin tedavisi alan hastalarda TSH düzeyi düşük saptandığında önce endikasyonun gözden geçirilmesi önerilmektedir. Hipotiroidi nedeniyle replasman tedavisi alan hastalarda TSH değerini normal sınırlar arasında tutacak şekilde dozun ayarlanması gerekir. Hastalığı devam eden veya yüksek rekürens riski olan diferansiye tiroid kanserli hastalara uzun dönem TSH supresyon tedavisi önerilir. Uzun dönem TSH supresyon tedavisi altındaki bu hastalara osteoporoz ve fraktür riskini azaltmak amacıyla kalsiyum desteği ve adrenerjik aktivite artışı semptomları varlığında beta blokör tedavisi verilebilir. Hastalık bulgusu olmayan, rekürens riski %1'den az olan düşük riskli diferansiye tiroid kanserli hastalarda TSH supresyon tedavisi TSH değerleri normal aralığın alt sınırında olacak şekilde düzenlenmelidir.

**Endojen Subklinik Hipertiroidizm:** Endojen subklinik hipertiroidi tedavisi, üzerinde henüz birlik sağlanamamış bir konudur. "American College of Physicians" kılavuzuna göre subklinik hipertiroidi tedavisinin potansiyel yararları sadece teorik bazdadır (64). Son dönemde bu konunun uzmanları tarafından yayınlanmış kılavuzda 60 yaş üstü ve TSH değeri 0.1 mIU/L'den az olan; kalp hastalığı olan veya olma riski yüksek olan; osteopeni veya osteoporozu olan; hipertiroidi semptomları olan hastaların tedavi edilmesi önerilmektedir (65). TSH düzeyi 0.1 mIU/L'den az olan genç hastaların tedavi mi yoksa takip mi edileceğine ise hasta bazında karar verilmesi

önerilmektedir. Semptomatik subklinik hipertiroidinin erken dönemde tedavi edilmesinin klinik sonuçları düzelttiği gösterilememiş olmasına karşın tedavi edilmesi hayat kalitesini, kardiyovasküler risk faktörlerini ve kemik mineral yoğunluğunu iyileştirebilir veya olası bir aşikar hipertiroidiye gidişi önleyebilir (30). Tedaviye başlanmadan önce subklinik hipertiroidinin endojen mi ekzojen mi olduğu değerlendirilmelidir. Takiben tiroid hormon düzeylerinin ölçülerek santral hipotiroidizm ve hasta ötiroid sendromunun dışlanması önerilir. AF, kalp hastalığı veya ciddi medikal bir problemi olan hastalarda 2 hafta sonra, diğer hastalarda 3 ay içinde ölçümlerin tekrar edilerek TSH baskılanmasının geçici mi kalıcı mı olduğunun saptanması önerilir. Kalıcı TSH supresyonu olan hastalarda etiyojolojiyi araştırmaya yönelik tetkiklerin yapılması önerilir. TSH değeri 0.1–0.4 mIU/L arasında olan genç asemptomatik hastalarda tedavisiz takip önerilmektedir. TSH değeri 0.1 mIU/L'den az olan genç asemptomatik hastalara tedavi verilebilir veya takip edilebilir, karar kişisel özelliklere göre verilmelidir. Genç semptomatik hastaların kardiyovasküler risk açısından değerlendirilmesi önerilmektedir. TSH değeri 0.1 mIU/L'den düşük olan genç semptomatik hastaların TSH değerini normale çekecek şekilde anti-tiroid ilaçlar ile tedavisi önerilmektedir. Subklinik hipertiroidide düşük doz anti-tiroid ilaç tedavisi genelde yeterli olmaktadır. Alternatif olarak beta blokör tedavisi de verilebilir ancak AF veya SV hipertrofisi gibi kalp hastalığı olan hastalarda anti-tiroid ilaçlar ile tedavi tercih edilmesi önerilmektedir. Yaşlı, post-menopozal ve altta yatan kalp hastalığı olan subklinik hipertiroidili (TSH düzeyi 0.1–0.4 mIU/L veya 0.1 mIU/L'den az) hastaların tedavi edilmesi önerilmektedir. Yaşlı hastalarda radyoaktif iyot tedavisi en çok tercih edilen yöntemdir (30). Subklinik hipertiroidi tedavisinde kullanılan tedavi modalitelerini karşılaştıran kontrollü bir çalışma yoktur. Tedavi seçenekleri aşikar hipertiroidi tedavi önerilerine dayanmaktadır (66, 67).

## **Sol Ventrikül Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi**

Kalp, dokuların ihtiyaç duyduğu kanı normal doluş basınçları altında pompalamak suretiyle görevini kasılma (kontraksiyon), gevşeme (relaksasyon) ve dolum evrelerinden oluşan bir döngü içinde yerine getirir. Sistolik evre kalbin kontraksiyon ve ileri atım gücünü, diyastolik evre ise kalbin relaksasyon kapasitesini gösterir.

Sol ventrikülün doku perfüzyonu için yeterli atım hacmini ve debiyi sağlama gücü ventrikül performansını belirler. Sol ventrikülün sistolik fonksiyonu, miyokardın önyük, ardyük ve kontraktilite özelliklerine bağlıdır. Önyük, kalbe dönen kan miktarı ve doluş basıncı tarafından belirlenen diyastol sonu ventriküler duvar gerilimini yapan yüktür. SV için önyük, direk olarak diyastol sonu volümü ve SV diyastol sonu basıncı ile ilişkilidir. Sağ kalbe dönen kan miktarı ile sol kalbin debisi birbirine eşittir bu nedenle önyükün yeterli olması ventrikül performansı için gereklidir. Ardyük, sol ventrikülün sistol sırasında kanı aortaya atması için aşması gereken basınç yüküdür. Ventrikül içinde oluşan bu basıncın miyokardın birim yüzeyine yaptığı basınç yükü duvar stresi olarak adlandırılmaktadır. Ardyük ventrikül ejeksiyonuna karşı koyan sistolik kan basıncı olarak tarif edilsede aynı zamanda SV boşluk boyutları ile de ilişkilidir. Aynı sistolik basınç altında büyük bir ventrikülün karşılaştığı duvar gerilimi küçük ventriküle göre daha fazladır. Sistolik fonksiyonlar yalnızca kontraktilite ile eş anlamlı olmayıp, ardyük, önyük ve kontraktilitenin birlikte etkileşimi ile belirlenir. Sistolik fonksiyonun değerlendirme indeksi olarak klinikte en sık ejeksiyon fraksiyonu (EF) kullanılır. EF, sol ventrikülün diyastol sonu ile sistol sonu volüm farkının, SV diyastol sonu volümüne bölünmesi ile elde edilir. Miyokard kontraksiyonunun azalması ve ardyük artışı, SV ejeksiyon fraksiyonunu azaltırken, önyük artışı ise SV ejeksiyon fraksiyonunu artırır.

Sol ventrikülün normal diyastolik fonksiyonu egzersiz ve istirahat sırasında diyastolik basınçlarda anormal artış olmadan ventrikül dolumunun sağlanması olarak tanımlanabilir. Diyastolik doluş basınçlarının ölçümünde en doğru sonuçların alındığı standart yöntem kalp kateterizasyonudur.



Yöntemin girişimsel, zor ve pahalı olması nedeniyle pratik hayatta kullanımı kısıtlıdır.

Ekokardiyografi; kolay uygulanabilir, tekrarı mümkün, zararsız bir tanı yöntemidir. Sistolik fonksiyonların belirlenmesinde daha çok M-mod ve 2 boyutlu ekokardiyografi kullanılırken pulsed-wave Doppler (PWD) ekokardiyografi ve Doku Doppler ekokardiyografi klinik pratikte diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntemlerdir.

### **Normal Kalp Döngüsü**

**İzovolümetrik (izometrik) kontraksiyon fazı:** Diyastol sonunda başlayan ve ventrikül içi basıncın hızla artıp ventriküllerin aktif olarak basınç oluşturduğu dönemdir. Ventrikül kontraksiyonunun başlamasının hemen ardından ventrikül içi basınç hızlı bir şekilde artarak atriyal basınçları geçerek atrioventriküler kapakların kapanmasına neden olur. Ventrikül içi basınç 0.02–0.03 saniye sonra aort ve pulmoner arter basıncını aşacak seviyeye gelir ve semilunar kapaklar açılır. Ventrikülde kontraksiyon sonucu basıncın arttığı ancak hacmin sabit kaldığı bu döneme izovolümetrik kontraksiyon fazı denilmektedir. Bu faz elektrokardiyografideki R dalgasının tepe noktasına denk gelir ve birinci kalp sesinin başlaması ile başlar ve semilunar kapakların açılmasına kadar devam eder.

**Ejeksiyon fazı:** Ventrikül basıncının aort ve pulmoner arter basıncını aşması ile semilunar kapaklar açılır ve kan sistemik dolaşıma atılır. Ejeksiyon periyodunun ilk üçte birlik kısmında ventriküldeki kanın yaklaşık %70'i atılırken, üçte ikilik kısmında kalan %30'luk miktar dolaşıma atılır. Ejeksiyon fazının ilk üçte birlik kısmına "hızlı ejeksiyon periyodu", diğer üçte ikilik kısmına "yavaş ejeksiyon periyodu" denilmektedir. Ejeksiyon fazı semilunar kapakların kapanması ile son bulur.

**İzovolümetrik (izometrik) gevşeme fazı:** Sistol sonunda ventrikül içinde basınç hızlı bir şekilde düşer. Ventrikül içi basınç kan ile dolmuş büyük arterlerdeki basıncın altına indiğinde semilunar kapaklar kapanır. Takip eden 0.03–0.06 saniye boyunca ventrikül kası gevşemeye devam eder. Ventrikül hacminin sabit kaldığı ancak ventrikül kasının gevşemeye devam ettiği bu döneme izovolümetrik gevşeme fazı denilmektedir. Ventrikül içi basıncın

atriyum basıncının altına düşmesiyle atriyoventriküler kapaklar açılarak ventriküller dolmaya başlar.

**Hızlı doluş fazı:** Hızlı doluş fazı mitral kapak açılması ile başlar ve ventrikül içi basıncın sol atriyum basıncına eşitlenmesiyle ya da geçmesiyle son bulur. Hızlı doluş fazı diyastol süresinin ilk üçte birlik kısmını oluşturur. Bu doluş atriyoventriküler basınç farkı nedeniyle pasif olarak gerçekleşir. Sol atriyum basıncı kanın sol ventriküle geçmesiyle azalır. Ventrikül gevşemesinin devam etmesi nedeniyle hızlı doluş devam ettirilir. Kan sol ventriküle geçtikçe ventrikül içi basınç artmaya başlar. Atriyoventriküler basınç farkının azalmasıyla sol ventriküle doluş giderek azalır. SV doluşunun yaklaşık %80'i bu safhada olmaktadır.

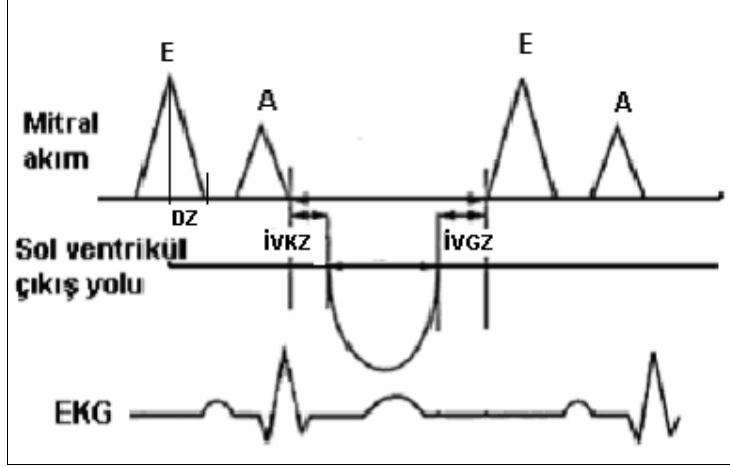
**Diyastazis:** Atriyoventriküler basınç farkının ortadan kalktığı bu dönemde pulmoner venlerden sol atriyuma gelen az miktarda kan sol ventriküle akarak ilave SV doluşu sağlar. Diyastolün ikinci üçte birlik kısmını oluşturan bu faz egzersiz gibi yüksek kalp hızlarında ortadan kalkabilir.

**Geç doluş fazı:** Sinüs ritminde olan bir kalpte sol atriyumun elektriksel olarak uyarılması sonrasında sol atriyal kasılma oluşur. Atriyumların kasılması ile tekrar transmitral basınç farkı oluşur ve diyastazis fazında yarı açık konuma gelen mitral kapakçıkları açarak kanın atriyumdan ventriküle geçişini sağlar. Diyastolün son üçte birlik kısmını oluşturan bu dönemde ventrikül doluşunun %20'si gerçekleştirilir. Atriyum kasılmasının olmadığı AF varlığında bu katkı ortadan kalkar.

