



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**KOMPANSE HİPOTİROİDİZM TANILI SÜT
ÇOCUKLARINDA LEVOTİROKSİN TEDAVİSİNİN
KARDİYAK FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ebru BARSAL ÇETİNER

Antalya, 2013



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

KOMPANSE HİPOTİROİDİZM TANILI SÜT ÇOCUKLARINDA LEVOTİROKSİN TEDAVİSİNİN KARDİYAK FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ebru BARSAL ÇETİNER

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Gayaz AKÇURİN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2013

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen tez danışmanı hocam Prof.Dr. Gayaz AKÇURİN'e, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı'ndan Prof.Dr. Sema AKÇURİN'e yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa :</u>
Kısaltmalar Dizini	iii
Tablolar Dizini	iv
Şekiller Dizini	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tiroid Bezi	3
2.2. Tiroid Hormon Sekresyonunun Düzenlenmesi	3
2.3. Tiroid Hormonlarının Dokulardaki Etkileri	3
2.4. Tiroid Hormonunun Genel Etkileri	4
2.5. Hipotiroidizm	8
2.6. Hipotiroidizm ve Tedavi	11
2.7. Kompanse Hipotiroidizm	12
2.7.1. Tanım	12
2.7.2. Prevalans	12
2.7.3. Etiyoloji	12
2.8. Kompanse Hipotiroidizmin Klinik Semptom Ve Bulguları	13
2.9. Kompanse Hipotiroidizmde Tanı Ve Tedavi	15
2.10. Kompanse Hipotiroidizm Ve Kardiyovasküler Sistem	16
2.11. Ekokardiyografi	19
3. OLGULAR VE YÖNTEM	30
3.1. Olgular	30
3.2. Ekokardiyografi Kayıtları	32
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	33
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇLAR	53
7. ÖZET	55
8. ABSTRACT	57
9. KAYNAKLAR	59

KISALTMALAR DİZİNİ

ADH	Antidiüretik hormon
ATPaz	Adenozin trifosfataz
AV	Atriyovenriküler
AVTI	Geç diyastolik akım velositesi integrali
CWD	Continuous Wave Doppler
DIT	Diiyodotirozin
EKG	Elektrokardiyografi
EVTI	Erken diyastolik akım velositesi integrali
FS	Kısalma Fraksiyonu
IVK	İzovolümik kontraksiyon
IVKZ	İzovolümetrik kontraksiyon zamanı
IVRT	İzovolümik relaksasyon zamanı
IVRZ	İzovolümetrik relaksasyon zamanı
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
LDL-K	Düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol
LVEF	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
MHC	Myosin Heavy Chain
MIT	Monoiyodotirozin
MPI	Miyokardiyal performans indeksi
PWD	Pulsed Wave Doppler
RDD	Renkli doku Doppler
TR	Tiroid hormon reseptörü
TRH	Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH	Tiroid stimulan hormon
VKI	Vücut kitle indeksi

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Tiroid hormonlarının kardiyovasküler sistem üzerine etkisi	8
2.2. Dekompanse hipotiroidinin klinik bulgularının skorlanması	10
4.1. Çalışmaya alınan grupların genel özellikleri ve laboratuvar bulguları	35
4.2. Çalışmaya alınan grupların semptomları	35
4.3. Tedavi alan kompanse hipotiroidi grubu ile kontrol grubunun karşılaştırması	36
4.4. Tedavi alan kompanse hipotiroidi grubunun 0. ve 3. ay değerlerinin karşılaştırması	37
4.5. Tedavi almayan kompanse hipotiroidi grubunun kontrol grubu ile karşılaştırması	38
4.6. Tedavi almayan kompanse hipotiroidi grubunun 0. ve 3. ay değerlerinin karşılaştırması	39
4.7. Dekompanse hipotiroidi grubunun kontrol grubu ile karşılaştırması	40
4.8. Dekompanse hipotiroidi grubunun 0. ve 3. ay değerlerinin karşılaştırması	41
4.9. Tedavi alan kompanse hipotiroidi ve dekompanse hipotiroidi grubunun karşılaştırması	42
4.10. Tedavi alan kompanse hipotiroidi ve dekompanse hipotiroidi grubunun 3. ay değerlerinin karşılaştırması	43
4.11. Tedavi almayan kompanse hipotiroidi ve dekompanse hipotiroidi grubunun karşılaştırması	44
4.12. Tedavi almayan kompanse hipotiroidi ve dekompanse hipotiroidi grubunun 3. ay değerlerinin karşılaştırması	45
4.13. Tedavi almayan kompanse hipotiroid ve tedavi alan kompanse hipotiroid grubunun karşılaştırması	46
4.14. Tedavi almayan kompanse hipotiroid ve tedavi alan kompanse hipotiroid grubunun 3. ay değerlerinin karşılaştırması	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Tiroid hormonlarının etki mekanizması	6
2.2. Kalp kası	6
2.3. Doppler ekokardiyografi ile belirlenen mitral akım örneği şematik olarak gösterilmiştir	22
2.4. PWDD ekokardiyografi ile alınan akım örneği	23
2.5. Bir olgunun mitral lateral segmentten alınan doku Doppler görüntüsü	26

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Serum tiroid hormon düzeyleri normal, TSH düzeyleri yüksek ($>4,5$ mIU/ml) olan bireylerde 2-12. hafta sonra tekrarlanan TSH değerlerinin halâ yüksek bulunması durumunda kompanse hipotiroidizm tanısı düşünülmelidir. Kompanse hipotiroid olgularda ya hiç klinik belirti yoktur veya çok az klinik belirti vardır. Kompanse hipotiroidizm özellikle çocuk hasta grubunda tedavi tartışmalıdır. TSH >10 mIU/L ise genel yaklaşım tedavi verilmeli, TSH <10 mIU/L ise levotiroksin tedavisi verilmesi tartışmalıdır. Klinik semptomu olan ve ilerleyici TSH yüksekliği olan hastalarda tedavi verilebilir. Kompanse hipotiroidizmde tedavi avantajları; klinik hipotiroidizmin gelişimini engellemek, lipid profilinde düzelme, kardiyovasküler mortalitede azalma, hafif hipotiroidizm semptomlarında azalma sağlamaktır.

Tiroid hastalıklarının kardiyovasküler sistem üzerine etkileri, uzun zamandan beri bilinmektedir. Tiroid hormonları, nükleer reseptörlere bağlanarak gen ekspresyonuna aracılık ederler. Alfa miyozin ağır zincir (MHC: Myosin Heavy Chain) ve sarkoplazmik retikulumda bulunan kalsiyum ATPaz da dahil olmak üzere pek çok gen üzerine pozitif düzenleyici görevleri vardır. Öte yandan, beta MHC ve fosfolamban genleri üzerinde de negatif düzenleyici rol oynarlar. Memeli kalbinde 2 adet tiroid hormon reseptör geni tanımlanmıştır. Bunlar tiroid hormon reseptörü (TR) Alfa ve TR Beta'dır. Tiroid hormonlarının pozitif kronotropik etkileri vardır. Kalbin ardyüğü de, önyükte olduğu gibi, diyastol sonu hacmin belirlenmesinde ve miyokard performansı üzerinde oldukça etkilidir. Ardyük, atım hacminin önemli belirleyicisidir. Ardyük, normal organizmada arteriyel basınç ile düzenlenir. Ventrikül boyut ve geometrisindeki değişiklikler ardyüğü etkileyebilir. Tiroid hormonları, doğrudan arteriyel düz kas gevşemesine yol açarak akut ve kronik olarak sistemik vasküler direnci azaltırlar. Sonuçta hipertiroidide ardyük azalır. Sistemik vasküler dirençte azalma, diyastolik kan basıncını azaltır ve kalp debisini artırır. Kompanse hipotiroidizmde miyokard kasında bozulma diyastolik disfonksiyon videodansitometrik analizde miyokardiyal yapıda anormallik, egzersizde maksimumaortik akım hızı azalır, kardiyak indeks azalır, vital kapasite azalır, oksijen uptake'i azalır.

Çocukluk yaş grubunda, kompanse hipotiroidizmde kardiyak fonksiyonlar ile ilgili geniş ölçekli çalışma sayısı azdır. Mevcut çalışmalar da erişkinleri kapsamaktadır. Bu nedenle, çocukluk yaş grubunda kompanse hipotiroidizmin kardiyak fonksiyonlar

üzerine etkisi ile ilgili daha fazla bilgi sağlamak ve bu hasta grubuna tedavi vermenin faydası konusunda bilgi edinmek amaçlanarak bu çalışma planlanmıştır.

Çalışmamızda hipotezimiz “Fizyolojik dozlarda LT4 tedavisi başlanan kompanse hipotiroidizmlı süt çocuklarında tedaviyle kardiyak fonksiyonlarda düzelme olur” olarak belirtilebilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezi

Tiroid bezi, iki lobdan oluşur, istmus ile birbirine bağlanır. Larinks ve trakeanın kıkırdak dokularının ön ve yan kısımlarını örter. Gevşek bir bağ dokusu ile bu yapılara bağlıdır. Normal bireylerde tiroidin ağırlığı, yaş, vücut ağırlığı, diyetle alınan iyot miktarı gibi faktörlere bağlı olmakla birlikte, ortalama olarak 10-20 gramdır (1).

İnsan vücudundaki en büyük endokrin organ tiroid bezidir. Başlıca fonksiyonu, tiroid hormonlarının salgılanmasıdır. Tiroid bezi tarafından salgılanan metabolik olarak aktif hormonların yaklaşık %93'ü tiroksin, %7'si triiyodotironindir. Fakat tiroksinin hemen hemen tamamı dokularda triiyodotironine dönüştürülür (2).

2.2. Tiroid Hormon Sekresyonunun Düzenlenmesi

Hipofizden salgılanan TSH primer olarak tiroid bezi fonksiyonunu düzenler. Hipotalamus kaynaklı TRH TSH salgılanmasını artırır. TSH, tiroid bezinden serbest T3 ve T4 sekresyonunu artırır. Dolaşımdaki serbest T3 ve serbest T4 ile TSH sekresyonu arasında negatif feedback ilişkisi vardır. TSH sekresyonu stresle de inhibe olur (TRH'nın inhibisyon yoluyla). TSH soğukta artar ve sıcakta azalır. Dopamin, somatostatin, glukokortikoidler TSH sekresyonunu inhibe etmektedir (2-4).

2.3. Tiroid Hormonlarının Dokulardaki Etkileri

Tiroid hormonlarının etkileri, çekirdekteki pek çok genin transkripsiyonlarını sağlamakla oluşur. Birçok hücrede, yapısal ve taşıyıcı proteinlerin, enzimlerin ve pek çok maddenin yapımında rol oynarlar (2). Tiroid hormonunun etkileri genelde T3'ün nükleer reseptörlerine bağlanması ve bunların da tiroid hormonuna yanıtı gen dizilerinin ekspresyonunu düzenlemeleri ile oluşur (5,6). T3 bu reseptörlere T4'den daha yüksek afinite ile bağlandığından T3'ün biyolojik aktivitesi daha yüksektir. İki tane T3 reseptör geni bulunmaktadır: alfa (α) ve beta (β) (7). Bu reseptörlerin de her birinin en az iki haberci RNA ürünü vardır: alfa 1-2 ve beta 1-2 T3 alfa 2 tarafından bağlanmaz ve T3'ün nükleer reseptör bağlanması ve protein sentezini arttırmasından bağımsız olarak gelişen bir takım ekstra nükleer etkileri de bulunmaktadır (8). Bu etkiler hızlı amino asit, şeker ve kalsiyum transportlarının uyarılması ile sonuçlanırlar.

Tiroid hormonları, mitokondrilerin sayı ve büyüklüklerini arttırdıklarından, hücresel işlevlere enerji sağlamak için gerekli olan adenosin trifosfat (ATP oluşumunu da arttırmaları (2). Tiroid hormonları, hücre zarında bulunan ve iyonların aktif transportunu sağlayan Na-K ATP-az enzimini de arttırmaları. Bu enzim, dokularda sodyum ve potasyum transportunu enerji kullanarak sağladığı için, vücutta ısı oluşumu da artar. Tiroid hormonlarının metabolizma hızını artırma mekanizmalardan birinin de bu olabileceği sanılmaktadır (4). Tiroid hormonlarının büyüme üzerine de etkileri vardır. Bu etkilerini esas olarak büyüme dönemindeki çocuklarda gösterirler. Hipotiroidili çocuklarda büyüme büyük oranda geri kalır. Hipertiroidili çocuklar ise erken yaşlarda daha uzun boyludurlar (2).

2.4. Tiroid Hormonunun Genel Etkileri

1- Metabolizma Üzerine Etkiler

- a) *Karbonhidrat metabolizmasına etkileri:* Tiroid hormonları, glukozun hücreler tarafından tutulumunda, glikolizde, glukoneogenezde, sindirim sisteminde glukozun emilim hızında ve insülin salgılanmasında artışlara neden olurlar (1).
- b) *Yağ metabolizmasına etkileri:* Yağlar, uzun süreli enerji üretimi için gerekli olan esas kaynaktırlar. Tiroid hormonları, yağ dokusundan plazmaya serbest yağ asidi serbestleşmesine neden olurlar. Aynı zamanda, hücrelerde yağ asitlerinin oksidasyonunu da arttırmaları. Tiroid hormonlarında artış, serbest yağ asidi artışına neden olurken, plazmadaki kolesterol, fosfolipid ve trigliseridlerin miktarını ise azaltır. Öte yandan vücutta tiroid hormonunun azalması, karaciğerde aşırı yağ depolanmasına ve sonuçta yağlı karaciğer gelişmesine neden olur. Hipotiroidizmde, plazmada total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (LDL-K) ve trigliserid miktarı artmıştır. Serum TSH seviyesinin 1mIU/ml artması, serum total kolesterol konsantrasyonunu kadınlarda 0,09 mmol/L (3,5 mg/dl), erkeklerde 0,16 mmol/L (6,2 mg/dl) arttırmaktadır (9).
- c) *Vitamin metabolizmasına etkileri:* Vitaminler, bazı enzim ve koenzimlerin parçası oldukları için, tiroid hormonu artışında fazla miktarda alınmaları gerekir. Aksi takdirde göreceli olarak vitamin eksikliği olacaktır (2).
- d) *Bazal metabolizma hızına etkileri:* Tiroid hormonlarının enerji metabolizmasını düzenledikleri bilinmektedir. Bunu nasıl yaptıklarına

ilişkin pek çok biyokimyasal ve moleküler hipotez vardır. Şu an için kabul gören mekanizma, hücrel mekanizmadır (10).

2- Pulmoner etkiler: Solunum merkezinde hipoksi ve hiperkapniye karşı fizyolojik yanıtın devamlılığını sağlar.