#### **Transmitral Akımın Pulsed Wave Doppler Analizi**

SV diyastolik fonksiyonunun değerlendirilmesinde PWD ekokardiyografi kullanılarak transmitral akım hızlarının kaydı ilk defa Kitabatake ve ark. (68) tarafından uygulanmıştır. PWD hız değişiklikleri ve intraventriküler gradiyentler arasındaki ilişki invaziv olarak SV basınç ölçümleri ile aynı anda alınan Doppler ölçümleri ile gösterilmiştir (69). Mitral akım PWD kaydı için en uygun pozisyon akıma paralel olması nedeniyle apikal 2 veya 4 boşluktur. İdeal kayıt örneklem (sample) volümün mitral anüler çizginin üstündeki mitral yaprakçıkların uçları arasına yerleştirilmesi ile elde edilir.

İzovolümik gevşeme zamanı (İVGZ) SV volümü sabit kalmak kaydı ile aort kapağın kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen süredir (Şekil-1). İVGZ ölçümü PWD ile apikal 5 boşluk planda örneklem volümü mitral ve aort kapak arasında 1 cm yukarıya yerleştirilerek aort ve mitral akımın aynı anda kayıt edildiği yerden yapılabilir. PWD yöntemi ile bu süre aort ileri akımının bittiği nokta ile mitral erken diyastolik akımın (E) başladığı nokta arasındaki süre ölçülerek saptanır. İVGZ, aort kapağın kapanması ve mitral kapağın açılması üzerine etkili bütün faktörlerden etkilenir (70). Elli yaş altı kişilerde 65–90, elli yaş üstü kişilerde 70–110 msn arası değerler İVGZ için normal olarak kabul edilir (71). İVGZ, genellikle erken transmitral akımın deselerasyon zamanı (DZ) ile paralellik gösterir (72). SV basıncı sol atriyum basıncının altına düştüğünde mitral kapak açılır ve İVGZ biter. SV ve sol atriyum arasındaki basınç gradiyenti erken diyastolik doluşa (E dalgası) olanak sağlar. Erken diyastolde E dalga velositesinin azalma hızı ventrikül basıncındaki artma hızına bağlıdır. DZ, E dalgasının tepe noktasından bitimine kadar geçen süredir. Normal bireylerde DZ 220 ms'nin altındadır (71). Hızlı doluşu takiben sol atriyum ve SV basınçları eşitlenir. Akımın en az seviyeye indiği bu yavaş doluş fazı PWD değerlendirmesinde E dalgasının bitiminden atriyum kasılmasının oluşturduğu A dalgası arasındaki bölümü oluşturur. Sol atriyum içinde kalan kanı kasılarak sol ventriküle aktarır ve bu esnada PWD incelemesinde A dalgası kaydedilir. A dalgasının pik hızı ve süresi SV kompliansı, sol atriyum volümü ve kontraktilesine bağlıdır.



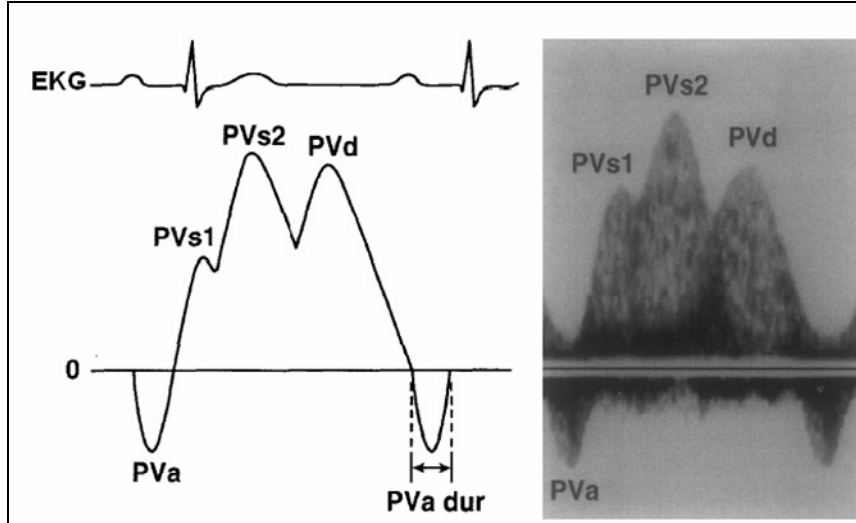
**Şekil-1:** Mitral içe akım ve sol ventrikül çıkış yolu akımının pulsed wave Doppler ekokardiyografi görüntüsü. E: Mitral erken diyastolik doluş akım zirve hızı, A: mitral geç diyastolik doluş akım zirve hızı, DZ: E dalgası deselerasyon zamanı, İVGZ: izovolümik gevşeme zamanı, İVKZ: izovolümik kontraksiyon zamanı, EKG: elektrokardiyografi.

Normal kişilerde mitral akım hızları kalp hızı, yaş ve SV yükünden etkilenir. Sağlıklı bireylerde mitral akım E dalga hızı, A dalga hızından büyüktür. Dolayısıyla mitral içe akım E/A oranı birden büyüktür. Sağlıklı adolesan ve genç kişilerde ventriküler doluma orantısız bir ventriküler relaksasyon olabilir. Bu durum mitral içe akım E dalga hızında belirgin artış ile sonuçlanabilir ve bu kişilerde E/A oranı ikinin üstüne çıkabilir. Yaşlanmayla beraber SV relaksasyonu gecikir ve E dalga hızında azalma oluşurken A dalga hızında artma olur. Altmış yaş civarında E ve A dalga hızı eşitlenir ve yaş arttıkça E/A oranı tersine döner. Diyastolik disfonksiyonun erken evrelerinde relaksasyon süresinin orta ya da geç diyastolde uzamış olması SV basıncında daha yavaş bir azalma olmasına neden olur. Bununla birlikte SV ve sol atriyum kompliansının normal olması nedeniyle atriyal ve ventriküler basınçlar normal seviyede kalır. İleri evrelerdeki hastalarda miyokardiyal sertlik (stiffness) artışı diyastolik doluş sırasında boşluk kompliansında azalmaya neden olur. Böylece sol atriyum basıncının artışı bozulmuş olan SV relaksasyonunu aşar ve altta yatan SV relaksasyon anormalliğini gizleyerek psödonormal mitral içe akıma neden olur. Ventrikül kompliansının ciddi anormalliklerinde E dalga velositesinde belirgin artış gözlenir. Nonkomplian ventrikülden SV ve sol atriyum basınçlarının erken

diyastolik doluşu takiben hızla eşitlenmesi nedeniyle DZ oldukça kısadır. Sol atriyum fonksiyonunun kötü olması ve SV diyastolik basıncının yükselmesi sonucunda geç diyastolik sol atriyum–sol ventrikül gradiyenti sınırlı olur ve A dalgası amplitüdü küçülür. Erken dönemde restriktif mitral akım paterni önyük azalmasına cevap olarak düzelebilir. Ancak zamanla önyük azaltılması ile düzelmeyen geri dönüşümsüz restriktif patern oluşur.

### **Pulmoner Ven Pulsed Wave Doppler İncelemesi**

Pulmoner ven akımı PWD eğrisi diyastolik fonksiyon bozukluğunun iyi bir belirleyicisi olup normal paternin yalancı normal paternden ayrılmasına yardımcı olmak için kullanılmaktadır (73). Kanın pulmoner venlerden sol atriyuma doluşu paternini saptamak amacıyla kullanılır. Pulmoner ven Doppler kayıtları renkli akım rehberliğinde, apikal 4 boşluk görüntüde örnek volümün 0.5–1 cm pulmoner ven içinde akıma paralel olacak şekilde yerleştirilmesi ile elde edilir. Sol atriyum doluşu ventriküler doluştan farklı olarak hem sistolde hem de diyastolde olur. Pulmoner ven PWD analizinde sistolik anterograd S dalgası (PVs), diyastolik anterograd D dalgası (PVD) ve atriyum kasılması ile oluşan retrograd A dalgası (PVrA) kaydedilir (Şekil–2).



**Şekil–2:** Normal pulmoner ven akımının pulsed– wave Doppler incelemesi. PVs: pulmoner ven sistolik dalga hızı, PVD: pulmoner ven diyastolik dalga hızı, PVa: pulmoner ven retrograd (reverse) dalga hızı, PVa dur: pulmoner ven reverse dalga akım süresi.

Anterograd sistolik dalga erken ve geç olmak üzere 2 fazlıdır. Transtorasik ekokardiyografi ile sadece %30 kişide bifazik olarak gösterilebilmiştir (74). Erken sistolik dalga (PVS1) atriyum relaksasyon fazı ile ilgilidir. Atriyum kontraksiyonu takip eden yeterli relaksasyon sol atriyum doluşunu sağlar. Geç sistolik dalga (PVS2) ventrikül sistoli sırasında mitral anülüsün apikale doğru çekilmesi, sol atriyum hacminde artış ve emme gücünde artış sonucu pulmoner venden sol atriya doğru olan doluş sonucu oluşur. Geç sistolik dalga mitral yetersizliği varlığından, sol atriyum kompliansından, ortalama sol atriyum basıncından etkilenir (75). Diyastolik atriyal doluş pulmoner ven ile sol atriyum arasındaki basınç gradiyenti nedeniyle oluşur. Bu basınç gradiyenti mitral kapağın açılmasını takiben sol atriyum içinde biriken kanın sol ventriküle boşalması ile sol atriyum basıncının azalması sonucu oluşur. PWD incelemesinde PVS ve PVD dalgalarını takiben atriyum kontraksiyonunu yansıtan küçük ters bir dalga (A dalgası) görüntülenir. Bu akım pulmoner ven ile sol atriyum arasında kapakçık olmamasından kaynaklanır ve normalde önemsizdir. Ortalama sol atriyum basıncı ile PVS dalga akım hızı arasında ters ilişki mevcuttur. Sol atriyum basıncı arttıkça anterograd sistolik akım azalır ve diyastolik dalga daha belirgin hale gelir ve normalde 1'den büyük olan PVS/PVD oranı tersine döner. Anormal SV relaksasyonu ve kompliansı pulmoner A dalgasının daha belirgin olmasına ve uzamasına yol açar.

### **Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyon Bozukluğunun Sınıflandırılması**

**Uzamış Relaksasyon Paterni (Evre 1):** E/A oranının tersine döndüğü ( $E < A$ ), E akım hızında azalma, A akım hızında artma, DZ ve İVGZ'de uzama ile karakterizedir. Relaksasyon hızındaki yavaşlama nedeni ile sol atriyum ve SV arasındaki basınç farkı azalır ve bunun sonucunda E dalga hızı azalır. Kompansatuar olarak atriyum kontraksiyonunun artması A dalga hızında artma ile sonuçlanır ve böylece E/A oranı 1'in altına inmiş olarak saptanır. İleri yaş hariç E/A oranının 1'den küçük olması daima bozulmuş ve uzamış SV relaksasyonunu gösterir. Uzamış relaksasyon paterninde pulmoner ven

diyastolik dalgası mitral E dalga hızı ile paralel olarak azalır, PVS/PVD oranı artar. PVrA dalga hızı ve süresi genellikle normaldir.

**Yalancı Normal Patern (Evre 2):** Ventrikül relaksasyonundaki bozulmaya esneyebilirlikteki azalmanın da ilave olması ile doluş basıncının üst sınırı aşmaya başladığı safhadır. Bozulmuş SV relaksasyonunu kompanse etmek için sol atriyum basıncı artar. Artan sol atriyum basıncı bozulmuş relaksasyonu aşar ve relaksasyon anormalliğini gizleyerek yalancı normal mitral içe akıma neden olur. E/A oranı 1 ile 1.5 arasındadır, DZ normaldir. Normal patern ile yalancı normal paternin birbirinden ayrılması oldukça önemlidir. Bu ayırmda pulmoner ven akımı PWD ile pulsed wave doku Doppler (PWDD) incelemeleri en önemli yardımcılarıdır. Sol atriyum doluş basıncının arttığı bu hastalarda PVS dalga hızı azalır, PVS/PVD oranı tersine döner. PVrA dalga hızında artma ve süresinde uzama olur. Ek olarak ayırmda önyükü azaltan veya artıran çeşitli testler geliştirilmiştir. Valsalva manevrası ve nitrogliserin yalancı normal örnekte altta yatan gevşeme bozukluğunu ortaya çıkararak E dalga hızında düşmeye neden olur. A dalga hızında düşme olmaz veya artma görülür. Böylece E/A oranı tekrar 1'in altına iner.

**Geri Dönüşümlü Restriktif Patern (Evre 3):** SV gevşeme ve esneyebilme özelliğinin kaybolduğu, miyokardiyal duvar sertliğinin (stiffness) ön planda olduğu evredir. Sol atriyum basıncının artması mitral kapağın daha erken kapanmasına yol açar. İVGZ kısalır ve büyük bir başlangıç transmitral basınç farkı ile yüksek E dalga hızı oluşur. SV ve sol atriyum basınçlarının diyastolün erken doluşunu takiben eşitlenmesi nedeniyle DZ oldukça kısalır. Özetlenecek olursa restriktif patern E hızı artışı, A hızı azalması ( $A < E$ ), DZ kısalması ( $< 140$  msn) ve İVGZ kısalması ( $< 70$  msn) ile karakterizedir. Bu dönemdeki bulgular testlerle geri çevrilebilir olduğundan geri dönüşümlü restriktif patern olarak adlandırılır.

**Geri Dönüşümsüz Restriktif Patern (Evre 4):** Altta yatan kalp hastalığının ilerlemesi ile SV kompliansı daha da azalır ve sol atriyum basıncı artar bunun sonucunda saptanan bulgular testlere cevap vermez hale gelir. Geri dönüşümsüz restriktif patern olarak adlandırılan bu dönem evre 4

diyastolik disfonksiyon bozukluğunu gösterir. Bu evrede SV diyastol sonu basıncı yükselir ve SV basıncının sol atriyum basıncını aşması sonucu transmitral A dalga akım hızı yok denecek kadar azalır. Aynı zamanda ardyük artışı nedeniyle PVrA akımı kaybolabilir. Bu dönemde atriyum fibrozuna bağlı atriyum fonksiyon bozukluğu ve atriyal sistolik yetersizlik tespit edilmiştir.

### **Doku Doppler Ekokardiyografi**

Doku Doppler ekokardiyografi son dönemde kullanıma giren yeni ve popüler bir ekokardiyografik yöntemdir. Ventriküllerin global veya bölgesel sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılacak bir yöntemdir. Bu yöntem konvansiyonel PWD tekniğinin modifiye şeklidir. Kalp fonksiyonlarının miyokardiyal hızların analizi ile araştırılmasına olanak sağlar. Konvansiyonel Doppler tekniğinde, kalp içerisinde yüksek hız ve düşük amplitüd ile hareket eden kanın akım hızı elde edilirken, düşük hız ve yüksek amplitüdü olan duvar hareketleri filtre edilmektedir. Doku Doppler görüntüleme tekniğinde ise, bu filtrasyon en alt düzeye indirilerek ve kazanç ayarı kan akım sinyalleri kaybolana kadar düşürülerek, miyokarda ait olan yüksek amplitüd ve düşük hızlı hareketler görüntülenmektedir (76). Temelde aynı prensip uygulanarak elde edilseler de doku Doppler görüntüleme tekniği iki ayrı katogoride incelenir.

**1. Renkli Doku Doppler:** İki boyutlu renkli doku Doppler ve renkli M-mod doku Doppler olmak üzere iki farklı şekilde kullanılmaktadır. Renkli doku Doppler tekniğinde duvar hareketleri hız ve yönlerine göre farklı renklerde kodlanırlar. Transdusere doğru hareket eden kardiyak dokular kırmızı, transduserden uzaklaşan dokular ise mavi renkle kodlanırlar. Elde edilen görüntü kayıt edildikten sonra doku hızları kantitatif olarak değerlendirilir. Renkli doku Doppler tekniği özellikle endokardiyal ve epikardiyal hızların farklılığını ortaya koymada kullanım alanı bulmuştur.

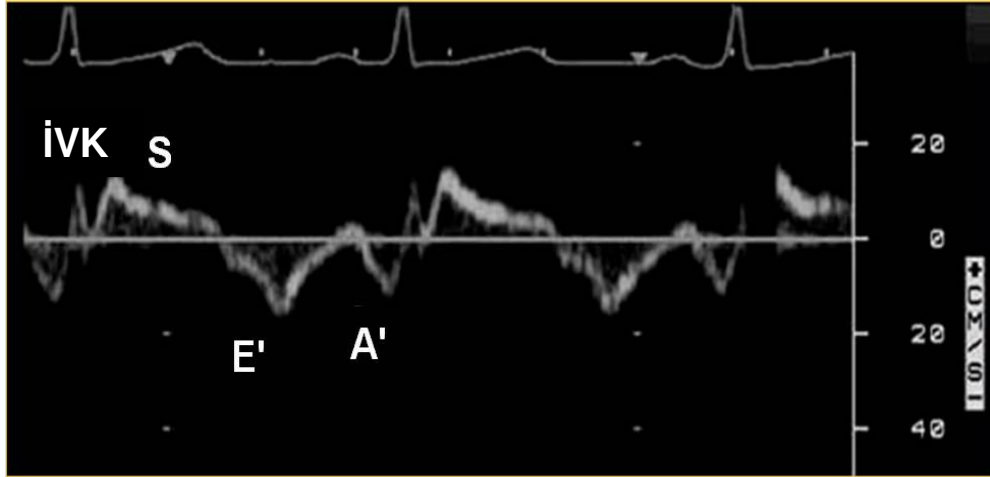
**2. Pulsed Wave Doku Doppler:** Örneklem volümü miyokarda incelenecek segment üzerine yerleştirilerek kayıt elde edilir. Sistolde ve



diyastolde miyokardın hareket yönüne göre pozitif veya negatif Doppler dalgaları elde edilir. Yüksek temporal rezolüsyon elde etmek için örneklem volüm genişliği 2 ile 5 mm aralığına ayarlanmalıdır. Miyokardiyal hızlar düşük olduğundan dolayı Nyquist limitleri  $-20$  cm/sn ile  $+20$  cm/sn aralığına ayarlanmalıdır. Monitör hızının 100 mm/sn olması, hızların spektral ayrışımının optimal olmasını sağlamaktadır. Elde edilen veriler sadece örneklem volümünün yerleştirildiği bölgeye ait olduğu için miyokardın sistolik ve diyastolik fonksiyonları her segment için ayrı ayrı değerlendirilebilir. Doppler dalgalarının ölçümü yapılarak miyokardın hareketi kantitatif olarak değerlendirilebilir (76).

PWDD yöntemi açı bağımlıdır bu nedenden dolayı kalbin tüm planlardaki hareketlerini aynı anda değerlendirmek mümkün değildir. Parasternal pencereden yapılan PWDD incelemesinde sadece anteriyor septum ve posteriyor duvarın kısa eksen hareketleri Doppler dalgalarına paralel olduğundan sadece bu duvarların kısa eksen hareketi incelenebilir. Apikal pencere ise kalbin uzun eksen hareketlerinin PWDD dalgalarına paralel olduğu ve bu nedenle kalbin uzun eksen hareketlerinin değerlendirilebildiği penceredir. Değerlendirmeler apeks nispeten hareketsiz olduğundan mid ve bazal seviyeden yapılır. Bazal segmentlerden yapılan miyokardiyal hız ölçümleri ile global SV sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirilir. PWDD incelemesinde izovolumetrik kontraksiyon fazında ve ejeksiyon fazında olmak üzere sistolde ardışık iki dalga elde edilir. İzovolümetrik ejeksiyon fazında kalbin rotasyonel hareketi ile açıklanan düşük hızlı, kısa süreli, unifazik veya bifazik bir dalga görüntülenir. Apikal incelemede ejeksiyon fazında semilunar kapakların açılması ile başlayan ve semilüner kapakların kapanmasından önce sonlanan pozitif bir dalga (S) kaydedilir (Şekil-3). PWDD incelemede diyastolde 3 dalga kaydedilir. İzovolümetrik gevşeme sırasında yine kalbin rotasyonel hareketi ile açıklanan düşük hızlı, kısa süreli, unifazik veya bifazik bir dalga kaydedilir. Apikal incelemede erken diyastolik doluş ile birlikte negatif bir dalga (E') izlenir. E' dalgası erken diyastolde kalbin hızla genişlemesi sonucu oluşmaktadır. E' dalgası direk olarak miyokard relaksasyonuna bağlıdır ve önyükten kısmen

bağımsızdır. Sağlıklı bireylerde miyokardiyal relaksasyon ile oluşan E' dalgası, transmitral erken diyastolik E dalgasından önce başlamaktadır. Diyastaz fazında miyokardda herhangi bir hareket oluşmadığı için PWDD ile herhangi bir dalga elde edilmez. Geç diyastolde, apikal incelemede negatif olan ve elektrokardiyografide p dalgasından sonraya denk gelen bir dalga (A') kaydedilir. A' dalgası, atriyumun kasılması ile atılan kanın ventrikülde oluşturduğu genişleme sonucu oluşan dalgadır.



**Şekil-3:** Normal miyokardiyal pulsed wave doku Doppler görüntüleme. İVK: İzovolümik kontraksiyon dalga hızı, S: miyokardiyal sistolik kontraksiyon dalga zirve hızı, E': miyokardiyal erken diyastolik doluş dalga hızı, A': miyokardiyal geç diyastolik doluş dalga hızı.

Miyokardiyal hızlar segmentler arasında farklılık göstermektedirler. Yapılan çalışmalarda elde edilen veriler ışığında S dalgası normal değeri lateral duvarda  $10.6 \pm 2.3$  cm/sn ile en yüksek, anterior duvarda  $9.2 \pm 1.8$  ile en düşük bulunmuştur (77). S dalga değerinin 9 cm/sn'den büyük olması genel anlamda normal olduğu anlamına gelmektedir. E' hızı bazal segmentlerde  $14.3 \pm 3.6$  cm/sn ile posteriyorda en yüksek,  $11.5 \pm 2.6$  cm/sn ile septumda en düşük bulunmuştur. A' hızı benzer şekilde bazal segmentlerde  $11.6 \pm 2.6$  cm/sn ile posteriyorda en yüksek,  $9.5 \pm 2.4$  cm/sn ile septumda en düşük olarak bulunmuştur (77).

Yaşlanma ile birlikte transmitral akım hızları gibi PWDD ile elde edilen miyokardiyal hareket hızları da değişmektedir. Yaşlanma ile birlikte

miyokardiyal relaksasyon bozukluğu ve SV miyokardiyal katılığındaki artışa bağlı olarak SV diyastolik fonksiyonlarında bozulma olmaktadır. Yaşlanma ile birlikte E' ve E'/A'nün küçüldüğü gösterilmiştir (78).

Transmitral akım değerlendirmesinde kullanılan E dalga hızı ve E/A oranının belirleyicisi sadece SV relaksasyonu değil aynı zamanda önyük, sistol sonu volümü ve diyastol sonu basıncıdır. Bu nedenle bu parametrelerdeki değişiklikler sadece SV diyastolik fonksiyonlardaki değişikliklere bağlı değildir. Relaksasyon bozukluğunun artan şiddeti ile E dalga hızı ve E/A oranı giderek küçülür ancak relaksasyon bozukluğunun ileri evrelerinde sol atriyum basıncının yükselmesi doluş paterninin yalancı olarak normal saptanması ile sonuçlanır. Transmitral akım incelemesinde E dalga hızı ve E/A oranı yalancı normal ve restriktif paternde sol atriyum basınç artışına ikincil tekrar yüksek saptanır. Bu durum diyastolik fonksiyonların transmitral akım incelemesi ile belirlenmesinde önemli bir kısıtlama oluşturmaktadır. PWDD ekokardiyografide bu kısıtlama yoktur ve başlıca kullanım alanı yalancı normal ve restriktif doluş paterninin normal paternden ayrılmasıdır. Diyastolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda E' normalden küçüktür. E' hızı, yalancı normal ve restriktif paternde, transmitral akımdan farklı olarak, tekrar yükselmeyerek diyastolik disfonksiyonun artan derecesi ile giderek küçülür. Yalancı normal paternde transmitral akımdan farklı olarak E'/A' oranı 1'den küçüktür ve diyastolik fonksiyonlardaki bozulma ile giderek küçülür.

İskemik kalp hastalıklarında SV diyastolik fonksiyonları sistolik fonksiyonlardan önce bozulmaktadır. García–Fernández ve ark. (79) tarafından yapılan bir çalışmada koroner arter hastalarında sistolik fonksiyonlar ve transmitral akım bozulmadan önce PWDD ile iskemik segmentlerde diyastolik fonksiyonların bozulduğu gösterilmiştir. Stres ekokardiyografi değerlendirmesinde de PWDD tekniğinden yararlanılmıştır. Dobutamin infüzyonu ile miyokardiyal zirve sistolik kontraksiyon dalga hızı, miyokardiyal erken diyastolik doluş dalga hızı ve miyokardiyal geç diyastolik doluş dalga hızında elde edilen artışın iskemik segmentlerde iskemik olmayanlara göre daha az olduğu saptanmıştır (80). Orta dereceli koroner

arter hastalığı olan hastalarda dobutamin infüzyonu ile mitral anülüsten PWDD ile ölçülen miyokardiyal zirve sistolik kontraksiyon dalga hızı ve miyokardiyal erken diyastolik doluş dalga hızında kontrol grubuna göre daha az artış olduğu saptanmıştır (81).