3- Hematopoetik etkiler: Yüksek tiroid hormon konsantrasyonlarında artmış oksijen ihtiyacını karşılamak amacı ile eritropoez artar. Aynı koşullarda eritrosit 2-3 difosfogliserat miktarı da artar ve dokulara oksijen verilmesi kolaylaşır.

4- Gastrointestinal etkiler: Artmış hormon düzeylerinde motilite artarken, azalmış hormon düzeylerinin motilite üzerine etkisi tam tersidir.

5- Kemik metabolizmasına etkileri: Tiroid hormonları kemik rezorbsiyonu ve formasyonunu arttırdıklarından hipertiroidi durumunda osteopeni, hiperkalsemi ve hiperkalsiuri görülebilir.

6- Nöromüsküler etkiler: Hipertiroidide kas dokusunda kayıp, hareketlerinde hızlanma olur. Fetal dönemde oluşan hipotiroidi, nörolojik sistemin gelişimi için tiroid hormonu gerekli olduğundan mental retardasyona yol açabilir.

7- Lipid ve karbonhidrat metabolizmasına etkiler: Hepatik glukoneogenez, glikojenolizis ve intestinal glukoz emilimi tiroid hormonları etkisi ile artar. Kolesterol sentezi ve degradasyonu artar, lipolizde artış olur.

8- Kardiyovasküler sistem üzerine etkiler: Tiroid hormonu verilen hipotiroidili hastalarda ilk etkilerinden biri periferik vasküler dirençte düşmedir (11). Bazı araştırmacılar tiroid hormonunun verilmesinin metabolik aktiviteyi ve oksijen kullanımını arttırmasının lokal vazodilatator etkili maddelerin salınması ile oluştuğunu ve bunun vasküler direncin düşmesine yol açtığını öne sürmüşlerdir (12). Düşük vasküler direnç diyastolik kan basıncını azaltır ve kardiyak debiyi arttırır. Yüksek debi periferik oksijen sunumunu arttırarak, artmış bazal metabolizma hızını ve artmış oksijen tüketimini destekler. T3 ayrıca total kan hacmini de arttırır. Bu durum sağ atriyal basınçta ve kalbin ön yükünde artışa ve dolayısıyla kalbin debisinde yükselişe neden olur (13). T3'ün periferik direnç üzerine olan etkisinde rol oynayan bir diğer mekanizma da T3'ün düz kas hücrelerinde Na ve K girişini değiştirerek, düz kas kontraktilesi ve vasküler tonusta azalmaya yol açması ve periferik direnci azaltması olarak ön görülmektedir (14). Hayvan deneylerinde, normal deneklere T3 verilmesinden sonra kardiyak debi ve atım hacminin arttığı, periferik direncin de düştüğü gözlemlenmiştir (15).

Memeli kalbinde 2 adet tiroid hormon reseptör geni tanımlanmıştır. Bunlar tiroid hormon reseptörü (TR) Alfa ve TR Beta'dır. TR Alfa'nın, Alfa-1 ve Alfa-2; TR Beta'nın ise, Beta-1 ve Beta-2 olmak üzere en az 2 tane haberci RNA ürünleri vardır (17). Hipotiroidili hayvanlarda yapılan bir çalışmada, TR Alfa-1 ve Alfa-2 haberci RNA seviyeleri yüksek bulunmuştur. Tiroid hormon replasman tedavisinden 72 saat sonra, kontrol grubuna göre hipotiroidili grupta, Alfa-1 ve Alfa-2 haberci RNA seviyelerinin daha fazla düştüğü görülmüştür (18). Dilate kardiyomyopati hastalarda yapılan bir çalışmada ise, sol ventrikül miyokardında, TR Alfa-1 ve TR Alfa-1/TR Alfa-2 oranı normal miyokarda göre düşük bulunmuştur (19).

Kalp hızında artış, atım volümünde artışa yol açar. Yüksek kalp hızı, diyastolik gevşeme oranını arttırarak, erken kardiyak dolumu arttırır (lusitropik etki). Kalp hızı, hem sistolik, hem de diyastolik fonksiyonların düzenlenmesinde önemli role sahiptir (18). Tiroid hormonlarının pozitif kronotropik etkileri vardır. İstirahatte, sinüs taşikardisi, hipertroidinin en yaygın görülen kardiyovasküler sistem bulgusudur. Belirgin hipertroidide atriyal fibrilasyon görülme sıklığı da artmıştır. Hipotiroidide ise bradikardi görülmektedir (19). Kalbin önyüğü, diyastol sonu hacim ve miyokard performansı üzerinde önemli etkilere sahiptir (20). Dolayısıyla önyük, atım hacminin belirlenmesinde Frank-Starling Yasası gereği oldukça önemlidir. Hipertroidide, Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi aktive olmuştur (21). Öte yandan tiroid hormonları, eritropoetin salgılanmasını da arttırırlar. Böylece kan hücreleri ve kan hacmi artar. Sonuçta kalbin önyüğü artmış olur (22).

Kalbin ardyüğü de, önyükte olduğu gibi, diyastol sonu hacmin belirlenmesinde ve miyokard performansı üzerinde oldukça etkilidir. Ardyük, atım hacminin önemli belirleyicisidir. Ardyük, normal organizmada arteriyel basınç ile düzenlenir. Ventrikül boyut ve geometrisindeki değişiklikler ardyüğü etkileyebilir (23). Tiroid hormonları, doğrudan arteriyel düz kas gevşemesine yol açarak akut ve kronik olarak sistemik vasküler direnci azaltırlar. Sonuçta hipertroidide ardyük azalır (24). Sistemik vasküler dirençte azalma, diyastolik kan basıncını azaltır ve kalp debisini arttırır. Tiroid fonksiyon bozukluklarının, kardiyak fonksiyonlar üzerine etkileri Tablo 2.1'de gösterilmiştir (25).

Tablo 2.1. Tiroid hormonlarının kardiyovasküler sistem üzerine etkisi.

Değişkenler	Normal değerler	Hipertiroidizm	Hipotiroidizm
Kan Hacmi (Normal değer yüzdesi olarak)	100	105.5	84.5
Kalp Hızı (Atım/dakika)	72/84	88-130	60/80
Kalp Debisi (Litre/dakika)	4.0-6.0	>7.0	<4.5
Sistemik Damar Direnci (Dyn.saniye/cm ⁻⁵)	1500-1700	700-1200	2100-2700
Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu (%)	>50	>65	≥60
İzovolümetrik Gevşeme Zamanı (Milisaniye)	60-80	25-40	>80

2.5. Hipotiroidizm

Tiroid hormonlarının yetersiz salgılanması sonucunda gelişen klinik tabloya hipotiroidi adı verilir. Her tür primer hipotiroidide plazma total T4 düzeyi düşük, TSH düzeyi yüksektir. Sekonder hipotiroidide TSH düzeyi hafifçe yükselmiştir veya normaldir.

Tiroid yetersizliğine neden olan sebepler başlıca şunlardır:

1. Tiroidin primer hastalığı (Primer hipotiroidi)
2. TSH hormonu salgısının yetersizliği sonucu gelişen hipotiroidi (Sekonder hipotiroidi).
3. TRH veya TRF denilen tirotropin releasing hormonunun hipotalamustan yetersiz salgılanması sonucu gelişen hipotiroidi (Tersiyer hipotiroidi)
4. Nadir görülen bir tip hipotiroidi daha mevcuttur. Bu da dolaşımdaki tiroid hormonuna organların cevapsızlığıdır.

Tiroid hormonu başta beyin olmak üzere bütün vücut organlarını etkilediğinden, tiroid hormonu yetersizliğinin başladığı yaş çok önemlidir. Buna göre hipotiroidi konjenital olabilir veya juvenil hipotiroidizm adını alır. Konjenital tipte ya tiroid hiç yoktur veya rudimanter'dir veya hormon yapımını etkileyen endojen (örneğin enzimatik defekt) veya ekzojen (guatrojenler, iyod eksikliği) nedenler vardır (26).

Konjenital hipotiroidi tiroid bezi gelişimsel bozukluklarından veya doğumsal tiroid hormon biyosentezinin yapılamamasından kaynaklanan, tiroid hormon yetersizliği ile karakterize klinik bir durumdur (27). Dünya genelinde sıklığı 3500-4000 canlı doğumda birdir. Ülkemizde daha sık 1/2736 olarak bulunmuştur (28). Günümüzde yenidoğan dönemi konjenital hipotiroidi tarama programlarının uygulanması sonucunda erken teşhis sağlanmış ve hipotiroidizm sonucu zeka geriliği oluşan çocuk sayısı azalmış, klinik belirtisi olmayan klinik ya da subklinik olgular daha erken tanı almıştır.

Etiyolojide birçok neden suçlanmaktadır. Bu nedenler aynı zamanda yenidoğanlarda kompanse hipotiroidi nedenleri arasında da sayılabilir (27).

1. Kalıcı hipotiroidizm

a) Tiroid disgenezisi (1/4500)

Agenezi

Hipoplazi

Ektopi

b) Embriyogeneziste genetik defektler

c) TSH reseptör mutasyonu

d) Dishormonogenezis (1/30.000) (İyot transport defektleri, iyot oksidasyon defektleri, tiroglobulin sentez defektleri, iyodotirozin deiyodinaz defektleri)

e) Konjenital toksoplazmozis

f) Hipotalamo-hipofizer hipotiroidizm (1/50.000- 1/100.000)

Multiple hipotalamik hormon eksiklikleri (idyopatik, ailesel), orta hat defektleri ile birlikte

İzole TRH eksikliği

İzole TSH eksikliği

TSH β - subunit mutasyonu

g) Tiroid hormon direnci (1/100000)

2. Geçici hipotiroidizm

a) İyot eksikliği

b) İyatrojenik (maternal veya neonatal iyot alımı, maternal antitiroid ilaç kullanımı)

c) Geçici dishormonogenezis (oksidasyon defektleri)

d) Konjenital nefrozis

e) İdiyopatik yüksek TSH (hipertiropinemi) (İzole ve Down sendromu ile birlikte)
Yenidoğanda dekompanse hipotiroidi'nin karakteristik bulguları olguların ancak %10 ile 15'inde görülmektedir. Klinik bulgular skorlanmakta ve 5'in üzerinde skor alan olgular hipotiroidi olarak yorumlanmaktadır (27). Klinik bulguların skorlanması Tablo 2.2'de gösterilmiştir (27). Bulguların derecesi yaş ve hipotiroidizimin derecesi ile artmaktadır.

Tablo 2.2. Dekompanse hipotiroidizimin klinik bulgularının skorlanması.

Semptomlar	Skor
Umbilikal herni	2
Kız	1
Hipotermi	1
Miksödem	2
Makroglossi	1
Hipotoni	1
Uzamış sarılık	1
Kuru, kaba cilt	1
Arka fontanel açıklığı	1
Kabızlık	2
Gestasyon yaşı (> 40 hafta)	1
Doğum kilosu (>3.5 kg)	1

Erken neonatal dönemde

- a) Uzamış sarılık
- b) Ödem
- c) Gestasyon yaşı > 40 hafta
- d) Doğum ağırlığı > 3.5 kg
- e) Zayıf beslenme
- f) Hipotermi
- g) Abdominal distansiyon
- h) Büyük arka fontanel (>5 mm)

İlk ay görülen bulgular

- a) Periferik siyanoz ve kutis marmoratus
- b) Solunum güçlüğü
- c) Zayıf emme, ağırlık kazanamama
- d) Gayta sıklığında azalma
- e) Aktivitesinde azalma ve letarji

İlk 3 ayda görülen bulgular

- a) Göbek fıtığı
- b) Kabızlık
- c) Kuru, kaba cilt
- d) Büyük dil
- e) Yaygın miksödem
- f) Seste kalınlaşma

Çocuk büyüyünce ortaya çıkan klasik yüz görünümü derialtı dokusunda ve dilde biriken miksödem sonucu oluşur. Kaba sesle ağlama görülür. Tedavi edilmemiş hipotirodi olgusunda belirgin kas hipotonisi, zeka geriliği, göbek fıtığı, lomber kifoz, kabızlık, nabız basıncında azalma, EKG’de voltaj düşüklüğü, iletim zamanında uzama ortaya çıkar.

Hipotiroidik bebeklerde çeşitli metabolik bozukluklarda bildirilmiştir. Glomerul filtrasyon hızında azalma, uygunsuz ADH salınımı, bilirubinin konjugasyonunda ve atılımında bozukluk sonucu yenidoğan sarılığı görülür. Demir tedavisine yanıt vermeyen anemi, büyüme geriliği oluşur. Tedavi doğumdan hemen sonra başlatılmazsa sinir hücrelerinin miyelinizasyonu gecikir ve düzelmeyen zeka geriliği oluşur.

2.6. Hipotiroidizm Ve Tedavi

Tedaviye mümkün olduğu kadar erken başlamak önemlidir. Doğumdan sonra ilk üç ay içinde tiroid hormon tedavisine başlamak zeka geriliği olasılığını önemli ölçüde azaltır. Tedavi oral tiroksin ile yapılır. İlaç sabah aç karna tek doz olarak verilir. Bugün için yenidoğan döneminde dekompanse hipotiroidi tedavisinde tavsiye edilen tiroksin dozu 10-15 µg/kg/gün’dür. Yaş ilerledikçe günlük doz miktarı azaltılarak düzenlenmelidir. Tedaviye başlandıktan sonra tiroid hormone testleri düzenli aralıklarla tekrarlanarak hasta yakından izlenmelidir. Tedavinin başlanmasından 2-4. hafta sonra kontrole çağrılır. Bir yaşına dek 1-2 ayda bir, 1-3 yaş arasında 2-3 ayda bir, 3 yaşından sonra daha uzun aralıklarla kontrol edilmesi tavsiye edilir. İzlemlerde büyüme ve kemik matürasyonu, psikomotor entellektüel gelişme değerlendirilmelidir. Tiroksin dozunun fazla gelmesi durumunda taşikardi, sinirlilik, uyku düzeninde bozulma, aşırı terleme gibi hipertiroidi bulguları ortaya çıkabilir (27).

2.7. Kompanse Hipotiroidizm

2.7.1. Tanım

Kompanse hipotiroidi, yüksek serum TSH seviyeleri ile birlikte normal sT4 ve sT3 konsantrasyonları olarak tanımlanır ve ekzojen veya endojen faktörler nedeniyle gelişebilir. Kompanse hipotiroidi olgularında adından da anlaşılacağı gibi ya hiç klinik belirti yoktur ya da çok az klinik belirti vardır. Bu nedenle bu hastaların pek çoğunda hafif tiroid fonksiyon yetersizliğinden kaynaklanan belirtiler veya bunun fizyolojik sonuçlarını ifade edebilmek amacıyla; “hafif tiroid yetersizliği”, “azalmış tiroid rezervi”, “erken, latent, minimal semptomatik ve preklinik hipotiroidizm” gibi terimler kullanılmıştır (29-33).

2.7.2. Prevalans

Kompanse hipotiroidi en sık görülen tiroid fonksiyon bozukluğudur. En son çalışmalarda taranan popülasyonun demografik yapısına, özellikle de cinsiyet ve yaş özelliklerine bağlı olarak hastalığın prevalansı %4-10 arasında değişmektedir (33-37) ve yaşlılarda yapılan çalışmada prevalans %7-26 olarak bulunmuştur (33-35,38-43). Çocuklarda sıklık %1,7-5,7’dir (44,45). Whickam çalışmasında, kadınlarda sıklığı %7,5 ve erkeklerde ise %2,8 olarak belirlenmiştir (32,33). Yaşla birlikte sıklığın dramatik olarak arttığı 65 yaş üzeri kadınlarda ortalama %7,4’e yükseldiği, ancak daha ileri yaşlarda kompanse hipotiroidi’nin azaldığı ve 80 yaş üzeri kadınlarda %6,2’ye indiği belirtilmektedir. Tiroid otoantikorlarının varlığı kompanse hipotiroidi gelişimi için oldukça önemli bir göstergedir (36). Yüksek TSH değerlerine sahip kişilerin, %20,7 oranında tiroid otoantikorları için seropozitif olduğu belirtilmektedir (36).

2.7.3. Etiyoloji

Kompanse hipotiroidi’nin nedenleri genellikle klinik hipotiroidiyle aynıdır.

- Tiroid bezi dizgenezi: Hipoplazik, hemiagenezik veya ektopik tiroid bezi, TSH hiperstimulasyonu ile tiroid hormonlarını normal düzeylerde tutabilir (46,47).
- Parsiyel dishormonogenez: Parsiyel fonksiyonel yetmezlik aynı mekanizma ile kompanse edilebilir. Guatr eşliği dikkat çekicidir.
- Edinsel tiroid bezi yetmezliği: Otoimmün tiroidit, parsiyel tiroidektomi, servikal radyoterapi ve daha çok erişkinlerde tanımlanan amiloidoz, sarkoidoz,

hemokromatozis, sistinozis, tiroid lenfoması gibi nedenler hafif tiroid yetersizliği ile sonlanabilir (46,48-50).

- İyot eksikliği: İyot, tiroid hormon sentezinin temel elemanlarından biridir. Günlük iyot alımının 150 mikrogramdan az olması iyot eksikliği ile sonuçlanır. Hafif iyot eksikliği kompanse hipotiroidi'ye yol açabilir. Sınırdaki sT4 düşüklüğüne, sınırdaki sT3 yüksekliğinin eşlik etmesi uyarıcıdır (25). T4 öncüsü ve biyolojik aktif hormon olan sT3'ün artışı, organizmanın kendisini hipotiroidik durumundan korumasına yönelik adaptif bir yanıtıdır (T3-ötiroidizm) (51).
- TSH reseptör (TSHR) mutasyonu: TSH etkinliğinin azalması, TSH düzeylerinde artma ile sonuçlanır. Kompanse edilebilen hafif mutasyonlarda kompanse hipotiroidi gelişebilir (47).

2.8. Kompanse Hipotiroidizmin Klinik Semptom Ve Bulguları

Tiroid hormon seviyesi ile semptomlar arasındaki bağlantıyı da ortaya koyan çok sayıda çalışma vardır ve aslında teorik olarak asemptomatik olduğu kabul edilen kompanse hipotiroid olgularda da çeşitli semptom ve bulgular görülebilir (34,52).

Kompense hipotiroidizm nörolojik, musküler ve davranışsal disfonksiyonları araştıran 13 çalışmayı içeren meta-analiz, erişkin olgularda hafıza zayıflığı, depresyon, bilişsel bozukluklar ve nöromusküler disfonksiyon gibi sorunların varlığına dikkat çekmiştir (53). Kardiyak ve pulmoner fonksiyon bozukluğunun araştırıldığı 9 çalışmanın gözlem geçirilmesinde, miyokard kontraksiyonlarında azalma, diyastolik disfonksiyon, miyokard doku bozukluğu, fizik aktivite sırasında atım volümü, kardiyak indeks ve aortik akım hızında bozulma, vital kapasitede ve anaerobik eşik O₂ alımında azalma gibi bozuklukların kompanse hipotiroid olgularda gözlenen ortak bulgular olduğu görülmüştür (53). Kompanse hipotiroidizmde kardiyovasküler risk faktörlerini irdeleyen 8 çalışmalı meta-analizde, total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinin yükseldiği, HDL kolesterolün düştüğü ve her 1 mIU/ml TSH artışının kolesterol düzeyinde 3,5-6,2 mg/dl'lik bir artışa yol açtığı saptanmıştır (53).

Kompense hipotiroidi genellikle asemptomatiktir, ancak hastaların yaklaşık %30'unda hipotiroidiyi düşündürecek bulgular olabilir (34,52). 25.862 katılımcının yer aldığı sağlık fuarı formatındaki çapraz kesitsel Colorado çalışmasında, kompanse hipotiroidi'li kişilerde ötiroid hastalara kıyasla daha fazla hipotiroidizm semptomu;

dekompanse hipotiroid kişilere kıyasla ise daha az semptom görüldüğü bildirilmiştir. Bu çalışmada hastaların %75'inde serum TSH değerlerinin 5-10 mIU/L olduğu tespit edilmiş ve bunların ötiroid vakalara göre bazı belirtileri daha fazla gösterdiği ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Bu belirtiler: %28 cilt kuruması, %24 hafızada zayıflama, %22 düşünce yavaşlaması, %22 kas güçsüzlüğü, %18 halsizlik, %17 kas krampları, %15 soğuk intoleransı, %12 gözlerde şişlik, %8 kabızlık ve %7 seste kabalaşma şeklindedir. Bu semptomlar ötiroid grubun %12,1'inde, kompanse hipotiroidi grubun %13,7'sinde ve dekompanse hipotiroidi grubun %16,6'sında görülmüş olup, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (34). Bu durum tiroid hormon seviyesi ile semptomlar arasındaki bağlantıyı da ortaya koymuştur. Bu çalışma popülasyona dayalı bir çalışma olmamakla birlikte, tedavi edilmemiş kompanse hipotiroid hastalar ile tedavi edilen belirgin hipotiroidizmli hastaları birbirinden ayırmamıştır. Huber ve ark. (54), tiroid rezervinde hafif bir azalmanın bile psikomotor hız, görsel ve sözel yetiler ve hafızada önemli olumsuz etkiler oluşturabildiğini raporlamışlardır.

Kompanse hipotiroidizm çocukların, global IQ skorlarında fark olmasa bile, kaba ve ince motor beceriksizlik, ataksi, dikkat azlığı ve konuşma bozukluğu gibi nörolojik sorunlara sahip olabileceği bildirilmiştir (55). Holtman ve ak. (56) Kompanse hipotiroidi çocuklarda (TSH>2.5 mIU/ml) algısal ve davranışsal bozukluk skorunun kontrol grubuna göre arttığını gözlemlemişlerdir. Birçok çalışma kompanse hipotiroid çocuklarda guatr, ağırlık artımı, büyüme hızında yavaşlama, halsizlik, psikomotor ve bilişsel gelişimde gerilik, zihinsel ve motor yavaşlama gibi bulguların varlığına işaret etmektedir (46,57,58). Kompanse hipotiroid çocuklarda fazla tartı (%11.4), obezite (%17), idiopatik boy kısalığı (%19.3), tiroid hastalığı aile öyküsü (%45.5), guatr (%9.1), tiroid hipoplazisi (%9) ve tiroid US'de hipoekojen patern (%22.7) gibi eşliklerin oranı, 'subklinik' tanımlamasının hatalı olduğunu göstermektedir (49). Klinik bulguların şiddeti TSH konsantrasyonlarına göre (2-4 mIU/ml, 4-10 mIU/ml ve 10> mIU/ml), hipotiroidizmi sırası ile çok az, hafif ve belirgin olarak gruplanmıştır.

2.9. Kompanse Hipotiroidizmde Tanı Ve Tedavi

Serum tiroid hormon düzeyleri normal, TSH düzeyleri yüksek ($>4,5$ mIU/ml) olan bireylerde 2-12. hafta sonra tekrarlanan TSH değerlerinin hala yüksek bulunması durumunda kompanse hipotiroidizm tanısı düşünülmelidir. Bu olgularda TRH'ya TSH yanıtı abartılıdır (59,60). İdrar iyot atımı düşük (<100 mcg/L), tiroid otoantikörleri pozitif olabilir (57,61). Tiroid ultrasonografisinde tiroid bezi normal, hipoplazik veya hiperplazik bulunabilir; tiroid parankim değişikliklerine rastlanabilir (58). Kompanse hipotiroid olgularda LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri yüksek, HDL kolesterol düzeyleri düşük bulunabilir.

Kompense hipotiroidizmin dekompanse hipotiroidi'ye ilerleme hızı %3-18/yıldır. Bu oran antitiroid antikor pozitifliği eşliğinde %4.3, antikor negatifliğinde ise %3 olarak verilmektedir (62). Whickham çalışmasında (62) antitiroid antikor pozitifliği olan kompanse hipotiroidi olgularda 20 yılda dekompanse hipotiroidi gelişim oranının %40 olduğu görülmüştür. Başlangıç TSH değerlerine göre belirgin hipotiroidizme ilerleme oranları; TSH: 4-6 mikroIU/ml ise %0, TSH: 6-12 mikroIU/ml ise %42.8 ve TSH: 12 mikroIU/ml ise %76.9 olarak verilmektedir (54).

Kompense hipotiroidizmde tedavi; çocuk-adolesan, gebe-prospektif gebe olgularda, somatik gelişimin bozukluğu, zihinsel gelişimin etkilenmesi, hipotiroidiyi düşündüren bulgular, ilerleyici TSH yüksekliği, antitiroid antikor pozitifliği, guatr ve ailede tiroid hastalığı öyküsü varlığında, infertilite, ovulatuvar disfonksiyon, nöropsikiyatrik etkilenim, kardiyovasküler hasar ve dislipidemi durumlarında kesinlikle düşünülmelidir (63-68).

Levotiroksin tedavisinin kardiyak fonksiyon üzerindeki etkisini belirlemek için yapılan çalışmalarda anlamlı sonuçlar bulunmuştur (69). Tedaviye verilen cevaplar; artmış kardiyak kontraktilite (70,71), diyastolik fonksiyonlarda iyileştirilme (69-71) ve miyokardiyal yapının videodansitometresinin normalleşmesini kapsar (69). Pulmoner vital kapasitenin arttığı gösterilmiştir (72).

Kompense hipotiroidizmde tedavi avantajları; klinik hipotiroidinin gelişimini engellemek, lipid profilinde düzelme, kardiyovasküler mortalitede azalma, hafif hipotiroidizm semptomlarında azalma sağlamaktır.

Replasman tedavisine karşı olanların en önemli gerekçesi, hastaların birçoğunun tedaviden fayda görmemesi ve ayrıca aşırı tedavi etmenin getireceği riskleri de hesaba

katmak gerekliliğidir. Replasman dozunun dikkatle ayarlanamaması, subklinik hipertiroidiyi ve buna bağlı olarak gelişebilecek atriyal fibrilasyon, osteopeni gibi yan etkileri ortaya çıkarabilir.

Kompanse hipotiroidizmde tedavinin dozu ve süresi hakkında kesin veri dayanaklı bir rehber bulunmamaktadır. TSH düzeylerini 0.5-2 mIU/ml aralığında tutan, aşırı TSH supresyonuna ve tiroid hormon aşırı yükselmeye izin vermeyen düşük L-T4 dozları ve yakın izlem önerilmektedir. Olgularda iyileşmenin belirli aralıklarla denetlenmesi de tedavi açısından yol göstericidir (46,53,73,74).

2.10. Kompanse Hipotiroidizm Ve Kardiyovasküler Sistem

Troid hormonlarının kardiyovasküler sistem üzerine etkisi belirgindir, tiroid hormon yetersizliğinde oluşan kardiyovasküler değişiklikler uzun süredir bilinmektedir. Bir çalışmada dekompanse hipotiroidizmin lipid profilinden bağımsız olarak tiroid hormonunun endotelyal etkileri nedeniyle ateroskleroza neden olduğu gösterilmiştir (75). Rotterdam çalışmasında ise hipotiroidinin koroner ateroskleroz ve myokard infarktüsünden bağımsız olarak bir kardiyovasküler risk faktörü olduğu gösterilmiştir (41).

Bunun aksine, kompanse hipotiroid hastalardaki kardiyovasküler bozukluklar ancak yakın dönemde detaylı bir şekilde incelenmeye başlanmıştır (76,77). Kompanse hipotiroidizmin kardiyovasküler risk faktörü olup olmadığı değerlendirmeleri tartışmalıdır. Wickham araştırmasında 20 yıllık takipte ve ayrıca 10 yıllık bir grup çalışmasında kompanse hipotiroidizm ile koroner arter hastalığı arasında bir ilişki bulunmamıştır (62,78). Ancak kompanse hipotiroidizmin ateroskleroza yol açtığını gösteren çalışmalar da vardır. Kompanse hipotiroid hastaların myokard kontraktilesinde EKO ile keskin düşüşler olduğunu gösteren bir metaanalizde bir körlemenin olmaması, önceden belirgin hipertiroidizimli hastaların da dahil edilmesi ve kontrol grubundaki hastalarının seçilmesinde muhtemel yanlılıklar gibi çalışma tasarımına ilişkin kısıtlılıklar, kompanse hipotiroidizmde kardiyak kontraktilede klinik açıdan önemli düşüşler olabileceği sonucuna zemin hazırlamıştır. Bunun yanı sıra bu çalışmalara herhangi bir sınıflandırma yapmadan serum TSH'ı yüksek olan kişiler dahil edilmiştir.

Biondi ve arkadaşları kompanse hipotiroidizmde 6 aylık levotiroksin replasman tedavisinden sonra sol ventrikül diyastolik disfonksiyonun düzeldiğini göstermiştir. Kompanse hipotiroidizmin kompanse edilmiş bir durumdan ziyade minimal doku

hipotiroidizmi olduğunu gösterilmiştir (71). Biondi tarafından oluşturulan başka bir derlemede kompanse hipotiroidizmin kardiyovasküler sistem üzerine etkisi ve levotiroksin tedavisinin bu etkiler üzerine yaptığı değişiklikler aşağıda özetlenmiştir (79).