Miyokardiyal segmentlerden elde edilen S değerleri segmenter sistolik fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan bir parametredir. Miyokardiyal zirve sistolik kontraksiyon dalga hızı infarkt alanlarında daha düşük saptanmıştır (82). Dilate kardiyomiyopati, hipertansif kalp hastalığı veya valvüler kalp hastalığı bulunan hastalarda da S değerleri düşük bulunmuştur.

PWDD tekniği transmitral akım incelemesi ile birlikte kullanıldığında SV diyastol sonu basıncı hesaplanabilmektedir. Mitral akım erken diyastolik dalga hızının, mitral anülüsten PWDD ile elde edilen erken diyastolik dalga hızına oranı (E/E') invaziv olarak ölçülen SV diyastol sonu basıncı ile korele bulunmuştur. E/E' oranı 10'dan fazla ise SV diyastol sonu basıncının 15 mmHg'dan fazla saptanması duyarlılığı %85, özgüllüğü ise %77 olarak saptanmıştır (83). PWDD yöntemi, triküspit anülüsten alınan ölçümler ile sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde de kullanılabilir. Güllülü ve ark. (84) tarafından sklerodermalı hastalar ve kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada sklerodermalı kişilerde E/E' oranı anlamlı olacak şekilde artmış olarak saptanmıştır. Sklerodermalı hastalarda E/E' değerinde saptanan anlamlı artış, sağ ventrikül diyastol sonu basınç artışının erken göstergesi olabileceği belirtilmiştir.

Son dönemde PWDD tekniği ile elde edilen yeni bir parametre kullanıma girmiştir. İzovolümik akselerasyon (İVA) adı verilen bu parametre izovolümik kontraksiyon döneminde ölçülen hızın pik değerinin bazalden pik oluşmasına geçen süreye (İVA<sub>t</sub>) bölünmesi ile elde edilmektedir. Bu parametre ile özellikle hemodinamik değişikliklerden etkilenmeden hem SV hem de sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarını değerlendirmek mümkündür. Vogel ve ark. (85, 86) tarafından izovolümik kontraksiyon döneminde ölçülen parametrelerin ejeksiyon fazında ölçülen parametrelere kıyasla daha az önyük ve ardyük bağımlı olduğu ileri sürülmüştür. Bu çalışmada ölçümler SV bazal kısımdan yapılmış olması nedeniyle sonuçlar global SV sistolik

fonksiyonlarını temsil etmektedir. Lyseggen ve ark. (87) tarafından yapılan bir çalışmada İVA ile bölgesel kontraktilite arasında ilişki saptanmamıştır. Tayyareci ve ark. (88) tarafından yapılan bir çalışmada İVA ile mitral kapak alanı, maksimum ve ortalama transmitral diyastolik basınç gradiyentleri, pulmoner arter basıncı ve sol atriyum çapı arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada İVA hafif-orta ve ciddi mitral darlığı olan hastaları birbirinden ayıran tek parametre olmuştur.

Sonuç olarak PWDD tekniği bazı kısıtlamaları olmasına karşın birçok klinik durumda SV sistolik ve diyastolik fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan pratik bir yöntemdir. Özellikle miyokardın bölgesel olarak kantitatif incelenebilmesi, SV basıncının yükseldiği ve transmitral Doppler akımların güvenilirliğini yitirdiği durumlarda SV diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilebilmesi ve SV doluş basıncının invaziv olmayan teknik ile tahmin edilmesine olanak vermesi bu yöntemin önemli üstünlükleridir. PWDD tekniği bu kullanım alanları dışında gelişime açık bir ekokardiyografik yöntemdir.

Subklinik hipertiroidizm toplumda sık görülen bir durumdur. Klinik bir tanıdan ziyade laboratuvar tanısı olarak kabul edilen subklinik hipertiroidinin tedavi edilip edilmemesi üzerinde henüz net bir fikir birliği sağlanmamıştır. Subklinik hipertiroidinin kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerini araştıran pek çok çalışma bu durumun kalbin yapısında ve fonksiyonlarında meydana gelen önemli anormallikler ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Subklinik hipertiroidinin uzun dönemde SV kitlesinde ve iş yükünde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu zamana kadar yapılmış çalışmalarda subklinik hipertiroidi hastalarında istikrarlı olarak SV kitlesinde artma ve istirahat durumunda sistolik fonksiyonlarda hafifçe artma saptanmıştır. Efor sırasında ise ejeksiyon fraksiyonunda yeterli artış olmadığı hatta azalma olduğu gösterilmiştir. Bununla beraber yapılmış çalışmaların büyük kısmında temelde uzamış relaksasyona ikincil diyastolik fonksiyonlarda bozulma saptanmıştır. SV kitlesindeki artıştan ve diyastolik disfonksiyondan sorumlu mekanizmalar net olarak bilinmemektedir. Mekanizması tam olarak açıklanamamış olmasına rağmen subklinik hipertiroidi kardiyovasküler

mortalitede artış ile ilişkili bulunmuştur. Hastanın kardiyovasküler riskinin belirlenmesi tedavi kararının verilmesinde en önemli etmenlerden biridir. Bu aşamada kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını iyi bir şekilde değerlendirmek oldukça önemlidir. Konvansiyonel ekokardiyografinin SV diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmede her zaman doğru sonuç vermemesi nedeniyle hastaların aynı zamanda daha yeni bir yöntem olan PWDD ekokardiyografi ile de değerlendirilmesi ile daha doğru sonuçlar alınabilir.

Bu çalışmanın amacı, yeni tanı konmuş subklinik hipertiroidili hastalarda SV fonksiyonlarını konvansiyonel ve PWDD ekokardiyografi ile değerlendirilerek subklinik hipertiroidinin SV fonksiyonları üzerine olan etkisini araştırmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı ve Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniklerine kasım 2008–mayıs 2009 tarihleri arasında başvuran ve subklinik hipertiroidi saptanan 30 hasta alındı. Kontrol grubunu oluşturan 19 kişi genel sağlık kontrolünden geçmek isteyen sağlıklı kişilerden seçildi. Çalışma protokolü Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul komisyonu tarafından 1 Temmuz 2008 tarihinde onaylandı. Her hastaya çalışmanın kapsamı hakkında detaylı bilgi verildikten sonra onamı alındı. Çalışmaya 18 yaş üstü endojen subklinik hipertiroidi teşhisini yeni almış olan hastalar alındı. Hastaların ayrıntılı anamnezi alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Fizik muayene sırasında boy ve kilo ölçümü de yapıldı. Eşlik eden hastalıkları ve varsa kullandıkları ilaçlar kaydedildi. Tüm hastalar 25 mm/sn hızda ve 1 mV kalibrasyon ile çekilen 12 kanallı elektrokardiyografi (EKG) ile değerlendirildi. Kan biyokimyasal tetkikleri olarak açlık kan şekeri, üre, kreatinin, total kolesterol, trigliserid, düşük yoğunluklu lipoprotein, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), sT3, sT4, TSH ölçümü ve tam kan sayımı venöz kan örnekleri alınarak yapıldı. Kan basıncı ölçümleri 10 dakika istirahat sonrasında oturur pozisyonda sağ ve sol koldan civalı sfigmomanometre ile yapıldı, kan basıncı değeri olarak yüksek ölçülen değer kabul edildi. Hipertansiyon öyküsü olmayan ve kan basıncı sistolik 140 mmHg ve diyastolik 90 mmHg altında ölçülen hastalar normotansif olarak kabul edildi. Düzenli veya düzensiz son üç ay içinde sigara içmiş kişiler sigara içicisi olarak kabul edildi. Anti hiperlipidemik ilaç kullananlar veya total kolesterol düzeyi 250 mg/dl'den, LDL düzeyi 190 mg/dl'den, trigliserid düzeyi 300 mg/dl'den fazla olan kişiler hiperlipidemik olarak kabul edildi. Vücut kitle indeksi (kilogram cinsinden olan ağırlığın metrekare cinsinden boya bölümü) 30 kg/m<sup>2</sup>'den fazla olanlar obez olarak kabul edildi. DuBois formülü ile hastaların boy (cm) ve kilosu (kg) kullanılarak vücut yüzey alanı (VYA) hesaplandı [VYA(m<sup>2</sup>) = (Boy<sup>0.425</sup> x Kilo<sup>0.725</sup>) x 0.007184]. Anti diyabetik ilaç kullananlar veya açlık kan şekeri 126 mg/dl üzerinde olan hastalar diyabetes

mellitus olarak kabul edildi. Bu bilgiler ışığında dışlama kriterlerinden birine sahip olan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya alınan hastalara ekokardiyografik inceleme yapıldı.

### **Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri**

1. 18 yaşında veya daha büyük olmak
2. Yeni tanı endojen subklinik hipertiroidi

### **Çalışmadan Dışlanma Kriterleri**

1. Hipertansiyon
2. Hiperlipidemi
3. Koroner arter hastalığı
4. Geçirilmiş miyokarda enfarktüsü veya revaskülarizasyon
5. Kronik böbrek yetmezliği (kreatinin >2 mg/dl)
6. Diyabetes Mellitus
7. Sigara içiciliği
8. Geçirilmiş serebrovasküler olay hikayesi
9. Periferik arter hastalığı
10. Ciddi kalp kapak hastalığı
11. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu (ejeksiyon fraksiyonu <%50)

### **Ekokardiyografi**

Çalışmaya alınan tüm hastalara standart M-mode, 2 boyutlu (2D), renkli ve pulsed Doppler ve doku Doppler ekokardiyografik değerlendirme yapıldı. Ekokardiyografik inceleme 3.5 MHz prob kullanılarak GE Vingmed Vivid 3 (İsrael) ekokardiyografi cihazı ile eş zamanlı EKG kaydı alınarak yapıldı. Ekokardiyografik inceleme tek bir araştırmacı tarafından yapıldı. On dakikalık istirahat sonrası sol lateral dekübitus pozisyonunda, ekspiryum sonunda, gerektiğinde kısa süreli apne dönemlerinde, 100 mm/sn hızında



ölçüm yapılarak cihazın hafızasına kaydedildi. Değerlendirmelerde ardışık 3 ölçümün ortalaması alındı ve hasta kayıt formlarına kaydedildi. Sol ventrikül M-mod ölçümleri Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti önerilerine uygun olarak, parasternal uzun eksen planda aort kökü, sol atriyum çapı, sol ventrikül diyastol sonu çapı (SVDSÇ) ve sol ventrikül sistol sonu çapı (SVSSÇ), interventriküler septum (İVS) ve posteriyor duvar (PW) kalınlıkları alınarak yapıldı (89). Teicholtz's formülü ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu hesaplandı [  $EF = (\text{sol ventrikül diyastol sonu volümü} - \text{sol ventrikül sistol sonu volümü}) \times 100 / \text{sol ventrikül diyastol sonu volümü}$ ]. Fraksiyonel kısalma (FS) [  $FS = (SVDSÇ - SVSSÇ) \times 100 / SVDSÇ$ ] formülü ile hesaplandı. Sol ventrikül kitlesi vücut yüzey alanına bölünerek sol ventrikül kitle indeksi hesaplandı. Renkli Doppler ekokardiyografi ile kapak yetersizlikleri değerlendirildi. Mitral akım pulsed Doppler değerlendirmeleri apikal dört boşluk planda 2 mm örneklem (sample) volüm olacak şekilde ve örneklem volüm mitral yaprakçıkları uçlarına ventriküler doluş akımına paralel olarak yerleştirilerek yapıldı. Transmitral akımdan erken diyastolik doluş zirve akım hızı (E), geç diyastolik doluş zirve akım hızı (A), erken ve geç mitral zirve akım hızları oranı (E/A), E dalgası deselerasyon zamanı (DZ), A dalgasının süresi (tA) ölçüldü. İVGZ ölçümü için apikal 5 boşluk planda örneklem volüm aort ve mitral kapak arasında 1 cm yukarıya yerleştirilerek PWD ile değerlendirmeler yapılmıştır. Aort ileri akımın bittiği yerden mitral erken diyastolik akımın başladığı yer arası İVGZ olarak ölçüldü. Pulmoner ven PWD değerlendirmesi apikal 4 boşluk planda renkli Doppler akım ile en iyi akım örneği gözlenip bu akıma dik düşülerek ve maksimal sinyaller alınacak şekilde örneklem volüm sağ üst pulmoner venin içine yerleştirilerek alındı. Pulmoner ven PWD spektral analizinde, anterograd-sistolik ileriye doğru S dalgası, anterograd-diyastolik ileriye doğru D dalgası ve atriyum kasılması ile oluşan retrograd-geriye doğru A dalgası maksimum hızı ve retrograd A dalgasının süresi (tPVrA) ölçüldü. Miyokard performans indeksi (MPI) total sistol zamanından ejeksiyon zamanının çıkarılması ve bulunan değerler ejeksiyon zamanına bölünmesi ile elde edildi. Ayrıca cihaz doku Doppler moduna ayarlanarak apikal dört boşluk görüntülerde örneklem volümü mitral

lateral ve septal anülüse yerleştirilerek miyokard hızları kaydedildi. Elde edilen görüntülerden sistolik miyokardiyal hız (S), erken diyastolik hız (E'), geç diyastolik miyokardiyal hız (A'), geç diyastolik dalga hızı süresi (tA'), izovolümik akselerasyon hem septal hem de lateral anülüsten ölçüldü. Bu ölçümlerden E'/A' ve E/E' oranları hesaplandı.