Kompanse hipotiroidizmde oluşan kardiyak anormallikler

- _ İstirahat ve egzersizde sol ventrikül diyastolik disfonksiyon
- _ Egzersizde bozulmuş sol ventrikül sistolik fonksiyon
- _ Artmış sistemik vasküler direnç
- _ Diyastolik hipertansiyon prevalansında artış
- _ Arteriyel sertlikte artış
- _ Endotelyal disfonksiyon

Kompanse hipotiroid hastalarda levotiroksin tedavisinin kardiyovasküler parametreler üzerine etkisi

- _ Sistolik fonksiyonda düzelme
- _ İstirahat ve egzersizde diyastolik fonksiyonda düzelme
- _ Kardiyak preloada iyileşme
- _ Endotelyal fonksiyonda düzelme
- _ Sistemik vasküler dirençte azalma
- _ Arteriyel sertlikte düzelme
- _ Diyastolik kan basıncında düzelme

Kompanse hipotiroidizm istirahatte sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu, eforla sistolik disfonksiyon ve artmış ateroskleroz ve miyokard infarktüs riski ile beraberdir (53).

Bell ve arkadaşları, onsekiz hastada levotiroksin maksimal egzersizde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda az ama önemli bir artışa neden olurken (radyonüklid ventrikülografi ile değerlendirildi), dinlenmede veya hafif egzersizde değişmediği bildirilmiştir (80).

Levotiroksin tedavisinden önce ve sonra, hem dinlenmede hem bisiklet – ergometre testinde değerlendirilen 8 kompanse hipotiroid hastada dopplerle alınan sistolik zaman

aralıkları tedaviden önce maksimum egzersizle alınan ölçümlerden daha uzun preejeksiyon zamanı / sol ventrikül ejeksiyon zamanı oranı göstermiştir. Ekokardiyografide sol ventrikül enddiastolik boyutlar levotiroksin tedavisinden önce hafif ama anlamlı biçimde daha düşük bulunmuştur (69).

Kompanse hipotiroidizmde levotiroksin ile replasman tedavisinin etkilerini inceleyen bir çift kör plasebo kontrollü çalışmada, doppler ekokardiyografi ve videodansitometre ile değerlendirilen kardiyak parametreler levotiroksin tedavisi ile normale döndüğü bildirilmiştir (81).

Kompanse hipotiroid hastalarda sol ventrikül diyastolik fonksiyonda bozulma olduğu ve bunun kısa süreli levotiroksin tedavisi ile düzeldiği gösterilmiştir. Seng ve arkadaşları kompanse hipotiroid hastalarda izovolümetrik kasılma zamanı, preejeksiyon periyodu ve preejeksiyon periyod/sol ventrikül ejeksiyon zamanı normal olduğunu göstermiştir.

Arem ve arkadaşları, kompanse hipotiroid 8 hastada istirahat ve egzersizde doppler ekokardiyografi kullanarak normal kalp yapısı ve egzersizde hafif uzamış preejeksiyon periyodu ve istirahatte biraz azalmış sol ventrikül diyastolik fonksiyonu tespit etmiştir (81).

Bell ve arkadaşları radyonüklid ventrikülografide levotiroksin tedavisi sonrası kompanse hipotiroid hastalarda istirahatte normal, maksimum egzersizde artmış sol ventrikül ejeksiyon fonksiyon tespit etmiştir (80). Foldes ve arkadaşları normal gruba kıyasla kompanse hipotiroid hastalarda egzersizde ve istirahatte azalmış ejeksiyon fraksiyonu olduğunu bulmuştur (82).

Monzani ve arkadaşları, kompanse hipotiroidizmi olan 20 erişkin hastanın tedavi öncesi ve sonrası kardiyak fonksiyonları değerlendirmiş. Kompanse hipotiroidizmi olan hastalarda sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu olduğu ve levotiroksin tedavisi ile klinik hipotiroidizm gelişiminin engellendiğini, miyokardiyal disfonksiyonun düzeldiğini saptamıştır (69).

Mariotti ve arkadaşları kompanse hipotiroidizmi olan 18 hashimoto tiroiditi ile izlenen hastaya levotiroksin tedavisi vermiş ve kardiyak fonksiyonları açısından sağlıklı kontrol ile tedavi öncesi, 6. ve 12. ayda doku doppler EKO ile karşılaştırmıştır. Sonuç olarak kompanse hipotiroidizmin kardiyak disfonksiyona neden olabileceği, bu durumun LT-4 tedavisi ile geri dönebileceği gösterilmiştir (83).

Mao ve arkadaşları dekompanse hipotiroid olan yenidoğanlar ile sağlıklı yenidoğanları karşılaştırmış. Sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda farklılık saptanmış. Bir aylık levotiroksin tedavisi sonrası fonksiyonlarda düzelme saptanmıştır (84).

15 çalışmadan oluşan bir metanalizinde, kompanse hipotiroidizmin, genç popülasyonda kardiyovasküler mortaliteyi arttırdığı belirtilmiş (85). Bir başka metanalizde, kompanse hipotiroidi'nin yetmiş yaş altı hastalarda kardiyovasküler riski arttırdığı, yetmiş-seksen yaş arası hastalarda etkisiz olduğu, seksen yaş üzeri hastalarda koruyucu olduğu belirtilmiştir (50).

Down sendromlu, kompanse hipotiroid ve ötroid olan çocuklar karşılaştırılmış. Toscano ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada miyokard fonksiyonlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır (86). Çalışmanın sonucu, çalışma konjenital kalp hastalığı sıklığının yüksek olduğu down sendromlu hasta grubunda yapılması nedeni ile sonuçlar tüm topluma genellenemez, ancak kompanse hipotiroidizmin kalp fonksiyonlarını etkilemediğini gösteren başka çalışmalar da mevcuttur. Bu nedenle daha fazla çok merkezli randomize kontrollü çalışma gereklidir.

2.11. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi, çoğu kalp hastalıklarının takibinde önemli rol oynayan, emin, noninvaziv, tekrarlanabilir, nisbeten pahalı olmayan ve kalp hastalıklarını kesin tanımlayabilme yeteneğinde olan bir tekniktir. Ekokardiyografi ultrason dalgalarının kardiyolojide kullanılma şekli olup; kardiyak anatomi, fizyoloji ve hemodinami konusunda detaylı bilgiler elde edilebilen noninvazif bir tanı yöntemidir. Yüksek frekanslı (ultrasonik) dalgalar, izoelektrik transduser tarafından üretilir, vücut dokularını geçer ve bitişik dokuların akustik impedansında bulunan farkları yansıtır. Yansıyan dalgalar transdusere geri dönerler ve piezoelektrik seramik'in mekanik deformasyonuna sebep olurlar. Geri yansıyan sesler, cihazın bilgisayar bölümüne iletilip, geliş zamanlarına göre birbirine eklenip bir resim şekline getirilir ve ekrana yansıtılır. Transduser ve yüzeye yansıyan her bir anatomik yapının arasındaki mesafe, ses dalgalarının başlayışı ve yansıdıktan sonra alınışı arasında geçen zaman üzerinden otomatik olarak makineyle hesaplanabilir.

İnsan kulağı en fazla 2000/saniye'ye kadar olan titreşimleri duymasına karşılık ekokardiyografide kullanılan titreşimler 2-10 milyon/sn arasındadır. Erişkinlerde ve

büyük çocukta 2-3.5 megahertz yeterli iken, yenidoğan ve süt çocuğu için 5-7,5 megahertz'lik transducerlar gereklidir (87,88).

Ekokardiyografinin Sınıflandırılması

1- M- mode Ekokardiyografi

Ekokardiyografinin gelişiminin ilk evresi M-mode ekokardiyografidir. Kardiyak kontraksiyonda yayılan dalgaların vertikal eksenindeki hareketinin kaydedilmesi “M (Motion)-mode ekokardiyografi”yi oluşturur. Horizontal (X) eksen zamanı; vertikal (Y) eksen ise dokuların göğüsten uzaklığını ölçer. Hareketli bir organ olan kalbin ritmik hareketlerini ekrana yansıtan bu metodla kalbin anatomik yapısı hakkında kısmen bilgi edinilebilir. Halen kardiyak boyutların (boşluk çapları, septum ve duvar kalınlıkları) ölçülmesinde ve sistolik fonksiyonların global olarak değerlendirilmesinde standart bir yöntem olmasına karşın yapısal kalp anomalilerini belirlemede yetersiz kalmaktadır.

2- İki Boyutlu Ekokardiyografi

Ses kaynağı sesi yelpaze gibi genişleyen üçgen bir alana doğru yayarsa, titreşimler bir kesit düzeyi oluşturur ve buradaki her dokudan yansıyan dalgalar ekranda resim gibi görülür. En ve boy gibi iki boyut olduğundan “İki boyutlu ekokardiyografi” denir. Böylece kardiyak yapılar kesitsel ve iki boyutlu olarak görüntülenir. Yapısal kalp defektlerinin tanınmasında, damar ve kapak çaplarının belirlenmesinde yararlanır.

3- Doppler Ekokardiyografi

Ekokardiyografi gelişiminde üçüncü evre olarak kabul edilen doppler ekokardiyografinin temeli Avusturya'lı bir fizikçi olan C.J. Doppler tarafından 19. asırda ortaya konulan doppler kuramına dayanmasına karşın klinik kullanıma uyarlanması son iki dekada mümkün olmuştur. Belli hızda, kısa aralıklarla (Pulsed Wave Doppler PWD) veya devamlı (Continuous Wave Doppler CWD) gönderilen ses dalgaları, eritrositlere çarparak geriye yansımakta ve geri gelen sesle eritrositlerin hareket yönü ve hızı belirlenebilmektedir. Böylece ultrason dalgalarından oluşan bir adacık halindeki istediğimiz bölgedeki (Sample Volum) kan akımı tetkik edilmiş olur. Kan akımı transducer'den uzaklaşıyorsa negatif, yaklaşıyorsa pozitif akım trasesi çizmektedir.

Kardiyovasküler sistemden geçen kan akımının paterni hakkında bilgi veren bu yöntem bugün kardiyojide yaygın olarak kullanılan, kalbin hemodinamisi hakkında çok değerli bilgiler vererek büyük ölçüde kalp kateterizasyonu ihtiyacını azaltan vazgeçilmez bir tanı aracıdır. Bu yöntemle iki boyutlu ekokardiyografi ve simultane EKG kombine edilerek istenilen bölgelerdeki kan akımının paterni, zamanı, velositesi (hızı) ve akselasyonu (ivmesi) ile Bernoulli eşitliğinden yararlanılarak basınç gradiyenti belirlenebilmektedir.

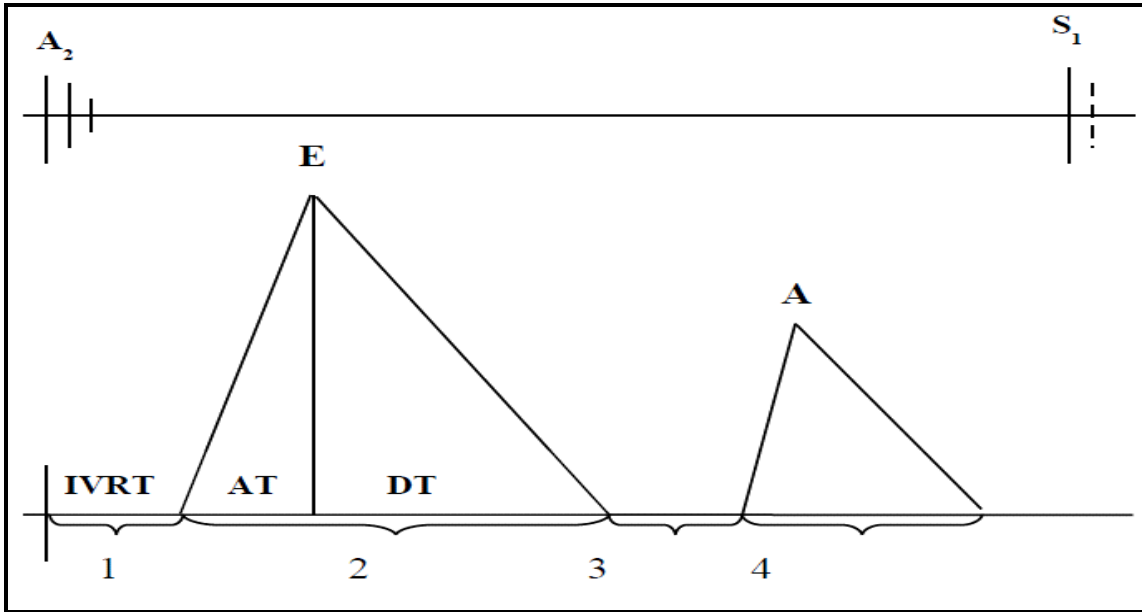
Böylece kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonları konusunda daha detaylı bilgiler elde etmek mümkün olmuştur. Teknolojideki ilerlemeler daha sonraları kalp ve damar boşluklarındaki kan akımını siyah beyaz iki boyutlu görüntü üzerinde transduser'e yaklaşıp uzaklaşması ve özelliğine göre (laminar veya turbulan) renkli olarak görüntülemeyi (kodlamayı) sağlamıştır. Akımın yönü ve velositesine göre mavi, kırmızı ve sarı-yeşil (mozaik) renk haritalanması oluşur. Kan akımının renklenmesinden yararlanılarak küçük vasküler yapılar daha net görüntülenebilir, anormal akım paternleri (jet akım, regurjitan akım, şant akımları vb) kolayca ayırt edilebilir. Renkli akım kılavuzluğunda Pulsed veya Continuous Doppler ile daha kolay ve daha doğru akım örnekleri elde etmek mümkün olur.

Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi: 1980 yılından önce ventriküllerin diyastolik fonksiyonları genellikle kateter laboratuvarında invaziv teknikler ve karmaşık metodlar kullanılarak çalışılmıştır (89-91). Son yıllarda ise doppler ekokardiyografi ile sağlıklı çocuklarda, erişkinlerde ve kalp hastalarında ventriküllerin diyastolik fonksiyonları çalışılabilir hale gelmiştir (92,93). Bugün bilinmektedir ki, diyastolik fonksiyon bozuklukları sistolik fonksiyonlar bozulmadan önce başlar. Bundan dolayı diyastolik fonksiyon bozukluğunun saptanması hastalığın erken döneminde tanının koyulmasına olanak sağlar (89). Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi bu fonksiyonları belirleyen çok sayıda ve karmaşık faktörün olmasından dolayı oldukça güçtür. Bunlar relaksasyon, pasif kompliyanslı atriumların kasılması, koronerlerin erektile etkisi, viskoelastik özellikler, ventriküler etkileşim ve perikardın sınırlayıcı etkisidir (89). Diyastolik fonksiyonlar ayrıca yaş, kalp hızı, miyokardın kasılması ve preload gibi değişkenlerden etkilenmektedir ki, objektif bir değerlendirme için bu değişkenlerin elimine edilmesi gerekmektedir (89-91).

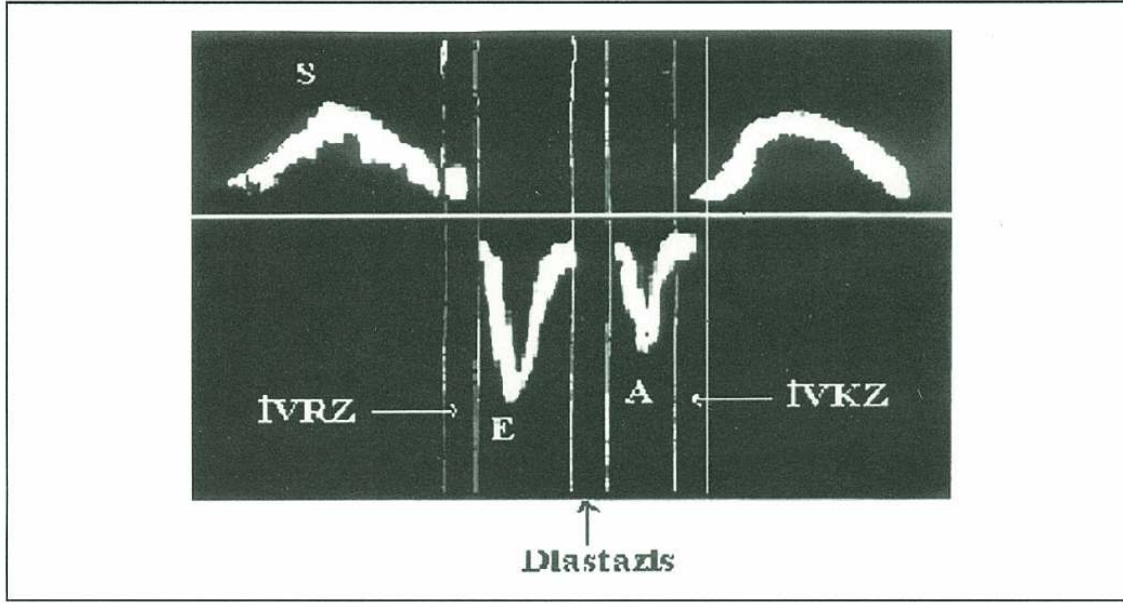
Sol ventrikül diyastolünün safhaları dört bölümden oluşur (94-96) (Şekil 2.3).

1. İzovolümik relaksasyon zamanı (IVRT)
2. Hızlı doluş safhası (pasif doluş)
3. Diastaz: Diyastolik akımın kısa bir süre durması
4. Yavaş doluş (atriyal kontraksiyon) safhası

Sol ventrikülün diyastolik fonksiyonlarından etkilenen bu bölümler ve ilgili parametreler noninvazif olarak Doppler ekokardiyografi ile tayin edilebilir. “Sample Volum” apikal dört boşluk yaklaşımla sol ventrikül giriş yoluna, mitral kapağın hemen proksimaline tercihen mitral anulusu hizasına, giriş akımı paternini elde etmek amacıyla yerleştirilir. Normalde mitral akım eğrisi önce hızlı doluş dönemi, daha sonrada atrial kontraksiyon safhasından dolayı “M” şeklindedir (Şekil 2.3). Sağlıklı çocuk ve adölesanlarda bu “M” şeklindeki laminar akımın birinci bölümü (E dalgası), ikinci bölümünden (A dalgası) daha yüksek amplitüdlüdür. ($E/A > 1$). Sol ventrikül kompliyansının bozulduğu durumlarda pasif doluş amplitüdü (E dalgası) azalır, aktif doluş önem kazanır ve A dalgası amplitüdü artar. E/A oranı tersine döner ve IVRT uzar.



Şekil 2.3. Doppler ekokardiyografi ile belirlenen mitral akım örneği şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 2.4. PWDD ekokardiyografi ile alınan akım örneği (97).

A: Atrial kontraksiyon velositesi, A2: Aort kapağının kapanması, AT: Akselerasyon zamanı, DT: Deselerasyon zamanı, E: Erken pik velosite, IVRT: İzovolümik relaksasyon zamanı, S1: Birinci kalp sesi

Mitral kapağa ait Doppler akım örneğinde en sıklıkla şu ölçümler yapılmaktadır:

- _ E dalgasının hızı (m/sn): Erken diyastolik akım pik velositesi
- _ A dalgasının hızı (m/sn): Geç diyastolik akım pik velositesi
- _ E/A: Erken ve geç diyastolik akım velositelerinin oranı
- _ E Akselerasyon: Erken diyastolik akım velositesinin artma hızı; E dalga başlangıç noktası ile zirvesi arasındaki doğrunun eğimi (m/sn^2)
- _ E Akselerasyon zamanı (AT): E dalgası maksimum velositesine ulaşma zamanı (sn).
- _ Deselerasyon: Erken diyastolik akım velositesinin azalma hızı; E dalgası zirvesi ile bu dalganın bittiği nokta arasındaki doğrunun eğimi (m/sn^2).
- _ Deselerasyon zamanı (DT): Erken diyastolik akım velositesinin pik azalma süresi; Erken diyastolik akım velositesinin pik yaptığı nokta ile bu akımın sonlandığı nokta arasındaki süre (sn).

- Sol ventrikül izovolumetrik relaksasyon zamanı (IVRT): Sol ventrikül ejeksiyonun bitiminden (aort kapağının kapanması) mitral kapağın açılıp erken doluşun başlamasına kadar geçen süre (sn).
- Erken diyastolik akım velositesi integrali (EVTI): Erken diyastolik akım dalgasının integrali (cm).
- Geç diyastolik akım velositesi integrali (AVTI): Atrial doluşa ait akım örneğinin (A dalgası) integrali (cm).
- EVTI /AVTI

Diyastol klasik olarak aort kapağının kapanması ile başlar. Aort kapağının kapanması ile ventrikül basıncının atriyum basıncının altına düşüp dolma fazının başlamasına kadar geçen süre izovolumik relaksasyon olarak adlandırılır. Ancak bazı otörler bu fazı diyastolün bir fazı olarak kabul etmezler. Mitral kapağın açılışını diyastolun başlangıcı olarak alırlar (96).

İzovolumik relaksasyon safhasında, ventriküllere kan akışı olmadan, yani volüm değişikliği olmadan basınç hızla düşmektedir. Ventrikül basıncı atriyum basıncı altına düşünce atriyoventriküler (AV) kapaklar açılır ve ventriküllerin erken hızlı dolma fazı başlar. Bu faz AV kapakların doppler ekokardiyografik incelenmesinde ‘E’ dalgasını oluşturur.

Akselerasyon zamanı AV kapakların açılmasından en yüksek akım hızına ulaşılan kadar geçen süredir. Bu periyodda miyokardın relaksasyonu devam ettiğinden ventrikül basıncı atriyum basıncından daha hızlı düşmektedir. Bu sırada ventrikül basıncı yavaş, volümü ise hızlı artış gösterir. E akım hızının azalması ile devam eder. Deselerasyon zamanı pik E akım hızının bazal düzeye inmesine kadar geçen süredir. E akımını, düşük bir akım hızında ventriküle doluşun devam ettiğiy diyastazis dönemi izlemektedir. Bu periyotta ventrikülün basınç ve volüm artışı minimaldir. Kalp hızının arttığı durumlarda diyastazis safhası kısalır ve görülmez olur. Diyastazis safhasından sonra ventrikül doluşunun 3. ve son dönemi olan atriyal kontraksiyona ait doluş başlar. Bu dönem ekokardiyografik incelemede A dalgası olarak görülür. Atriyal kontraksiyon süresinde ventriküllerin volümü, diyastazis safhasına göre daha fazla, hızlı doluş safhasına göre daha az artar. RV ventrikül basıncında ise daha önceki doluş dönemlerine göre önemli artış olur.

Atriyal kontraksiyonu takiben AV kapakların kapanması ile diyastol sona erer. Semilunar kapakların açılmasına kadar olan dönem, izovolumik kontraksiyon dönemidir. Sistolün başlangıcını oluşturan bu dönemde ventrikülde bir volüm değişikliği olmadan basınç sistolik seviyeye kadar yükselir. Sol ventrikül basıncı, aort basınç seviyesinin üzerine kadar artar böylece aortik kapak açılır ve aortik valve doğru olan kan akımı doppler ekokardiyografi ile gösterilebilir.

Doppler akım velositeleri, sol ventrikül ve sol atriyum arasındaki diyastolik basınç farkından, solunum, kalp hızı, sol ventrikül relaksasyon süresi, sol ventrikül kompliyansı, sol ventrikül doluş basıncı, sistolik yük gibi faktörlerden etkilenir.

Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonunun Değerlendirilmesi

Miyokard mekaniğinin anlaşılmasına bağlı son gelişmelere rağmen, klinik olarak sol ventrikül sistolik volüm değişikliği (LVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu) ya da sistolik çap değişim yüzdesi (FS: Kısılma Fraksiyonu) halen ventrikül performansının değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntemdir. Vasküler ve hormonal etkiler, kardiyak hipertrofi ve geometri ile miyokard fonksiyonu gibi faktörlerinde etkilerinin dahil olduğu kompleks bir etkileşmenin son ürünü olduğu anlaşılmasına rağmen kısılma yüzdesi ile eşitlemek klinikte yaygın bir uygulamadır. Global olarak sol ventrikül sistolik fonksiyonu en sıklıkla M-mode ekokardiyografi ile FS, LVEF ve ortalama dairesel liflerin kısılma hızı (mVcf) ölçülerek değerlendirilir. FS sol ventrikül diyastolik çapının diyastolik çapa oranıdır. Yüzde (%) şeklinde ifade edilir.

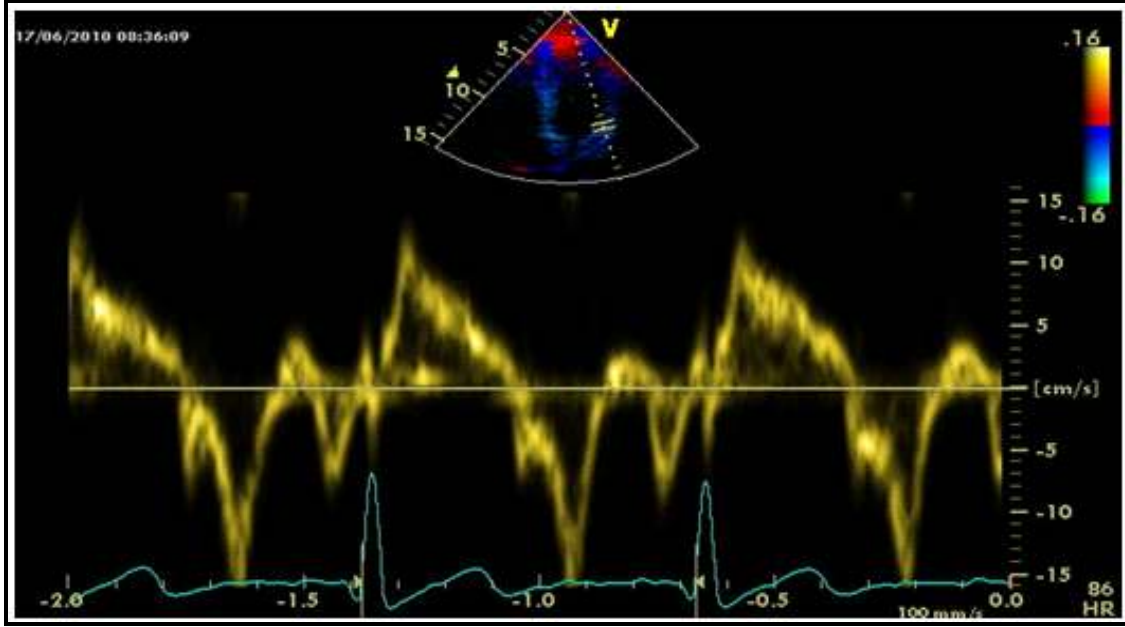
$$FS = (LVDd - LVDs) / LVDd \times 100$$

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ise diyastolik ve sistolik hacim farkının diyastolik hacime oranıdır. Sol ventrikül elipsoit yapıda kabul edilerek sol ventrikül ve diyastolik çaplarından sistolik ve diyastolik hacim bulunarak aşağıdaki formülden hesaplanır:

$$LVEF = (LVEDV - LVESV) / LVEDV \times 100$$

Doku Doppler ekokardiyografi ise miyokardiyal hareket hızının ölçüldüğü nispeten yeni bir tekniktir. Klasik doppler ekokardiyografi hareket eden objelerden yansıyan ultrason sinyalleri frekansındaki değişimin saptanmasına dayanır. Klasik dopplerde kan hücrelerinden kaynaklanan yüksek frekanslı ve düşük amplitüdlü sinyaller ölçülerek kan akım hızı değerlendirilir. Doku doppler tekniği ise miyokardiyal doku hareketinin düşük

frekanslı ve yüksek amplitüdlü sinyallerinin değerlendirilebilmesine olanak vermektedir. Bu nedenle ventriküllerin global ve bölgesel, sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabilmektedir (98).



Şekil 2.5. Bir olgunun mitral lateral segmentten alınan doku Doppler görüntüsü.

1. Renkli doku Doppler (RDD): İki boyutlu RDD ve renkli M-mod doku doppler olmak üzere iki farklı şekilde kullanılmaktadır. Bu tekniklerde duvar hareketleri hız ve yönlerine göre farklı renklerle kodlanırlar. Transdusere doğru hareket eden kardiyak dokular kırmızı, transduserden uzaklaşan dokular ise mavi renkle kodlanır. Elde edilen görüntünün kaydı yapılarak daha sonra post-processing tekniği ile doku hızları kantitatif olarak değerlendirilir (99). Renkli M-mod doku doppler özellikle endokardiyal ve epikardiyal hızların farklılığını ortaya koymada kullanım alanı bulmuştur (100).

2. Pulsed wave doku Doppler (PWDD): Sample volüm miyokardda incelenecek segment üzerine yerleştirilerek kayıt yapılır. Sistolde ve diyastolde miyokardın hareket yönüne göre pozitif veya negatif doppler dalgaları elde edilir. Yüksek temporal rezolüsyon elde etmek için sample 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 50-100 mm/sn olması, hızların spektral ayrışımının optimal olmasını sağlayacaktır. Elde edilen veriler sadece sample volümün 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 (100).