### **İstatiksel Değerlendirme**

İstatistiksel değerlendirme SPSS 15.0 (SPSS Inc. Chicago, IL) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma olarak ifade edildi. Çalışmada anlamlılık düzeyi  $p<0.05$  olarak kabul edildi. Çalışma ve kontrol grubundan elde edilen verilerin karşılaştırılmasında verilerin dağılım yapısına göre Mann–Whitney U testi veya bağımsız örneklem t testi kullanıldı. Kategorik değişkenler için Pearson ki–kare testi kullanıldı.

## BULGULAR

Yeni tanı konmuş endojen subklinik hipertiroidili 30 hasta çalışma grubu olarak ve 19 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak alındı. Çalışmaya alınan toplam 49 hastanın demografik, hemodinamik ve laboratuvar parametreleri Tablo-1'de gösterilmektedir.

**Tablo-1:** Subklinik hipertiroidili hastaların ve kontrol grubunun demografik, hemodinamik ve laboratuvar parametreleri.

	Çalışma grubu (n:30)	Kontrol grubu (n:19)	p değeri
Yaş (yıl)	44.4±11.9	44.4±10.7	0.99
Cinsiyet (kadın/erkek)	22/8	14/5	0.97
Boy (cm)	163.4±8.4	163.7±7.6	0.69
Kilo (kg)	69.3±12	70±9.3	0.80
VKI (kg/m <sup>2</sup> )	25.7±3.1	26±2.7	0.74
VYA (m <sup>2</sup> )	1.72±0.21	1.76±0.14	0.42
Kalp hızı (vuru/dk)	72±10.3	66.3±11.2	0.078
SKB (mmHg)	120±8.3	120±5.2	0.94
DKB (mmHg)	77±6.5	79±2.2	0.14
Hemoglobin (g/dL)	13.7±1.1	13.5±1.1	0.47
Açlık kan şekeri (mg/dL)	87.5±10	86.3±8.5	0.67
Üre (mg/dL)	26.9±7.1	26.6±9	0.88
Kreatinin (mg/dL)	0.7±0.1	0.7±0.1	0.83
Total kolesterol (mg/dL)	187.6±35.6	187.9±25	0.97
TG (mg/dL)	110.3±48.7	102±32.5	0.47
HDL-K (mg/dL)	52±12.4	48.5±10.2	0.31
LDL-K (mg/dL)	113.9±29.9	118.8±20	0.53
sT4 (ng/dL)	1.12±0.37	0.94±0.11	0.048*
sT3 (pg/mL)	2.93±0.52	2.73±0.37	0.012*
TSH (µIU/mL)	0.149±0.109	1.437±1.078	<0.001*

VKI: Vücut kitle indeksi, VYA: Vücut yüzey alanı, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, LDL-K: Düşük dansiteli kolesterol, HDL-K: Yüksek dansiteli kolesterol, sT3: serbest triiyodotironin, sT4: serbest tiroksin, TSH: Tiroid stimulan hormon, Normal değerler: sT4: 0.70–1.48 ng/dL, sT3: 1.71–3.71 pg/dL, TSH: 0.350–4.940 µIU/dL. \*: İstatiksel olarak anlamlı, p<0.05.

Çalışma grubunun (22 kadın, 8 erkek) ortalama yaşı 44.4±11.9, kontrol grubunun (14 kadın, 5 erkek) ortalama yaşı 44.4±10.7 olarak bulundu. Çalışma ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı, hemoglobin, üre, kreatinin, kan kolesterol değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Subklinik hipertiroidi grubunda kan sT4 ve sT3 düzeyleri kit için verilen normal referans değerler arasında olmasına rağmen bu grubun sT3 ve sT4 değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olacak şekilde yüksek saptandı. Yine çalışma grubunda kan TSH düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olacak şekilde düşük saptandı.

### Konvansiyonel Ekokardiyografi

Çalışma ve kontrol grubunun 2 boyutlu ekokardiyografi bulguları Tablo-2'de gösterilmektedir.

**Tablo-2:** Subklinik hipertiroidili hastaların ve kontrol grubunun sol ventrikül konvansiyonel 2 boyutlu ekokardiyografi bulguları.

	Çalışma grubu (n:30)	Kontrol grubu (n:19)	p değeri
SVDSV (cm <sup>3</sup> )	63.9±13.9	66.3±7	0.50
SVSSV (cm <sup>3</sup> )	21.4±4.8	18.2±3.4	0.015*
SVDSÇ (mm)	46±3.6	46.9±2.2	0.34
SVSSÇ (mm)	28.4±2.6	28.3±2.6	0.96
IVSd (mm)	9.5±1.9	9.6±1.5	0.75
PWd (mm)	8.3±1.6	8.3±1.2	0.95
EF (%)	68.6±3.6	66.7±10.8	0.99
FS (%)	38.2±2.7	38.9±3.8	0.48
SV kitle (gr)	149.5±59.2	145.3±33.9	0.52
SV kitle indeksi (gr/m <sup>2</sup> )	86.7±29.9	81.9±18.4	0.93

SVDSV: Sol ventrikül diyastol sonu volüm, SVSSV: Sol ventrikül sistol sonu volüm, SVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, SVSSÇ: sol ventrikül sistol sonu çapı, İVSd: interventriküler septum diyastolik çapı, PWd: posteriyör duvar diyastolik çapı, EF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, FS: fraksiyonel kısalma, SV: Sol ventrikül, \*: İstatiksel olarak anlamlı, p<0.05.

Sol ventrikül diyastol sonu ve sistol sonu çapı, ejeksiyon fraksiyonu ve SV kitle indeksi sırası ile çalışma grubunda  $46\pm 3.6$  mm,  $28.4\pm 2.6$  mm,  $\%68.6\pm 3.6$ ,  $86.7\pm 29.9$  gr/m<sup>2</sup>; kontrol grubunda  $46.9\pm 2.2$  mm,  $28.3\pm 2.6$  mm,  $\%66.7\pm 10.8$ ,  $81.9\pm 18.4$  gr/m<sup>2</sup> olarak saptandı. Bu parametreler açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Sol ventrikül diyastol sonu volümü, septum ve arka duvar diyastol sonu kalınlığı ve SV kitlesi açısından da her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Sol ventrikül sistol sonu volümü çalışma grubunda anlamlı olacak şekilde yüksek bulundu (p:0.015).

Çalışma ve kontrol grubunun konvansiyonel PWD ekokardiyografi bulguları Tablo-3'de gösterilmektedir.

**Tablo-3:** Subklinik hipertiroidili hastaların ve kontrol grubunun sol ventrikül konvansiyonel pulsed wave Doppler bulguları.

	<b>Çalışma grubu (n:30)</b>	<b>Kontrol grubu (n:19)</b>	<b>p değeri</b>
E (cm/sn)	85.6±16.7	85.5±15.6	0.94
A (cm/sn)	71.8±16.4	67.8±14.5	0.42
E /A	1.25±0.38	1.30±0.32	0.65
tA (msn)	119±18	125±32	0.51
DZ (msn)	209±36	201±29	0.39
İVGZ (msn)	91.7±18.3	88.4±15.1	0.49
İVKT (msn)	47.3±13.3	45.3±7.7	0.55
Ejeksiyon süresi (msn)	281.8±20.1	298.8±26.4	0.014*
PVS (cm/sn)	65.4±9.4	62.4±9.5	0.28
PVD (cm/sn)	49.9±10.1	49.6±6.3	0.88
PVS/PVD	1.35±0.31	1.26±0.22	0.31
PVrA (cm/sn)	33.9±5.6	30.1±9.2	0.038*
tPVrA (msn)	108±21	110±13	0.75
MPI	0.46±0.06	0.42±0.04	0.019*

E: Transmitral erken diyastolik dalga hızı, A: Transmitral geç diyastolik dalga hızı, tA: Transmitral geç diyastolik dalga hızı süresi, DZ: E dalgasının deselerasyon zamanı, İVGZ: izovolümik gevşeme zamanı, İVKT: İzovolümik kontraksiyon zamanı, PVS: pulmoner ven anterograd sistolik dalga hızı, PVD: pulmoner ven anterograd diyastolik dalga hızı, PVrA: pulmoner ven retrograd-”reverse” dalga hızı, tPVrA: pulmoner ven retrograd-”reverse” dalga hızı süresi, MPI: Miyokard performans indeksi, \*: İstatiksel olarak anlamlı, p<0.05.

Mitral akım parametreleri olan erken diyastolik akım zirve hızı, geç diyastolik akım zirve hızı, mitral E/A oranı, geç diyastolik zirve akım süresi ve mitral E dalga deselerasyon zamanı değerleri sırasıyla çalışma grubunda  $85.6\pm 16.7$  cm/sn,  $71.8\pm 16.4$  cm/sn,  $1.25\pm 0.38$ ,  $119\pm 18$  msn,  $209\pm 36$  msn; kontrol grubunda  $85.5\pm 15.6$  cm/sn,  $67.8\pm 14.5$  cm/sn,  $1.30\pm 0.32$ ,  $125\pm 32$  msn,  $201\pm 29$  msn olarak saptandı. Bu parametreler açısından her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı.

Ejeksiyon süresi çalışma grubunda  $281.8\pm 20.1$  msn, kontrol grubunda  $298.8\pm 26.4$  msn saptandı. Ejeksiyon süresi çalışma grubunda anlamlı olacak şekilde daha düşük bulundu ( $p:0.014$ ). İzovolümik gevşeme ve kontraksiyon zamanı açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Pulmoner ven akım parametreleri olan pulmoner ven sistolik dalga hızı, diyastolik dalga hızı, sistolik ve diyastolik dalga hızlar oranı, pulmoner ven ters A dalga hızı ve süresi sırasıyla çalışma grubunda  $65.4\pm 9.4$  cm/sn,  $49.9\pm 10.1$  cm/sn,  $1.35\pm 0.31$ ,  $33.9\pm 5.6$  cm/sn,  $108\pm 21$  msn; kontrol grubunda  $62.4\pm 9.5$  cm/sn,  $49.6\pm 6.3$  cm/sn,  $1.26\pm 0.22$ ,  $30.1\pm 9.2$  cm/sn,  $110\pm 13$  msn olarak saptandı. Pulmoner ven ters A dalga hızı anlamlı olacak şekilde subklinik hipertiroidi grubunda daha yüksek bulunurken diğer pulmoner ven parametreleri açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Global ventrikül performansının bir göstergesi olan MPI çalışma grubunda  $0.46\pm 0.06$ , kontrol grubunda  $0.42\pm 0.04$  olarak saptandı. MPI subklinik hipertiroidi grubunda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek bulundu ( $p:0.019$ ).

### **Doku Doppler Ekokardiyografi**

Çalışma ve kontrol grubunun PWDD ekokardiyografi bulguları Tablo-4'de gösterilmiştir.

Mitral septal anülüsten ölçülen S, E', A', tA', E'/A', E/E', İVA değerleri sırasıyla çalışma grubunda  $8\pm 1.4$  cm/sn,  $9.2\pm 2.7$  cm/sn,  $8.8\pm 2.1$  cm/sn,  $109\pm 16$  msn,  $1.13\pm 0.52$ ,  $9.8\pm 2.3$ ,  $2.45\pm 0.87$  m/sn<sup>2</sup>; kontrol grubunda  $7.4\pm 1.2$  cm/sn,  $10\pm 2.5$  cm/sn,  $8.2\pm 2.1$  cm/sn,  $113\pm 13$  msn,  $1.32\pm 0.52$ ,  $8.8\pm 2.3$ ,

2.15±0.47 m/sn<sup>2</sup> olarak bulundu. Bu parametreler açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Mitral lateral anülüsten ölçülen S, E', A', tA', E'/A', E/E', İVA değerleri sırasıyla çalışma grubunda 12.3±2.9 cm/sn, 14.2±3.9 cm/sn, 11.1±3.4 cm/sn, 110±13 msn, 1.43±0.77, 6.3±1.77, 2.55±1 m/sn<sup>2</sup>; kontrol grubunda 11±2.8 cm/sn, 14.1±4.2 cm/sn, 10.1±3.1 cm/sn, 109±17 msn, 1.50±0.60, 6.4±1.73, 2.46±0.59 m/sn<sup>2</sup> olarak bulundu. Bu parametreler açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

**Tablo-4:** Subklinik hipertiroidili hastaların ve kontrol grubunun sol ventrikül mitral anülüs pulsed wave doku Doppler bulguları.

	<b>Çalışma grubu (n:30)</b>	<b>Kontrol grubu (n:19)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Septal anülüs</b>			
S (cm/sn)	8±1.4	7.4±1.2	0.18
E' (cm/sn)	9.2±2.7	10±2.5	0.28
A' (cm/sn)	8.8±2.1	8.2±2.1	0.33
tA' (msn)	109±16	113±13	0.34
E'/A'	1.13±0.52	1.32±0.52	0.21
E/E'	9.8±2.3	8.8±2.3	0.17
İVA (m/sn <sup>2</sup> )	2.45±0.87	2.15±0.47	0.23
<b>Lateral anülüs</b>			
S (cm/sn)	12.3±2.9	11±2.8	0.08
E' (cm/sn)	14.2±3.9	14.1±4.2	0.28
A' (cm/sn)	11.1±3.4	10.1±3.1	0.19
tA' (msn)	110±13	109±17	0.83
E'/A'	1.43±0.77	1.50±0.60	0.73
E/E'	6.3±1.77	6.4±1.73	0.79
İVA (m/sn <sup>2</sup> )	2.55±1	2.46±0.59	0.73

S: Miyokardiyal sistolik kontraksiyon dalga zirve hızı, E': Miyokardiyal diyastolik erken dalga hızı, A': Miyokardiyal diyastolik geç dalga hızı, tA': Miyokardiyal diyastolik geç dalga hızı süresi, E: Transmitral erken diyastolik doluş dalga hızı, İVA: İzovolümik akselerasyon, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Subklinik hipertiroidizm toplumda sık görülen bir durumdur. Klinik bir tanıdan ziyade laboratuvar tanısı olarak kabul edilen subklinik hipertiroidinin tedavi edilip edilmemesi üzerinde henüz net bir fikir birliği sağlanmamıştır. Subklinik hipertiroidinin kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerini araştıran pek çok çalışma bu durumun kalbin yapısında ve fonksiyonlarında meydana gelen önemli anormallikler ile ilişkili olabileceğini göstermiştir.

Kalp hızında değişiklik olması tiroid hormon bozukluklarında en sık görülen klinik etkilerden biridir. Endojen ve ekzojen subklinik hipertiroidili hastalarda yapılan çalışmaların büyük kısmında ortalama kalp hızının arttığı gösterilmiştir (38–41, 90–92). Bununla beraber çalışmaların bir kısmında subklinik hipertiroidi hastaları ile kontrol grubu arasında kalp hızı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (93–95). Çalışmaların büyük kısmında ortalama kalp hızının saptanmasında 24 saatlik holter kaydı kullanılmıştır. Kalp hızında değişiklik olması dolun zamanlarını etkilemesi nedeniyle önemlidir. Bununla beraber kalp hızı artışının orta yaşlı kişilerde kardiyovasküler ve kardiyovasküler olmayan mortalite artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (96, 97). Dolayısıyla subklinik hipertiroidili hastalarda kalp hızında oluşabilecek anlamlı artış önemli sonuçlar doğurabilir. Kalp hızının saptanmasında istirahat elektrokardiyografisinin kullanıldığı çalışmamızda subklinik hipertiroidi grubunda kontrol grubuna kıyasla ortalama kalp hızı daha yüksek saptandı ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Subklinik hipertiroidi iş yükü artışı nedeniyle kalbin morfolojisinde ve fonksiyonlarında değişikliğe neden olabilir. Endojen subklinik hipertiroidi hastalarında Doppler ekokardiyografi parametrelerini değerlendiren dört önemli çalışma mevcuttur (38, 39, 90, 98). Biondi ve ark. (38) tarafından en az 6 ay stabil olarak subklinik hipertiroidisi olan 23 hasta ve kontrol grubu üzerinde yapılan çalışmada hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla sistolik fonksiyon parametrelerinde anlamlı olacak şekilde artış saptanmıştır: fraksiyonel kısalmada %14, ortalama aort akselerasyonunda %40, pik aortik



akım hızında %19 artış saptanmıştır. Sgarbi ve ark. (39) tarafından yeni tanı konmuş endojen subklinik hipertiroidisi olan 10 hastanın antitiroid tedavi ile en az 6 ay ötiroid durum sağlanması öncesi ve sonrası ekokardiyografi bulgularını kontrol grubu ile karşılaştıran bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada subklinik hipertiroidili hastalar ve kontrol grubu arasında SV sistol ve diyastol sonu çapı, fraksiyonel kısalma, ejeksiyon fraksiyonu, kardiyak indeks gibi sistolik fonksiyon parametrelerinde anlamlı fark saptanmamıştır. Petretta ve ark. (90) tarafından yapılan ve 30 subklinik hipertiroidili hasta ile kontrol grubunun karşılaştırıldığı çalışmada her iki grup arasında SV diyastol ve sistol sonu volümü, ejeksiyon fraksiyonu gibi sistolik fonksiyon parametreleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmaların sonuçlarını toplu olarak değerlendirdiğimizde subklinik hipertiroidinin istirahatte SV sistolik parametreleri üzerine etkisi olmadığı veya hafif artış ile ilişkili olduğu sonucuna varılabilir. Bizim çalışmamızda da SV sistolik fonksiyon parametreleri olan fraksiyonel kısalma, ejeksiyon fraksiyonu, SV diyastol ve sistol sonu çapları açısından subklinik hipertiroidi ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak pulsed wave Doppler tekniği ile ölçülen ve global SV fonksiyonun bir göstergesi olan MPI subklinik hipertiroidi grubunda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek saptanmıştır. Normal değeri  $0.39 \pm 0.05$  olan MPI izovolümik gevşeme ve kontraksiyon zamanı toplamının ejeksiyon süresine bölünmesi ile elde edilir. MPI sistolik disfonksiyonda izovolümik kontraksiyon zamanında uzama, ejeksiyon süresinde kısalma olması sonucu; diyastolik disfonksiyonda ise İVGZ'de uzama olması sonucu artmaktadır. MPI yaş, önyük ve ardyükten etkilenebilen bir parametredir. Çalışmamızda her iki grup arasında izovolümik kontraksiyon zamanı ve İVGZ açısından anlamlı fark saptanmamıştır ancak subklinik hipertiroidi grubunda ejeksiyon süresi anlamlı olacak şekilde daha kısa saptanmıştır. Subklinik hipertiroidi grubunda ejeksiyon süresinin daha kısa saptanması bu grupta kalp hızının daha yüksek olmasının bir sonucu olabilir. Subklinik hipertiroidi grubunda MPI'nin daha yüksek saptanması global ventrikül fonksiyon bozukluğuna işaret etmektedir. Diğer çalışmalarda SV fonksiyonlarının değerlendirilmesinde MPI'ya bakılmamıştır.

Hayvan deneylerinde kronik hipertiroidinin kalpte hipertrofiye neden olduğu gösterilmiştir (99). Hipertiroidinin yaptığı hipertrofinin mekanizması multifaktöriyeldir. Hipertrofi, tiroid hormonlarının kalp üzerine olan direk etkisi sonucu ve adrenerjik sistem aktivitesinde, iş yükünde ve lokal renin–anjiyotensin sistemi aktivitesinde artışın indirek etkileri sonucu oluşmaktadır (99–101).

Endojen subklinik hipertiroidi hastalarında yapılan çalışmaların büyük kısmında SV kitle indeksi kontrol grubuna kıyasla anlamlı olacak şekilde artmış olarak bulunmuştur (38, 39, 98). Biondi ve ark. (38) tarafından en az 6 ay stabil subklinik hipertiroidisi olan hastalarda yapılan çalışmada subklinik hipertiroidi grubunda diyastol sonu İVS ve posteriyor duvar kalınlıklarında, SV kitle indeksinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı artış izlenmiştir. Sgarbi ve ark. (39) tarafından yeni tanı subklinik hipertiroidisi olan hastalar ve kontrol grubu üzerinde yapılan çalışmada subklinik hipertiroidi grubunda sol ventrikülde hipertrofiye yol açmayacak şekilde diyastol sonu İVS ve posteriyor duvar kalınlıkları ve SV kitle indeksi anlamlı olacak şekilde fazla saptanmıştır. Subklinik hipertiroidisi olan hastalar metimazol tedavisi ile 6 ay ötiroid durumda tutulduktan sonra tekrar ekokardiyografi yapıldığında diyastol sonu İVS ve posteriyor duvar kalınlıklarında ve SV kitle indeksinde istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde azalma olduğu saptanmıştır. Ötiroid durumda olan çalışma grubu kontrol grubu ile kıyaslandığında diyastol sonu İVS ve posteriyor duvar kalınlıkları ve SV kitle indeksi açısından anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Bu çalışma ile subklinik hipertiroidili hastalarda SV kitle indeksi ve diyastol sonu İVS ve posteriyor duvar kalınlığında anlamlı artış olduğu ve normal TSH düzeyinin 6 ay stabil olarak sağlanması ile kalp boyutlarında anlamlı azalma olduğu görülmüştür. Bu bulgular SV kitlesinde hipertrofiye ilerleyebilecek bu hafif artışın erken dönem tedavi ile engellendiğini düşündürmektedir. Tamer ve ark. (98) tarafından yapılan bir çalışmada subklinik hipertiroidisi olan hafif–orta hipertansif hastalarda subklinik hipertiroidisi olmayan hafif–orta hipertansif hastalara kıyasla SV kitlesi daha fazla artmış olarak saptanmıştır. Bu çalışmadan subklinik hipertiroidinin hipertansiyon ile ilişkili kardiyovasküler riski daha da arttırdığı

sonucu çıkarılabilir. Bununla beraber Petretta ve ark. (90) tarafından yapılan çalışmada subklinik hipertiroidili hastalarda kontrol grubuna kıyasla SV kitle indeksinde anlamlı artış saptanmamıştır. Dörr ve ark. (102) tarafından 45–79 yaş arasında 1510 kişiyi içeren populasyon bazlı çalışmada subklinik hipertiroidi ile SV hipertrofisi arasında ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada daha önceden bilinen tiroid hastalığı olanlar çalışmadan çıkarılmıştır, dolayısıyla TSH'ı baskılı saptanmış olan hastaların subklinik hipertiroidinin erken döneminde olması olasıdır. Çalışmalara topluca baktığımızda genel anlamda subklinik hipertiroidinin SV kitle indeksinde hipertrofi boyutunda olmayan hafif artış ile ilişkili olduğu ancak bu bulguyu desteklemeyen çalışmaların da olduğunu görmekteyiz. Bizim çalışmamızda subklinik hipertiroidi ve kontrol grubu arasında diyastol sonu İVS ve posteriyor duvar kalınlıkları açısından anlamlı fark saptanmamıştır. SV kitle indeksi istatistiksel olarak anlamlı olmasada subklinik hipertiroidi grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Bu sonucun bizim çalışmamıza alınan hastaların subklinik hipertiroidi tanısını yeni almış olmaları dolayısıyla subklinik hipertiroidinin erken döneminde olmaları nedeniyle elde edildiği söylenebilir. Önceki çalışmalara en az 6 ay takipli subklinik hipertiroidili hastalar dahil edilmiştir.

Ekzojen subklinik hipertiroidi hastalarında konvansiyonel ekokardiyografi ile yapılmış çalışmaların hemen hemen hepsinde kontrol grubuna kıyasla SV kitle indeksinde anlamlı artış saptanmıştır (41, 91–94, 103–105). Botella–Carretero ve ark. (106) tarafından ekzojen subklinik hipertiroidi hastalarında yapılan çalışmada kontrol grubuna kıyasla SV kitle indeksinde anlamlı artış saptanmamıştır. Bu çalışmaya diğer çalışmalara kıyasla daha kısa süre TSH baskılayıcı tedavi uygulanmış (yaklaşık olarak ortalama 4 yıl) hastaların alınmış olması bu sonuca neden olmuş olabilir. Yukarıda anlatılan çalışmaların ışığında uzun dönem ekzojen subklinik hipertiroidinin SV kitle indeksinde anlamlı artış ile ilişkili olabileceği sonucuna varılabilir.