PWDD tekniği ile miyokarda ait sistolik ve diyastolik dalgalar elde edilir. PWDD tekniği de konvansiyonel doppler tekniğinde olduğu gibi aı bağımlıdır. Bu sebeple kalbin tüm planlardaki hareketlerinin aynı anda değerlendirilmesi mümkün olmamaktadır. İncelemenin yapıldığı pencereye göre PWDD ile kalbin uzun eksen veya kısa eksen boyunca olan hareketi değerlendirilir. Parasternal pencereden yapılan incelemede sadece anteriör septum ve posteriör duvarın kısa eksen boyunca olan hareketleri doppler dalgalarına paraleldir. O sebeple parasternal pencereden PWDD ile sadece bu iki duvarın kısa eksen üzerindeki hareketleri değerlendirilebilir. Uzun eksen boyunca olan hareketlerin değerlendirilmesi için uygun olan ise apikal penceredir. Çünkü apikal incelemede kalbin uzun eksen boyunca olan hareketleri doppler dalgalarına paraleldir. Apikal 4 boşluk, 2 boşluk ve uzun eksen görüntülemelerde, tüm sol ventrikül duvarlarının ve mitral annulusun uzun eksen boyunca olan hareketleri değerlendirilebilir. Bu değerlendirmeler bazal ve mid segmentlerde yapılabilir. Ancak kardiyak siklus boyunca sol ventrikül apeksinin pozisyonu rölatif olarak sabit olduğu için, apikal segmentlere ait hareket hızlarının elde edilmesi çoğu kez mümkün olmamaktadır (101).

1- İzovolümik kontraksiyon (IVK) fazında düşük hızlı, çok kısa süreli, unifazik veya bifazik bir dalga görüntülenir. Bu dalga kalbin rotasyonel hareketi ile izah edilmektedir. Çünkü izovolümik kontraksiyon sırasında ventrikül volümü sabit olup, miyokard uzun eksen veya kısa eksen boyunca hareket etmemektedir. Bu fazda ventrikül içi basınç artarken kalp rotasyonel hareket eder (102). İzovolümik kontraksiyon PWDD ile bölgesel olarak değerlendirildiği için “Bölgesel IVK” olarak ifade edilir.

2- Ejeksiyon fazında apikal incelemede pozitif bir dalga kaydedilir. Bu sistolik dalga semilüner kapakların açılmasıyla başlar ve ikinci kalp sesinden önce, yani semilüner kapakların kapanmasından önce sonlanır.

Diyastolde ise PWDD ile üç dalga kaydedilir;

1- İzovolümik relaksasyon (IVR) sırasında düşük hızlı, kısa süreli, unifazik veya bifazik bir dalga elde edilir. Bu dalga da kalbin rotasyonel hareketine bağılıdır. PWDD ile her segment için ayrı ölçüldüğünden dolayı “Bölgesel IVR” olarak isimlendirilir. Bölgesel IVR zamanı (IVRZ), mitral akımdan ölçülen global IVRZ’den daha kısadır (103). Çünkü erken diyastolde sol ventrikül doluşu pasif olmayıp aktif miyokardiyal relaksasyon sayesinde başlatılır. İzovolümik relaksasyonu takiben, sol ventrikül doluşunu başlatan erken diyastolik miyokardiyal relaksasyon hareketi, transmitral erken akımdan

daha önce başladığından dolayı bölgesel IVRZ global IVRZ'den daha kısadır. Sağlıklı kişilerde bölgesel IVRZ farklı miyokard segmentlerinde farklı bulunmuştur. Bu da sol ventrikülde erken diyastolik asenkroni varlığını göstermektedir (103).

2- Erken diyastolik doluşla birlikte izlenen dalga (E') apikal incelemede negatiftir. İzovolumik relaksasyonu takiben başlar. Başlama zamanı elektrokardiyografide T dalgasından kısa bir süre sonraya isabet eder. E' dalgası, erken diyastolik doluş fazında kalbin hızla genişlemesiyle meydana gelen hareketin oluşturduğu dalgadır. Burada oluşan E' dalgası direkt olarak miyokardiyal relaksasyona bağlı olup önyükten kısmen bağımsızdır (104-107). Sağlıklı kalpte, erken diyastolde aktif sol ventrikül miyokardiyal relaksasyonundan dolayı sol ventrikül basıncı, sol atriyum basıncının altına iner. Bunun sonucu olarak mitral kapağın açılması ile transmitral erken akım oluşur. Yani miyokardiyal relaksasyon ile oluşan hareket, transmitral akımdan daha önce başlar. Bu sebeple sağlıklı kalplerde PWDD ile kaydedilen E dalgası, transmitral erken diyastolik E dalgasından daha önce başlar. Erken diyastolik doluş sonrasında ventriküler doluşun durduğu veya oldukça yavaşladığı diyastaz fazında ise miyokartta herhangi bir hareket oluşmadığı için PWDD ile herhangi bir dalga elde edilemez.

3- Geç diyastolde, elektrokardiyografideki P dalgasından sonra başlayıp birinci kalp sesinden önce sonlanan ve apikal incelemede negatif olan bir dalga (A) oluşur. Bu, atriyal kontraksiyonla atılan kanın ventrikülde yaptığı genişleme hareketinin oluşturduğu dalgadır (101). A dalgası, pasif olarak meydana gelir ve miyokardın relaksasyonu ile direkt ilişkili değildir. Çünkü atriyal sistolde ventrikül genişlemesi pasiftir. Bu sebeple PWDD ile elde edilen A dalgası, transmitral akımdan kaydedilen A dalgasından daha sonra başlar.

Miyokardiyal hızlar sağlıklı insanlarda segmentler arası farklılık gösterirler. Birçok çalışmanın verilerinin değerlendirilmesi ile elde edilen S hızının bazal seviyede normal değerleri; lateral duvarda 10.6 ± 2.3 cm/sn ile en yüksek, anterior duvarda 9.2 ± 1.8 cm/sn ile en düşük bulunmuştur. Genel olarak S değerlerinin 9 cm/sn'den büyük olması normal olduğunu gösterir. E hızı ise bazal segmentlerde 14.3 ± 3.6 cm/sn ile posteriyorda en yüksek ve 11.5 ± 2.6 cm/sn ile septumda en düşük bulunmuştur. A hızı bazal segmentlerde 11.6 ± 2.6 cm/sn ile yine posteriyorda en yüksek ve 9.5 ± 2.4 cm/sn ile septumda en düşüktür. Mid seviyeden elde edilen değerler bazal seviyeye göre daha düşük, apeksden elde edilenler ise en düşüktür (100).

PWDD'in geniş kullanım alanları yanında bazı kısıtlamaları da bulunmaktadır. Başlıca kısıtlaması, hedef miyokardiyal segmentin hızının, komşu miyokardiyal segmentin hareketinden ve kalbin rotasyonel hareketinden de etkilenmesidir. Bu kısıtlama, strain ve strain rate gibi yeni yöntemlerle giderilmeye çalışılmaktadır. Bir diğer kısıtlaması, kalbin apeksinin kısmen sabit olmasından dolayı PWDD ile yeterli kalitede incelenememesidir. Ayrıca, tüm doppler yöntemlerinde olduğu gibi PWDD yöntemi de açı bağımlıdır. Ultrason dalgalarının miyokardiyal harekete paralel ayarlanması gereği, bazen yöntemi zorlaştırmaktadır. Yine yöntemin açı bağımlı olması nedeni ile, kalbin uzun eksen ve kısa eksen boyunca olan hareketlerinin birlikte değerlendirilmesi de mümkün olmamaktadır (108).

3. OLGULAR VE YÖNTEM

3.1. Olgular

Bu araştırma ileriye dönük (prospektif) bir çalışma olarak planlanmıştır. Çalışmaya, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrin Polikliniği'nde kompanse hipotiroidizm tanısı alan 21 (10'u L-T4 tedavisi başlanmış, 11'i tedavisiz izlenen) olgu ile dekompanse hipotiroidizm tanısıyla izlenen 10 olgu ve yaş ve vücut kitle indeksi (VKI) hasta grubu ile uyumlu 20 sağlıklı bebek kontrol grubu olarak alındı. Dekompanse hipotiroid hasta grubu intrauterin kardiyak etkilenmenin olası sonuçlarının değerlendirilebilmesi açısından çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya alınan hastalar, kontrol grubu ve ebeveynler bilgilendirilerek “bilgilendirilmiş onam belgesi” alındı ve tüm çalışma sürecinde insanlar üzerindeki biyomedikal araştırmalara düzen getiren ve 2000 yılında gözden geçirilen “Helsinki Deklarasyonu”na uyuldu.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri:

1. Üç aylıktan küçük hastalar
2. Miyadında doğanlar
3. Topuk kanı ya da TFT kontrolü ile kompanse hipotiroidi tanısı konan hastalar
4. Daha önce levotiroksin tedavisi almayan hastalar
5. Kalp yetmezliğine yol açacak konjenital kalp hastalığı olmayan hastalar
6. Ciddi sistemik hastalığı olmayan hastalar
7. Ebeveynleri tarafından onam formu ile çalışmayı katılması izin verilen hastalar

Yine aynı kriterleri sağlayan ve dekompanse hipotiroidizm tanısı ile izlenmekte olan 10 bebek de çalışmaya alındı.

Herhangi bir nedenle Çocuk Endokrin Polikliniği'ne veya Sağlam Çocuk Polikliniği'ne başvuran, 3 aylıktan küçük, bilinen herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, kalp yetmezliğine yol açacak konjenital kalp hastalığı olmayan, tiroid disfonksiyonu olmayan 20 sağlıklı süt çocuğu diğer bir kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Sağlıklı kontrol grubunda olan süt çocuklarına tiroid fonksiyon testi yapılmadı.

Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri

1. Prematür doğanlar
2. 3 aylıktan büyük hastalar
3. Daha önce levotiroksin tedavisi alan hastalar
4. Kalp yetmezliğine yol açacak konjenital kalp hastalığı olan hastalar
5. Siyanotik konjenital kalp hastalığı olan hastalar
6. Ciddi sistemik hastalığı olan hastalar
7. Aydınlatılmış onam ile ebeveynleri tarafından çalışmaya katılmasına izin verilmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.
8. Kompanse hipotiroid tedavi almayan grupta hastalar, ilk 1 aylık dönemde sirkadian ritmin bozuk olmasına bağlı olarak oluşabilecek geçici TSH yüksekliklerini dışlamak amacı ile, 1 aylıktan büyük süt çocukları arasından seçildi.

Akdeniz Üniversitesi Çocuk Endokrin Polikliniği'ne veya Sağlam Çocuk Polikliniği'ne başvuran hastalarda olası hipotiroidizmi düşündürecek öykü özelliği ve/veya fizik muayene bulgularının varlığı, TSH > 20 µIU/ml olması, sT4 düzeyine bakılmaksızın dekompanse hipotiroidizm tanısının koyularak fizyolojik dozda L-T4 tedavisinin başlanma kararını verdirmiştir (1 aydan küçük hastalar için).

Benzer şekilde başvuru sonrası laboratuvar olarak normal sT4 değerleri ile yaşa göre yüksek değerlerinin varlığı kompanse hipotiroidizm tanısını koydurmuştur.

Çalışmaya dahil edilen olguların hastane kayıtlar için kimlik bilgileri, antropometrik verileri, semptomları, fizik muayene bulguları kayıt altına alındı. Tüm grupların vücut ağırlığı kıyafetsiz, alt bezsiz, 0,01 kg hassasiyetle ayarlanmış tartı aleti ile ölçüldü. Boy ölçümleri, bebek yatar pozisyonunda iken, kıyafetsiz olarak 0,1 cm hassasiyetle infantometre ile yapıldı. Vücut kitle indeksi (VKI), vücut ağırlığı metre olarak boyun karesine bölünerek (kg/m^2) hesaplandı.

Hastalar TSH ve sT4 düzeylerine göre değerlendirildi. Pediatrik Endokrinoloji Bölümüne danışılarak levotiroksin tedavisi verildi ya da tedavisiz izlendi. Literatürde bu konuda henüz bir uzlaşma olmaması nedeniyle kompanse hipotiroidizmi olan hastalarda tedavi; sirkadyan ritim bozukluğu ve laboratuvar hatası dışlandıktan sonra, hastanın kliniğine, TSH değerine ve bu değer izlemde düşme eğiliminde olup olmamasına göre belirlendi. Bir grup, kompanse hipotiroidi tanılı hastalara dekompanse hipotiroidizm gibi

tedavi etme taraftarı iken, bir grup sık laboratuvar takibi ile izlem taraftarıdır. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Endokrinoloji Bölümü TSH>10 µIU/ml ise, kompanse hipotiroidi düşünerek hastalarını tedavi vererek izlemektedir. TSH<10µIU/ml ise yakın klinik takibe almaktadır. İzlemede hastaların TSH değerlerinde artış olması ya da klinik semptomlarının olması ile TRH uyarı testi ile değerlendirilerek gerekli hallerde tedavi başlanmaktadır. Çalışmamızın değerlendirmeye alınan verileri bu iki grupta izlenmekte olan hastalardan elde edilmiştir.

3.2. Ekokardiyografi Kayıtları

Çalışmanın planlanması sırasında belirlenmiş olan bir pediatrik kardiyoloji yan dal uzmanı tarafından hastaların kardiyovasküler sistem muayenesi yapıldı. Ekokardiyografi yapılırken değerlendirme kalitesinin sağlanabilmesi için hastalara düşük doz oral kloralhidrat (50 mg/kg) verilerek hastaların sedasyonu sağlandı. Ekokardiyografik görüntüler ve Doppler kayıtları 6 MHz probe kullanılarak GE Vivid 7 Pro ekokardiyografi cihazı ile elde edildi. M-mode ekokardiyografi, PW Doppler ekokardiyografi ve renkli doku Doppler ekokardiyografi ile değerlendirmesi yapıldı. Sol ventrikül çapları, sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çapları ve ejeksiyon fraksiyonları iki boyutlu görüntüleme kılavuzluğunda M-mode ile ölçüldü. M-mode ve iki boyutlu Transmitral pulsed wave Doppler hız kayıtları üç kardiyak siklus incelenerek yapıldı. E ve A hızları sırasıyla erken diyastolde ve atriyal kontraksiyondan sonra ulaşılan en yüksek değerler olarak tanımlandı. Doku Doppler kayıtları apikal uzun eksen de mitral kapak düzeyinde lateral segment ve sol ventrikül lateral duvarı segmentlerinden; mitral kapak alınarak yapıldı. Mitral kapak segmenti için E, A ve S dalgaları ölçüldü. İzovolümetrik kontraksiyon zamanı (IVKZ), izovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRZ), Sistol zamanı ve miyokardiyal performans indeksi (MPI) hesaplandı.