Ching ve ark. (94) tarafından uzun dönem tiroksin tedavisi alan hastalarda yapılan kesitsel bir çalışmada TSH'ı baskılı grupta kalp hızı, kan

basıncı ve SV sistolik fonksiyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak TSH'ı baskılı grupta SV kitle indeksi anlamlı olacak şekilde daha yüksek bulunmuştur. SV kitle indeksinde kalp hızı, kan basıncı ve SV sistolik fonksiyonlarında fark olmadan artış olması tiroid hormonlarının miyokard dokusunda direk hipertrofi etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Bununla beraber Biondi ve ark. (40) tarafından yapılan bir çalışma tiroid hormonlarının kalp morfolojisi üzerinde indirek etkileri de olabileceğine işaret etmektedir. Bu çalışmada ekzojen subklinik hipertiroidisi olan hastalarda kontrol grubuna kıyasla SV kitle indeksinde anlamlı artış saptanmıştır. SV kitle indeksindeki bu artışın tedaviye 6 ay bisoprolol eklenmesi ile ortadan kalktığı saptanmıştır. Bisoprololün tedaviye eklenmesi ile SV kitle indeksinde azalma görülmesi tiroid hormonlarının kalp morfolojisi üzerinde indirek etkileri olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda da subklinik hipertiroidi grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kalp hızı ve SV kitle indeksi kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptanmıştır.

Genel populasyonda SV kitle indeksindeki artış kardiyovasküler mortalite ve morbidite için negatif bir prognostik faktör olmasına karşın (107) bu artışın subklinik hipertiroidi hastalarındaki klinik sonuçları henüz tespit edilememiştir.

Literatürde subklinik hipertiroidili hastalarda SV diyastolik fonksiyonlarını değerlendiren çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Endojen subklinik hipertiroidili hastalarda Doppler ekokardiyografi yöntemi kullanılan dört önemli çalışmanın ikisinde diyastolik fonksiyonları değerlendiren parametrelerde bozulma saptanmıştır (38, 39). Biondi ve ark. (38) tarafından en az 6 ay stabil subklinik hipertiroidisi olan hastalarda yapılan çalışmada subklinik hipertiroidi grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde miyokard relaksasyon bozukluğuna işaret eden mitral içe akım geç diyastolik dalga akım hızında ve E/A oranında artma, İVGZ'de uzama saptanmıştır. Sgarbi ve ark. (39) tarafından yeni tanı subklinik hipertiroidili hastalar ve kontrol grubu üzerinde yapılan çalışmada her iki grup arasında mitral içe akım erken ve geç diyastolik dalga hızları, E/A oranı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak çalışma grubunda pik erken

diyastolik dalga deselerasyon hızı anlamlı olacak şekilde artmış olarak ve erken diyastolik dalga deselerasyon zamanında azalma eğilimi saptanmıştır. Petretta ve ark. (90) tarafından yapılan bir çalışmada 30 subklinik hipertiroidili hasta kontrol grubu ile karşılaştırıldığında mitral içe akım E/A oranı açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda mitral içe akım parametreleri açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Çalışmaya alınan subklinik hipertiroidili hastaların yeni tanı almış dolayısıyla subklinik hipertiroidinin erken döneminde olmaları nedeniyle bu sonuç alınmış olabilir.

Pulmoner ven parametreleri açısından bakıldığında her iki grup arasında sistolik anterograd dalga hızı, diyastolik anterograd dalga hızı, PVS/PVD oranı ve retrograd A dalga süresi açısından anlamlı fark saptanmazken retrograd A dalga hızı subklinik hipertiroidi grubunda anlamlı olacak şekilde artmış olarak saptanmıştır. Bu sonuç, subklinik hipertiroidili hastalarda sol atriyum basınç artışının erken bulgusu olabilir.

Bizim çalışmamızda subklinik hipertiroidili hastalar ile kontrol grubu pulsed wave doku Doppler parametreleri açısından da karşılaştırıldı. Her iki grup arasında doku Doppler parametreleri olan olan miyokardiyal sistolik dalga hızı, erken diyastolik dalga hızı, geç diyastolik dalga hızı ve süresi, E'/A' oranı açısından mitral anülüsün hem septal hemde lateral kısmından alınan ölçümlerde anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca E/E' oranları da her iki grup arasında farklılık göstermiyordu. İVA, Son dönemde gündeme gelen ve PWDD yöntemi ile elde edilen yeni bir parametredir. Bu parametre ile özellikle hemodinamik değişikliklerden etkilenmeden hem SV hem de sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarını değerlendirmek mümkündür. Vogel ve ark. (85, 86) tarafından izovolümik kontraksiyon döneminde ölçülen parametrelerin ejeksiyon fazında ölçülen parametrelere kıyasla daha az önyük ve ardyük bağımlı olduğu ileri sürülmüştür. Bu çalışmada ölçümler SV bazal kısımdan yapılmış olması nedeniyle sonuçlar global SV sistolik fonksiyonlarını temsil etmektedir. Daha az önyük ve ardyük bağımlı olarak global SV sistolik fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan İVA açısından subklinik hipertiroidi ve kontrol grubu karşılaştırıldığında mitral anülüsün hem

septal hem de lateral kısmından alınan ölçümler açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç olarak, subklinik hipertiroidili hastalarda pulmoner ven retrograd A dalga hızı ve MPI istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek saptanmıştır. Pulmoner ven retrograd A dalga hızı artışı diyastolik disfonksiyonun erken bir bulgusu olan sol atriyum basınç artışını göstermektedir. MPI'da artış olması global SV fonksiyonlarında bir bozulma olduğunu göstermektedir. Her iki grup arasında kalp hızı, SV sistolik ve diğer diyastolik fonksiyon parametreleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonuç subklinik hipertiroidili hastalarda SV fonksiyonlarında aşırı bir bozulma olmadan önce hafif bir etkilenme olduğunu göstermektedir.

Çalışmaya alınan hastalar yeni tanı almış olmaları nedeniyle subklinik hipertiroidinin erken döneminde idiler. Bu nedenle kalp fonksiyonlarında kronik dönem subklinik hipertiroidi için uyarıcı olabilecek sonuçlar elde ettiğimizi düşünüyoruz. Bu çalışma literatürde subklinik hipertiroidili hastalarda sol ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla doku Doppler ekokardiyografi yönteminin kullanıldığı ilk çalışmadır. Erken ve kronik dönem subklinik hipertiroidinin sol ventrikül fonksiyonları üzerine etkisini doku Doppler yöntemi ile araştıran daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Jameson JL, Weetman AP. Disorders of the thyroid gland. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th edition. New York: McGraw- Hill Professional; 2004. 2104-2127.
2. Moore KL, Dalley AF. Neck. In: Moore KL, Dalley AF. Clinically Oriented Anatomy. 4th edition. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. 1030-1034.
3. Sadler TW. Head and neck. In: Sadler TW. Langman's Medical Embryology. Middle East Edition. 7th edition. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. 329-330.
4. Harris AR, Christianson D, Smith MS, et al. The physiological role of thyrotropin-releasing hormone in the regulation of thyroid-stimulating hormone and prolactin secretion in the rat. J Clin Invest 1978; 61:441-8.
5. Scanlan TS, Suchland KL, Hart ME, et al. 3-Iodothyronamine is an endogenous and rapid-acting derivative of thyroid hormone. Nat Med 2004; 10:638-42.
6. Lazar MA. Thyroid hormone action: a binding contract. J Clin Invest 2003; 112:497-9.
7. Shupnik MA. Thyroid hormone suppression of pituitary hormone gene expression. Rev Endocr Metab Disord 2000; 1:35-42
8. Beers MH, Berkow R. Endocrine and Metabolic Disorders. In: Beers MH, Berkow R. The Merck Manual of Diagnosis and Theraphy. 17th edition. West Point: Merck & co;1999. 66-7,81-5.
9. Guyton AC, Hall JE. Thyroid Metabolic Hormones. In: Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. 11th edition. Philadelphia: Elsevier inc. 2006. 931-43.
10. Andreoli TE, Carpenter CCJ, Bennet JC, Plum F. Cecil Essentials of Medicine (Türkçe Editör: Muzaffer Tuzcu). 4. Edisyon. Philadelphia: W. B. Saunders Company/ Nobel Tıp Kitapevleri A. Ş.Ltd. Şti. 1997. 487-96.
11. Morkin E. Regulation of myosin heavy chain genes in the heart. Circulation 1993; 87:1451-60.
12. Dillmann WH. Biochemical basis of thyroid hormone action in the heart. Am J Med 1990; 88:626-30.
13. Kiss E, Jakab G, Kranias EG, Edes I. Thyroid hormone-induced alterations in phospholamban protein expression. Regulatory effects on sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> transport and myocardial relaxation. Circ Res 1994; 75:245-51.
14. Toft AD, Boon NA. Thyroid disease and the heart. Heart 2000; 84:455-60.
15. Ladenson PW, Sherman SI, Baughman KL, Ray PE, Feldman AM. Reversible alterations in myocardial gene expression in a young man

- with dilated cardiomyopathy and hypothyroidism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:5251-5.
16. Moolman JA. Thyroid hormone and the heart. *Cardiovasc J S Afr* 2002; 13:159-63.
  17. Kiss E, Brittsan AG, Edes I, et al. Thyroid hormone-induced alterations in phospholamban-deficient mouse hearts. *Circ Res* 1998; 83:608-13.
  18. Gick GG, Melikian J, Ismail-Beigi F. Thyroidal enhancement of rat myocardial Na,K-ATPase: preferential expression of alpha 2 activity and mRNA abundance. *J Membr Biol* 1990; 115:273-82.
  19. Lin MH, Akera T. Increased (Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>)-ATPase concentrations in various tissues of rats caused by thyroid hormone treatment. *J Biol Chem* 1978; 253:723-6.
  20. Ojamaa K, Sabet A, Kenessey A, Shenoy R, Klein I. Regulation of rat cardiac Kv1.5 gene expression by thyroid hormone is rapid and chamber specific. *Endocrinology* 1999; 140:3170-6.
  21. Walker JD, Crawford FA, Kato S, Spinale FG. The novel effects of 3,5,3'-triiodo-L-thyronine on myocyte contractile function and beta-adrenergic responsiveness in dilated cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108:672-9.
  22. Polikar R, Burger AG, Scherrer U, Nicod P. The thyroid and the heart. *Circulation* 1993; 87:1435-41.
  23. Polikar R, Kennedy B, Ziegler M, et al. Plasma norepinephrine kinetics, dopamine-beta-hydroxylase, and chromogranin-A, in hypothyroid patients before and following replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:277-81.
  24. Hammond HK, White FC, Buxton IL, et al. Increased myocardial beta-receptors and adrenergic responses in hyperthyroid pigs. *Am J Physiol* 1987; 252:H283-90.
  25. Hoit BD, Khoury SF, Shao Y, et al. Effects of thyroid hormone on cardiac beta-adrenergic responsiveness in conscious baboons. *Circulation* 1997; 96:592-8.
  26. Park KW, Dai HB, Ojamaa K, et al. The direct vasomotor effect of thyroid hormones on rat skeletal muscle resistance arteries. *Anesth Analg* 1997; 85:734-8.
  27. Ojamaa K, Klemperer JD, Klein I. Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle. *Thyroid* 1996; 6:505-12.
  28. Cooper DS. Approach to the patient with subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3-9.
  29. Bartalena L, Martino E, Velluzzi F, et al. The lack of nocturnal serum thyrotropin surge in patients with nontoxic nodular goiter may predict the subsequent occurrence of hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73:604-8.
  30. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008; 29:76-131.
  31. Biondi B, Palmieri EA, Klain M, et al. Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options. *Eur J Endocrinol* 2005; 152:1-9.



32. Fatourechi V. Subclinical Thyroid Disease. *Mayo Clin Proc* 2001; 76:413-417.
33. Sawin CT, Geller A, Kaplan MM, et al. Low serum thyrotropin (thyroid-stimulating hormone) in older persons without hyperthyroidism. *Arch Intern Med* 1991; 151:165-8.
34. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160:526-34.
35. Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26:189-218.
36. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol* 1991; 34:77-83.
37. Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet* 2001; 358:861-5.
38. Biondi B, Palmieri EA, Fazio S, et al. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4701-5.
39. Sgarbi JA, Villaça F, Garbeline B, Villar HE, Romaldini JH. The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism in clinical and heart abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1672-7.
40. Biondi B, Fazio S, Carella C, et al. Control of adrenergic overactivity by beta-blockade improves the quality of life in patients receiving long term suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:1028-33.
41. Mercurio G, Panzuto MG, Bina A, 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; 85:159-64.
42. Grabe HJ, Völzke H, Lüdemann J, et al. Mental and physical complaints in thyroid disorders in the general population. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 112:286-93.
43. Larisch R, Kley K, Nikolaus S, et al. Depression and anxiety in different thyroid function states. *Horm Metab Res* 2004; 36:650-3.
44. Oomen HA, Schipperijn AJ, Drexhage HA. The prevalence of affective disorder and in particular of a rapid cycling of bipolar disorder in patients with abnormal thyroid function tests. *Clin Endocrinol* 1996; 45:215-23.
45. Kalmijn S, Mehta KM, Pols HA, et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia. The Rotterdam study. *Clin Endocrinol* 2000; 53:733-7.