Üç ay sonra gruplar tekrar değerlendirildi. Kompanse hipotiroid tedavi alan grup, kompanse hipotiroid tedavi almayan grup, dekompanse hipotiroid grubu ve kontrol gruplarının kardiyak fonksiyon verileri karşılaştırıldı. 3. ayın sonundaki sonuçlar da benzer şekilde karşılaştırıldı. Her grubun 0. ay ve 3. ay değerleri de birbirleri ile karşılaştırıldı. Sağlıklı grubun verilerinin alındığı yaş, tanı anındaki kompanse hipotiroid ve dekompanse hipotiroid grubunda olanlarla benzer yaşıydı. Üçüncü ay karşılaştırması için yaş uyumlu sağlıklı grup oluşturulmadı.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Veriler SPSS 18.0 (Chicago) bilgisayar programı kullanılarak analiz edildi. Örnekleme tanımlamak için frekans dağılımı, ortalama, standart sapma gibi tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Dört grubun sürekli dağılımların analizinde parametrik test varsayımları test edildi. Varsayımların sağlanması durumunda ANOVA testi farklılıkların belirlenmesi için de post hoc test kullanıldı. Varsayımların sağlanmadığı durumda da Kruskal Wallis testi yapıldı. Gruplardaki farklılıkların belirlenmesi için Bonferroni düzeltmesi yapılarak Mann Whitney U testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin iki farklı zamandaki değişimlerinin analizlerinde test varsayımlarına göre İki eş arası fark testi ya da Wilcoxon eş testi kullanıldı. Analizlerde farklılıkların belirlenmesi için %95 anlamlılık düzeyi (ya da $\alpha=0.05$ hata payı) kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya kompanse hipotiroidizm tanılı 21 (10'u tedavi alan, 11'i tedavi almayan), dekompanse hipotiroidizm tanılı 10, kontrol grubu olarak 20 sağlıklı bebek alındı. Kompanse hipotiroidizm tanılı hastaların 10'una Pediatrik Endokrin Bölümü'nün kararı ile levotiroksin tedavisi başlandı, 11'i tedavisiz izlendi. Çalışmaya alınan 3 grup gestasyonel yaş, takvim yaşı ve VKI açısından benzerdi. Kompanse hipotiroidizm tanılı tedavi alan grubun ortalama gestasyonel yaşı $38,50 \pm 0,97$ hafta, ortalama takvim yaşı $21,30 \pm 13,79$ gün, ortalama VKI'i $14,54 \pm 1,19$ olarak saptandı. Kompanse hipotiroidizm tanılı tedavi almayan grubun ortalama gestasyonel yaşı $38,82 \pm 0,60$ hafta, ortalama takvim yaşı $29,09 \pm 9,04$ gün, ortalama VKI'i $15,06 \pm 1,42$ olarak saptandı. Dekompanse hipotiroidizm tanılı grubun ortalama gestasyonel yaşı $38,15 \pm 0,63$ hafta, ortalama takvim yaşı $19,10 \pm 6,72$ gün, ortalama VKI'i $14,22 \pm 1,86$ olarak saptandı. Kompanse hipotiroidizm tanılı tedavi alan grubun ortalama sT3 $4,34 \pm 0,70$ pg/ml, sT4 $1,13 \pm 0,14$ pg/ml, TSH $14,52 \pm 9,10$ μ IU/ml, 3. ayda sT3 $4,01 \pm 0,56$ pg/ml, sT4 $1,13 \pm 0,14$ ng/dl, TSH $3,03 \pm 1,66$ μ IU/ml olarak bulundu. Kompanse hipotiroidizm tanılı tedavi almayan grubun ortalama sT3 $4,40 \pm 0,63$ pg/ml, sT4 $1,36 \pm 0,15$ ng/dl, TSH $8,24 \pm 2,95$ μ IU/ml, 3. ayda sT3 $4,32 \pm 0,44$ pg/ml, sT4 $1,36 \pm 0,15$ ng/dl, TSH $5,14 \pm 2,20$ μ IU/ml olarak bulundu. Dekompanse hipotiroidi tanılı grubun ortalama sT3 $3,07 \pm 1,62$ pg/ml, sT4 $0,57 \pm 0,30$ ng/dl, TSH $182,95 \pm 233,83$ μ IU/ml, 3. ayda sT3 $4,05 \pm 0,74$ pg/ml, sT4 $1,48 \pm 0,30$ ng/dl, TSH $11,91 \pm 25,13$ μ IU/ml olarak bulundu. Dekompanse hipotiroidizm tanılı grupta 0. ayda 3 hastanın 3. ayda 1 hastanın TSH değeri diğerlerine göre büyük farkla yüksek olması nedeni ile TSH ortalamalarının standart deviasyonu yüksek saptandı. Bu nedenle bu değerler çıkartıldıktan sonra tekrar ortalama hesaplandı (0. ayda 630, 487, 420, 3. ayda 82,8 değeri). Ortalama TSH 0. ayda $41,79 \pm 26,18$ μ IU/ml, 3. ayda $4,04 \pm 3,53$ μ IU/ml olarak bulundu. Gruplar arasında ortalama gestasyonel yaş, VKI değerlerinde anlamlı istatistiksel fark bulunmazken, yaşlar arasında anlamlı farklılık bulundu. Bu durum kompanse hipotiroid tedavi almayan hasta grubunun yaş ortalamasının diğer gruplara göre büyük olmasına bağlandı. Tanı anında grupların ortalama sT4 ve TSH değeri istatistiksel olarak farklı iken 3. ay kontrolünde gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan grupların genel özellikleri ve laboratuvar bulguları.

	Komp HT (T+)		Komp HT (TØ)		Dekomp HT	
	Ort	SD	Ort	SD	Ort	SD
Gestasyon yaşı(Hafta)	38,50	0,97	38,82	0,60	38,15	0,63
Yaş (Gün)	21,30	13,79	39,09	9,04	19,10	6,72
VKI (kg/m ²)	14,54	1,19	15,06	1,42	14,22	1,86
sT3 (0. ay) pg/ml	4,34	0,70	4,40	0,63	3,07	1,62
sT4 (0. ay) ng/dl	1,13*	0,14	1,30*	0,18	0,57*	0,30
TSH (0. ay) µIU/ml	14,52**	9,10	8,23**	2,95	182,95**	233,83
sT3 (3. ay) pg/ml	4,01	0,56	4,32	0,44	4,05	0,74
sT4 (3. ay) ng/dl	1,29	0,17	1,36	0,15	1,48	0,30
TSH (3. ay) µIU/ml	3,03	1,66	5,14	2,20	11,91	25,13

Komp HT (T+): Tedavi alan kompanse hipotiroid Komp HT(TØ): Tedavi almayan kompanse hipotiroid
Dekomp HT: Dekompense hipotiroid VKI: Vücut kitle indeksi sT3:Serbest T3 sT4: Serbest T4 TSH:
Tiroid sitümüle edici hormon. *p değeri:0,00, **p değeri:0,00

Hastaların tiroid disfonksiyonu varlığını düşündürecek klinik semptomları sorgulandı. Kompanse hipotiroidizm tanılı tedavi alan hasta grubunda %60 oranında uzamış sarılık, %10 oranında beslenme güçlüğü saptandı. Bu hasta grubunun %20'sinde annede guatr öyküsü saptandı, babada guatr saptanmadı. Kompanse hipotiroidizm tanılı tedavi almayan hasta grubunda %54,5 oranında uzamış sarılık saptandı. Bu hasta grubunun öyküsünde %9 oranında batikon kullanımı saptandı. Dekompense hipotiroidizm tanılı hasta grubunda %60 oranında uzamış sarılık, %30 oranında beslenme güçlüğü, %10 oranında kaba ses ile ağlama saptandı. Bu hasta grubunun %10'unda annede guatr saptandı, babada guatr saptanmadı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Çalışmaya alınan grupların semptomları.

	Komp HT(T+)%	Komp HT(TØ)%	Dekomp HT %
Sarılık	60	54,5	60
Kabızlık	0	0	0
Beslenme güçlüğü	10	0	30
Kaba sesle ağlama	0	0	10
Umblikal herni	0	0	0
Kuru kaba cilt	0	0	0
Postmatürite	0	0	0
Batikon kullanımı	0	9	0
Annede guatr	20	0	10
Babada guatr	0	0	0

Komp HT (T+): Tedavi alan kompanse hipotiroid Komp HT(TØ): Tedavi almayan kompanse hipotiroid
Dekomp HT: Dekompense hipotiroid

Kompense hipotiroidizm tanılı tedavi alan hasta grubu ile kontrol grubu ile karşılaştırıldığında EF değeri ve E değeri anlamlı olarak düşük saptandı (sırasıyla p:0,03, p:0,02). Kompense hipotiroidizm tanılı tedavi alan hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, kompanse hipotiroid tedavi alan grupta IVCT ve IVRT anlamlı olarak uzun saptandı (sırasıyla p:0,00 / 0,00), ET değeri anlamlı olarak uzun (p:0,00), DT değeri anlamlı olarak uzun (p:0,00), MPI anlamlı olarak uzun saptandı (p:0,00) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Tedavi alan kompanse hipotiroid grubu ile kontrol grubunun karşılaştırması.

	Komp HT (Ted+) 0		Sağlıklı kontrol		
	n=10		n=20		p
	Ort	SD	Ort	SD	
EF (%)	67,60	5,48	72,80	5,92	0,028
SV (ml)	7,60	1,35	8,35	1,63	0,221
FS (%)	36,50	3,41	39,60	5,06	0,093
LVIDd (cm)	1,82	0,22	1,86	0,26	0,684
LVIDs (cm)	1,16	0,11	1,16	0,26	1,000
E (m/sn)	0,75	0,09	0,86	0,12	0,022
A (m/sn)	0,57	0,07	0,63	0,10	0,085
E/A (oran)	1,32	0,17	1,39	0,15	0,268
IVCT (msn)	59,70	7,21	50,05	5,19	0,000
IVRT (msn)	47,10	3,70	38,95	2,61	0,000
E' (m/sn)	0,07	0,01	0,08	0,01	0,291
A' (m/sn)	0,05	0,01	0,06	0,01	0,135
E'/A' (oran)	1,36	0,19	1,32	0,20	0,588
S (cm/sn)	0,05	0,01	0,05	0,01	0,886
IVS (cm)	0,50	0,07	0,58	0,12	0,080
ET (msn)	279,15	24,90	246,05	18,95	0,000
DT (msn)	113,40	4,09	107,10	3,40	0,000
MPI	0,38	0,02	0,36	0,01	0,000

Komp HT (T+): Tedavi alan kompanse hipotiroid EF: Ejeksiyon Fraksiyonu SV:Strok volümü; FS: Fraksiyonel kısalma LVIDd: Sol ventrikül diastol sonu çapı LVIDs: Sol ventrikül sistol sonu çapı IVS: İnterventriküler septum E: Mitral E dalgası A: Mitral A dalgası E/A: Mitral E ve A dalgası oranı IVCT: İzovolumetrik kontraksiyon zamanı IVRT: İzovolumetrik relaksasyon zamanı E': E dalgası A': A dalgası E'/A': E ve A dalgası oranı S: S dalgası ET: Ejeksiyon zamanı DT: Deselerasyon zamanı MPI: Miyokardiyal performans indeks Ort: Ortalama SD: Standart deviasyon

Kompanse hipotiroidizm tanıli tedavi alan hasta grubunun tanı anındaki ve tedavi sonrası, 3. aydaki M-mode ekokardiyografi ve PWD EKO değerleri karşılaştırıldığında IVS, E değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptandı. Kompanse hipotiroidizm tanıli tedavi alan hasta grubunun tanı anındaki ve tedavi sonrası, 3. aydaki PWDD EKO değerleri karşılaştırıldığında, E', DT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptandı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Tedavi alan kompanse hipotiroid grubunun 0. ve 3. ay değerlerinin karşılaştırması.

	Komp HT (Ted+) 0. ay		Komp HT (Ted+) 3. ay		
	n=10		n=10		p
	Ort	SD	Ort	SD	
EF (%)	67,60	5,48	70,20	3,29	0,215
SV (ml)	7,60	1,35	8,50	1,08	0,117
FS (%)	36,50	3,41	36,50	2,64	1,000
LVIDd (cm)	1,82	0,22	1,94	0,22	0,235
LVIDs (cm)	1,16	0,11	1,24	0,17	0,227
E (m/sn)	0,75	0,09	0,89	0,16	0,031
A (m/sn)	0,57	0,07	0,63	0,12	0,174
E/A (oran)	1,32	0,17	1,43	0,20	0,222
IVCT (msn)	59,70	7,21	58,30	7,44	0,674
IVRT (msn)	47,10	3,70	44,70	6,15	0,304
E' (m/sn)	0,07	0,01	0,09	0,01	0,009
A' (m/sn)	0,05	0,01	0,06	0,01	0,107
E'/A' (oran)	1,36	0,19	1,46	0,14	0,229
S (cm/sn)	0,05	0,01	0,06	0,01	0,070
IVS (cm)	0,50	0,07	0,63	0,14	0,017
ET (msn)	279,15	24,90	281,50	29,34	0,849
DT (msn)	113,40	4,09	109,70	4,14	0,059
MPI	0,38	0,02	0,36	0,03	0,096

Komp HT (T+): Tedavi alan kompanse hipotiroid EF: Ejeksiyon Fraksiyonu SV:Strok volüm; FS: Fraksiyonel kısalma LVIDd: Sol ventrikül diastol sonu çapı LVIDs: Sol ventrikül sistol sonu çapı IVS: İnterventriküler septum E: Mitral E dalgası A: Mitral A dalgası E/A: Mitral E ve A dalgası oranı IVCT: İzovolumetrik kontraksiyon zamanı IVRT: İzovolumetrik relaksasyon zamanı E': E dalgası A': A dalgası E'/A': E ve A dalgası oranı S: S dalgası ET: Ejeksiyon zamanı DT: Deselerasyon zamanı MPI: Miyokardiyal performans indeks Ort: Ortalama SD: Standart deviasyon

Kompanse hipotiroidizm tanılı tedavi almayan hasta grubu ile kontrol grubu ile karşılaştırıldığında EF değeri SH tedavi alan grupta anlamlı olarak düşük saptandı (p:0,03), E değeri anlamlı olarak düşük saptandı (p:0,02). Kompanse hipotiroidizm tanılı tedavi almayan hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, kompanse hipotiroid tedavi almayan grupta IVCT ve IVRT anlamlı olarak uzun (sırasıyla p:0,00/0,00), ET değeri anlamlı olarak uzun (p:0,00), DT değeri anlamlı olarak uzun (p:0,00), MPI anlamlı olarak uzun saptandı (p:0,004) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Tedavi almayan kompanse hipotiroid grubunun kontrol grubu ile karşılaştırması.