46. Döbert N, Hamscho N, Menzel C, et al. Subclinical hyperthyroidism in dementia and correlation of the metabolic index in FDG-PET. *Acta Med Austriaca* 2003; 30:130-3.
47. Van Osch LA, Hogervorst E, Combrinck M, Smith AD. Low thyroid-stimulating hormone as an independent risk factor for Alzheimer disease. *Neurology* 2004; 62:1967-71.
48. Roberts LM, Pattison H, Roalfe A, et al. Is subclinical thyroid dysfunction in the elderly associated with depression or cognitive dysfunction? *Ann Intern Med* 2006; 145:573-81.
49. Abe E, Marians RC, Yu W, et al. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. *Cell* 2003; 115:151-62.
50. Faber J, Galleo AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 1994; 130:350-6.
51. Uzzan B, Campos J, Cucherat M, et al. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:4278-89.
52. Bauer DC, Nevitt MC, Ettinger B, Stone K. Low thyrotropin levels are not associated with bone loss in older women: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2931-6.
53. Leese GP, Jung RT, Guthrie C, Waugh N, Browning MC. Morbidity in patients on L-thyroxine: a comparison of those with a normal TSH to those with a suppressed TSH. *Clin Endocrinol* 1992; 37:500-3.
54. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med* 2001; 134:561-8.
55. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med* 2002; 137:904-14.
56. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331:1249-52.
57. Auer J, Scheibner P, Mische T, et al. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J* 2001; 142:838-42.
58. Fazio S, Biondi B, Carella C, et al. Diastolic dysfunction in patients on thyroid-stimulating hormone suppressive therapy with levothyroxine: beneficial effect of beta-blockade. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:2222-6.
59. Biondi B, Fazio S, Cuocolo A, et al. Impaired cardiac reserve and exercise capacity in patients receiving long-term thyrotropin suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:4224-8.
60. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Prog Horm Res* 2004; 59:31-50.
61. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98:946-52.

62. Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1454-9.
63. Greenland P, Daviglius ML, Dyer AR, et al. Resting heart rate is a risk factor for cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *Am J Epidemiol* 1999; 149:853-62.
64. American College of Physicians. Clinical guideline, part 1. Screening for thyroid disease. *Ann Intern Med* 1998; 129:141-3.
65. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291:228-38.
66. Cooper DS. Hyperthyroidism. *Lancet* 2003; 362:459-68.
67. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 2005; 352:905-17
68. Kitabatake A, Inoue M, Asao M, et al. Transmitral blood flow reflecting diastolic behavior of the left ventricle in health and disease--a study by pulsed Doppler technique. *Jpn Circ J* 1982; 46:92-102.
69. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12:426-40.
70. Little WC, Ohno M, Kitzman DW, Thomas JD, Cheng CP. Determination of left ventricular chamber stiffness from the time for deceleration of early left ventricular filling. *Circulation*. 1995; 92:1933-9.
71. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:865-75.
72. Gamble WH, Shaver JA, Alvares RF, Salerni R, Reddy PS. A critical appraisal of diastolic time intervals as a measure of relaxation in left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1983; 68:76-87.
73. Masuyama T, Lee JM, Tamai M, et al. Pulmonary venous flow velocity pattern as assessed with transthoracic pulsed Doppler echocardiography in subjects without cardiac disease. *Am J Cardiol* 1991; 67:1396-404.
74. Rossvoll O, Hatle LK. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressures. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:1687-96.
75. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annular velocity by Doppler tissue imaging in evaluation of left ventricular diastolic dysfunction. *J Am Coll Card* 1997; 30:760-8.
76. Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14:1143-52.
77. Trambaiolo P, Tonti G, Salustri A, Fedele F, Sutherland G. New insights into regional systolic and diastolic left ventricular function with

- tissue Doppler echocardiography: from qualitative analysis to a quantitative approach. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14:85-96.
78. Yamada H, Oki T, Mishiro Y, et al. Effect of aging on diastolic left ventricular myocardial velocities measured by pulsed tissue Doppler imaging in healthy subjects. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12:574-81.
  79. García-Fernández MA, Azevedo J, Moreno M, et al. Regional diastolic function in ischaemic heart disease using pulsed wave Doppler tissue imaging. *Eur Heart J* 1999; 20:496-505.
  80. Yamada E, Garcia M, Thomas JD, Marwick TH. Myocardial Doppler velocity imaging--a quantitative technique for interpretation of dobutamine echocardiography. *Am J Cardiol* 1998; 82:806-9, A9-10.
  81. Saltan Y. Orta dereceli koroner arter lezyonlarında dobutaminli doku Doppler ekokardiyografi ile miyokard iskemisinin gösterilmesi (Uzmanlık tezi). Bursa: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi; 2004.
  82. Fukuda K, Oki T, Tabata T, Iuchi A, Ito S. Regional left ventricular wall motion abnormalities in myocardial infarction and mitral annular descent velocities studied with pulsed tissue Doppler imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11:841-8.
  83. Oğuzhan A, Abacı A, Eryol NK, ve ark. Doku Doppler görüntülemesi: sol ventrikül diastol sonu basıncının tahmininde noninvazif bir teknik. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2000; 28: 82-7.
  84. Güllülü S, Kaderli AA, Ekbul A, et al. Tissue Doppler Echocardiography and Myocardial Performance Index in Patients with Scleroderma. *JIMR* 2005; 33:417-424.
  85. Vogel M, Schmidt MR, Kristiansen SB, et al. Validation of myocardial acceleration during isovolumic contraction as a novel noninvasive index of right ventricular contractility: comparison with ventricular pressure-volume relations in an animal model. *Circulation* 2002; 105:1693-9.
  86. Vogel M, Cheung MM, Li J, et al. Noninvasive assessment of left ventricular force-frequency relationships using tissue Doppler-derived isovolumic acceleration: validation in an animal model. *Circulation* 2003; 107:1647-52.
  87. Lyseggen E, Rabben SI, Skulstad H, et al. Myocardial acceleration during isovolumic contraction: relationship to contractility. *Circulation* 2005; 111:1362-9.
  88. Tayyareci Y, Tayyareci G, Nişancı Y, Umman B, Buğra Z. Evaluation of the severity of mitral stenosis with a new index: isovolumic myocardial acceleration. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2008; 36:388-94.
  89. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of

- Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18:1440-63.
90. Petretta M, Bonaduce D, Spinelli L, et al. Cardiovascular haemodynamics and cardiac autonomic control in patients with subclinical and overt hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 2001; 145:691-6.
  91. Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, et al. Effects of chronic subclinical hyperthyroidism from levothyroxine on cardiac morphology and function. *Cardiologia* 1999; 44:443-9.
  92. Biondi B, Fazio S, Carella C, et al. Cardiac effects of long term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:334-8.
  93. Shapiro LE, Sievert R, Ong L, et al. Minimal cardiac effects in asymptomatic athyreotic patients chronically treated with thyrotropin-suppressive doses of L-thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2592-5.
  94. Ching GW, Franklyn JA, Stallard TJ, et al. Cardiac hypertrophy as a result of long-term thyroxine therapy and thyrotoxicosis. *Heart* 1996; 75:363-8.
  95. Berghout A, van de Wetering J, Klootwijk P. Cardiac and metabolic effects in patients who present with a multinodular goitre. *Neth J Med* 2003; 61:318-22.
  96. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger Jr RS, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113:1489-94
  97. Greenland P, Daviglius ML, Dyer AR, et al. Resting heart rate is a risk factor for cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *Am J Epidemiol* 1999; 149:853-62
  98. Tamer I, Sargin M, Sargin H, et al. The evaluation of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients with subclinical hyperthyroidism. *Endocr J* 2005; 52:421-5.
  99. Klein I, Hong C. Effects of thyroid hormone on cardiac size and myosin content of the heterotopically transplanted rat heart. *J Clin Invest* 1986; 77:1694-8.
  100. Dillmann WH. Biochemical basis of thyroid hormone action in the heart. *Am J Med* 1990; 88:626-30.
  101. Kobori H, Ichihara A, Miyashita Y, Hayashi M, Saruta T. Local renin-angiotensin system contributes to hyperthyroidism-induced cardiac hypertrophy *J Endocrinol* 1999; 160:43-7.
  102. Dörr M, Wolff B, Robinson DM, et al. The association of thyroid function with cardiac mass and left ventricular hypertrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:673-7.
  103. 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. *Eur J Endocrinol* 2004; 150:655-61.

104. Smit JW, Eustatia-Rutten CF, Corssmit EP, et al. Reversible diastolic dysfunction after long-term exogenous subclinical hyperthyroidism: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:6041-7.
105. Shargorodsky M, Serov S, Gavish D, et al. Long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine impairs small and large artery elasticity and increases left ventricular mass in patients with thyroid carcinoma. *Thyroid* 2006; 16:381-6.
106. Botella-Carretero JI, Gómez-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; 11:345-56.
107. Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1454-9.

## EKLER

### EK-1: Kısaltmalar

- AF: Atriyal fibrilasyon  
ATP: Adenozin trifosfat  
cm: Santimetre  
DIT: Diiyodotirozin  
DKB: Diyastolik kan basıncı  
DZ: Deselerasyon zamanı  
EF: Ejeksiyon fraksiyonu  
FS: Fraksiyonel kısalma  
HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein  
HHT: Hipotalamus–Hipofiz–Tiroid  
İVA: İzovolümik akselerasyon  
İVGZ: İzovolümik gevşeme zamanı  
İVS: İnterventriküler septum  
kda: Kilodalton  
LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein  
MIT: Monoiyodotirozin  
mg: Miligram  
mm: Milimetre  
MPI: Miyokard performans indeksi  
Na: Sodyum  
SKB: Sistolik kan basıncı  
sT3: Serbest triiyodotironin  
sT4: Serbest tiroksin  
SV: Sol ventrikül  
SVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı  
SVDSV: Sol ventrikül diyastol sonu volümü  
SVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı  
SVSSV: Sol ventrikül sistol sonu volümü

PW: Posteriyor duvar  
PWD: Pulsed wave Doppler  
PWDD: Pulsed wave doku Doppler  
PVS: Pulmoner ven anterograd sistolik dalga  
PVD: Pulmoner ven anterograd diyastolik dalga  
PVrA: Pulmoner ven retrograd dalga  
T3: Triiyodotironin  
T4: Tiroksin  
TBG: Tiroksin bağlayan globulin  
TG: Trigliserid  
tPVra: Pulmoner ven retrograd dalga hızı süresi  
TRH: Tirotiropin salgılatıcı hormon  
TR: Tiroid hormon reseptörü  
TSH: Tiroid stimülan hormon  
VKİ: Vücut kitle indeksi  
VYA: Vücut yüzey alanı



## TEŞEKKÜR

Eğitim hayatım boyunca benden desteklerini esirgemeyen ve hep yanımda olan aileme; bu tez çalışmasının hazırlanmasında destek ve katkılarından dolayı tez danışmanım Sayın Prof.Dr. Sümeyye Güllülü'ye ve uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde emeklerini esirgemeyen değerli hocalarım; başta Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. Ali Aydınlar olmak üzere Sayın Prof.Dr. Ethem Kumbay, Sayın Prof.Dr. Ali Rıza Kazazoğlu, Sayın Prof.Dr. Osman Akın Serdar, Sayın Prof.Dr. Dilek Yeşilbursa ve Sayın Doç.Dr. İbrahim Baran'a; değerli şeflerim Yrd.Doç.Dr. Bülent Özdemir, Uzm. Dr. Tunay şentürk'e; birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli şefim Uzm.Dr. Aysel Aydın Kaderli'ye; kıdemlim Dr. Sezgin Albayrak ve diğer asistan arkadaşlarıma; tez çalışmasının yürütülmesinde desteklerinden dolayı İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim üyelerine ve asistan arkadaşlarıma; eğitimim süresince birçok paylaşımda bulunduğum Kardiyoloji Anabilim Dalı hemşire ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZGEÇMİŞ

28 Mart 1980 tarihinde Düzce ilinin Çilimli ilçesinde doğdum. İlkokul öğrenimimi Hendek Cumhuriyet İlkokulu'nda tamamladım. Ortaokul öğrenimimi Düzce Atatürk Ortaokulu'nda tamamladım. 1998 yılında Düzce Lisesi'nden mezun oldum. 1998 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İngilizce Tıp Bölümü'nde eğitimime başladım. 2004 yılında Tıp Fakültesinden mezun olarak Eylül 2004 Tıp Uzmanlık Sınavı ile Uludağ Üniversitesi Kardiyoloji Bölümü'nde uzmanlık eğitimime başladım. Halen aynı bölümde uzmanlık eğitimime devam etmekteyim.