	Komp HT (TedØ) 0. ay		Sağlıklı Kontrol		
	n=11		n=20		p
	Ort	SD	Ort	SD	
EF (%)	70,27	4,43	72,80	5,92	0,028
SV (ml)	8,09	1,30	8,35	1,63	0,221
FS (%)	39,64	2,46	39,60	5,06	0,093
LVIDd (cm)	1,97	0,24	1,86	0,26	0,684
LVIDs (cm)	1,12	0,17	1,16	0,26	1,000
E (m/sn)	0,88	0,12	0,86	0,12	0,022
A (m/sn)	0,63	0,09	0,63	0,10	0,085
E/A (oran)	1,39	0,11	1,39	0,15	0,268
IVCT (msn)	64,55	8,66	50,05	5,19	0,000
IVRT (msn)	50,82	7,15	38,95	2,61	0,000
E' (m/sn)	0,07	0,01	0,08	0,01	0,291
A' (m/sn)	0,05	0,01	0,06	0,01	0,135
E'/A' (oran)	1,49	0,24	1,32	0,20	0,588
S (cm/sn)	0,04	0,01	0,05	0,01	0,886
IVS (cm)	0,55	0,09	0,58	0,12	0,080
ET (msn)	296,36	42,38	246,05	18,95	0,000
DT (msn)	110,09	4,09	107,10	3,40	0,000
MPI	0,38	0,03	0,36	0,01	0,000

Komp HT (TØ): Tedavi almayan kompanse hipotiroid EF: Ejeksiyon Fraksiyonu SV:Strok volümü; FS: Fraksiyonel kısalma LVIDd: Sol ventrikül diastol sonu çapı LVIDs: Sol ventrikül sistol sonu çapı IVS: İnterventriküler septum E: Mitral E dalgası A: Mitral A dalgası E/A: Mitral E ve A dalgası oranı IVCT: İzovolumetrik kontraksiyon zamanı IVRT: İzovolumetrik relaksasyon zamanı E': E dalgası A': A dalgası E'/A': E ve A dalgası oranı S: S dalgası ET: Ejeksiyon zamanı DT: Deselerasyon zamanı MPI: Miyokardiyal performans indeksi Ort: Ortalama SD: Standart deviasyon

Kompanse hipotiroidizm tanılı tedavi almayan hasta grubunun tanı anındaki ve 3. aydaki M- mode ekokardiyografi ve PWD EKO değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Kompanse hipotiroidizm tanılı tedavi almayan hasta grubunun tanı anındaki ve 3. aydaki PWDD EKO değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Tedavi almayan kompanse hipotiroid grubunun 0. ve 3. ay değerlerinin karşılaştırması.

	Komp HT (TedØ) 0. ay		Komp HT (TedØ) 3. ay		
	n=11		n=11		p
	Ort	SD	Ort	SD	
EF (%)	70,27	4,43	72,18	5,58	0,385
SV (ml)	8,09	1,30	8,73	0,79	0,180
FS (%)	39,64	2,46	40,27	4,24	0,672
LVIDd (cm)	1,97	0,24	2,03	0,16	0,536
LVIDs (cm)	1,12	0,17	1,12	0,16	1,000
E (m/sn)	0,88	0,12	0,91	0,14	0,529
A (m/sn)	0,63	0,09	0,67	0,16	0,486
E/A (oran)	1,39	0,11	1,39	0,20	0,968
IVCT (msn)	64,55	8,66	64,18	8,45	0,922
IVRT (msn)	50,82	7,15	50,18	5,79	0,821
E' (m/sn)	0,07	0,01	0,08	0,02	0,256
A' (m/sn)	0,05	0,01	0,05	0,01	0,225
E'/A' (oran)	1,49	0,24	1,55	0,24	0,603
S (cm/sn)	0,04	0,01	0,05	0,01	0,074
IVS (cm)	0,55	0,09	0,60	0,09	0,257
ET (msn)	296,36	42,38	300,64	34,02	0,797
DT (msn)	110,09	4,09	109,18	4,00	0,604
MPI	0,38	0,03	0,38	0,04	0,584

Komp HT (TØ): Tedavi almayan kompanse hipotiroid EF: Ejeksiyon Fraksiyonu SV:Strok volüm; FS: Fraksiyonel kısalma LVIDd: Sol ventrikül diastol sonu çapı LVIDs: Sol ventrikül sistol sonu çapı IVS: İnterventriküler septum E: Mitral E dalgası A: Mitral A dalgası E/A: Mitral E ve A dalgası oranı IVCT: İzovolümetrik kontraksiyon zamanı IVRT: İzovolümetrik relaksasyon zamanı E': E dalgası A': A dalgası E'/A': E ve A dalgası oranı S: S dalgası ET: Ejeksiyon zamanı DT: Deselerasyon zamanı MPI: Miyokardiyal performans indeks Ort: Ortalama SD: Standart deviasyon

Dekompanse hipotiroidizm tanısı ile izlenen hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, EF değeri dekompanse hipotiroid grubunda anlamlı düşük saptandı (p:0,002), FS değeri anlamlı olarak düşük saptandı (p:0,003). Dekompanse hipotiroidizm tanısı ile izlenen hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, IVCT ve IVRT anlamlı olarak uzun saptandı (sırasıyla p:0,00 / 0,00), ET değeri anlamlı olarak uzun (p:0,003), DT değeri anlamlı olarak uzun (p:0,00), MPI anlamlı derecede uzun saptandı (p:0,00) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Dekompanse hipotiroid grubunun kontrol grubu ile karşılaştırması.

	Dekomp HT 0. ay		Sağlıklı Kontrol		
	n=10		n=20		p
	Ort	SD	Ort	SD	
EF (%)	66,20	2,35	72,80	5,92	0,002
SV (ml)	7,60	1,17	8,35	1,63	0,207
FS (%)	31,10	9,22	39,60	5,06	0,003
LVIDd (cm)	1,83	0,22	1,86	0,26	0,760
LVIDs (cm)	1,25	0,15	1,16	0,26	0,320
E (m/sn)	0,78	0,13	0,86	0,12	0,110
A (m/sn)	0,63	0,08	0,63	0,10	0,955
E/A (oran)	1,23	0,10	1,39	0,15	0,005
IVCT (msn)	64,90	5,17	50,05	5,19	0,000
IVRT (msn)	52,10	5,24	38,95	2,61	0,000
E' (m/sn)	0,07	0,01	0,08	0,01	0,367
A' (m/sn)	0,05	0,01	0,06	0,01	0,108
E'/A' (oran)	1,38	0,23	1,32	0,20	0,468
S (cm/sn)	0,05	0,01	0,05	0,01	0,306
IVS (cm)	0,55	0,11	0,58	0,12	0,585
ET (msn)	283,80	44,04	246,05	18,95	0,003
DT (msn)	116,50	4,12	107,10	3,40	0,000
MPI	0,39	0,01	0,36	0,01	0,000

Dekomp HT: Dekompanse hipotiroid EF: Ejeksiyon Fraksiyonu SV:Strok volüm; FS: Fraksiyonel kısalma LVIDd: Sol ventrikül diastol sonu çapı LVIDs: Sol ventrikül sistol sonu çapı IVS: İnterventriküler septum E: Mitral E dalgası A: Mitral A dalgası E/A: Mitral E ve A dalgası oranı IVCT: İzovolümetrik kontraksiyon zamanı IVRT: İzovolümetrik relaksasyon zamanı E': E dalgası A': A dalgası E'/A': E ve A dalgası oranı S: S dalgası ET: Ejeksiyon zamanı DT: Deselerasyon zamanı MPI: Miyokardiyal performans indeks Ort: Ortalama SD: Standart deviasyon

Dekompanse hipotiroidizm tanılı hastaların tanı anındaki M- mode ekokardiyografi ve PWD EKO değerleri ve tedavi sonrası, 3. aydaki değerleri karşılaştırıldığında EF, IVS, E/A değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptandı. Dekompanse hipotiroidizm tanılı hastaların tanı anındaki ve tedavi sonrası, 3. aydaki PWDD EKO değerleri karşılaştırıldığında, E', S, DT, MPI değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptandı (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Dekompanse hipotiroid grubunun 0. ve 3. ay değerlerinin karşılaştırması.

	Dekomp HT 0. ay		Dekomp HT 3. ay		
	n=10		n=10		p
	Ort	SD	Ort	SD	
EF (%)	66,20	2,35	70,90	5,78	0,028
SV (ml)	7,60	1,17	8,50	1,78	0,198
FS (%)	31,10	9,22	37,80	5,77	0,067
LVIDd (cm)	1,83	0,22	1,83	0,29	1,000
LVIDs (cm)	1,25	0,15	1,21	0,28	0,693
E (m/sn)	0,78	0,13	0,90	0,15	0,064
A (m/sn)	0,63	0,08	0,69	0,12	0,240
E/A (oran)	1,23	0,10	1,32	0,08	0,035
IVCT (msn)	64,90	5,17	60,00	6,73	0,085
IVRT (msn)	52,10	5,24	49,40	5,15	0,260
E' (m/sn)	0,07	0,01	0,09	0,01	0,017
A' (m/sn)	0,05	0,01	0,06	0,01	0,288
E'/A' (oran)	1,38	0,23	1,55	0,26	0,135
S (cm/sn)	0,05	0,01	0,05	0,01	0,040
IVS (cm)	0,55	0,11	0,65	0,10	0,043
ET (msn)	283,80	44,04	300,20	25,07	0,320
DT (msn)	116,50	4,12	105,80	2,30	0,000
MPI	0,39	0,01	0,36	0,02	0,001

Dekomp HT: Dekompanse hipotiroid EF: Ejeksiyon Fraksiyonu SV:Strok volüm; FS: Fraksiyonel kısalma LVIDd: Sol ventrikül diastol sonu çapı LVIDs: Sol ventrikül sistol sonu çapı IVS: İnterventriküler septum E: Mitral E dalgası A: Mitral A dalgası E/A: Mitral E ve A dalgası oranı IVCT: İzovölümetrik kontraksiyon zamanı IVRT: İzovölümetrik relaksasyon zamanı E': E dalgası A': A dalgası E'/A': E ve A dalgası oranı S: S dalgası ET: Ejeksiyon zamanı DT: Deselerasyon zamanı MPI: Miyokardiyal performans indeks Ort: Ortalama SD: Standart deviasyon

Kompanse hipotiroidizm tanılı tedavi alan grup ile dekompanse hipotiroidizm tanılı hasta grubu karşılaştırıldığında, iki grubun bulguları benzerdi, anlamlı farklılık saptanmadı. Kompanse hipotiroidizm tanılı tedavi alan grup ile dekompanse hipotiroidizm tanılı hasta grubu karşılaştırıldığında IVRT değeri anlamlı olarak farklı bulundu (p:0,02) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Tedavi alan kompanse hipotiroid ve dekompanse hipotiroid grubunun karşılaştırması.

	Komp HT (Ted+) 0. ay		Dekomp HT 0. ay		
	n=10		n=10		p
	Ort	SD	Ort	SD	
EF (%)	67,60	5,48	66,20	2,35	0,467
SV (mL)	7,60	1,35	7,60	1,17	1,000
FS (%)	36,50	3,41	31,10	9,22	0,099
LVIDd (cm)	1,82	0,22	1,83	0,22	0,920
LVIDs (cm)	1,16	0,11	1,25	0,15	0,142
E (m/sn)	0,75	0,09	0,78	0,13	0,609
A (m/sn)	0,57	0,07	0,63	0,08	0,079
E/A (oran)	1,32	0,17	1,23	0,10	0,148
IVCT (msn)	59,70	7,21	64,90	5,17	0,080
IVRT (msn)	47,10	3,70	52,10	5,24	0,024
E' (m/sn)	0,07	0,01	0,07	0,01	0,861
A' (m/sn)	0,05	0,01	0,05	0,01	1,000
E'/A' (oran)	1,36	0,19	1,38	0,23	0,852
S (m/sn)	0,05	0,01	0,05	0,01	0,458
IVS	0,50	0,07	0,55	0,11	0,229
ET (msn)	279,15	24,90	283,80	44,04	0,775
DT (msn)	113,40	4,09	116,50	4,12	0,108
MPI	0,38	0,02	0,39	0,01	0,210

Komp HT (T+): Tedavi alan kompanse hipotiroid Dekomp HT Dekompanse hipotiroid EF: Ejeksiyon Fraksiyonu SV:Strok volüm; FS: Fraksiyonel kısalma LVIDd: Sol ventrikül diastol sonu çapı LVIDs: Sol ventrikül sistol sonu çapı IVS: İnterventriküler septum E: Mitral E dalgası A: Mitral A dalgası E/A: Mitral E ve A dalgası oranı IVCT: İzovölümetrik kontraksiyon zamanı IVRT: İzovölümetrik relaksasyon zamanı E': E dalgası A': A dalgası E'/A': E ve A dalgası oranı S: S dalgası ET: Ejeksiyon zamanı DT: Deselerasyon zamanı MPI: Miyokardiyal performans indeks Ort: Ortalama SD: Standart deviasyon

3. ay kontrol EKO değerlerinde, kompanse hipotiroidizm tanılı tedavi alan grup ile dekompanse hipotiroidizm tanılı grubun bulguları benzerdi, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Üçüncü ay kontrol PWDD EKO değerlerinde, kompanse hipotiroidizm tanılı tedavi alan grup ile dekompanse hipotiroidizm tanılı grubun DT değeri istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0,018) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Tedavi alan kompanse hipotiroid ve dekompanse hipotiroid grubunun 3. ay değerlerinin karşılaştırması.

	Komp HT (Ted+) 3. ay		Dekomp HT 3. ay		
	n=10		n=10		p
	Ort	SD	Ort	SD	
EF (%)	70,20	3,29	70,90	5,78	0,743
SV (mL)	8,50	1,08	8,50	1,78	1,000
FS (%)	36,50	2,64	37,80	5,77	0,525
LVIDd (cm)	1,94	0,22	1,83	0,29	0,354
LVIDs (cm)	1,24	0,17	1,21	0,28	0,774
E (m/sn)	0,89	0,16	0,90	0,15	0,826
A (m/sn)	0,63	0,12	0,69	0,12	0,315
E/A (oran)	1,43	0,20	1,32	0,08	0,138
IVCT (msn)	58,30	7,44	60,00	6,73	0,599
IVRT (msn)	44,70	6,15	49,40	5,15	0,080
E' (m/sn)	0,09	0,01	0,09	0,01	1,000
A' (m/sn)	0,06	0,01	0,06	0,01	0,398
E'/A' (oran)	1,46	0,14	1,55	0,26	0,317
S (m/sn)	0,06	0,01	0,05	0,01	0,538
IVS	0,63	0,14	0,65	0,10	0,717
ET (msn)	281,50	29,34	300,20	25,07	0,143
DT (msn)	109,70	4,14	105,80	2,30	0,018
MPI	0,36	0,03	0,36	0,02	0,937

Komp HT (T+): Tedavi alan kompanse hipotiroid Dekomp HT: Dekompanse hipotiroid EF: Ejeksiyon Fraksiyonu SV:Strok volüm; FS: Fraksiyonel kısalma LVIDd: Sol ventrikül diastol sonu çapı LVIDs: Sol ventrikül sistol sonu çapı IVS: İnterventriküler septum E: Mitral E dalgası A: Mitral A dalgası E/A: Mitral E ve A dalgası oranı IVCT: İzovolümetrik kontraksiyon zamanı IVRT: İzovolümetrik relaksasyon zamanı E': E dalgası A': A dalgası E'/A': E ve A dalgası oranı S: S dalgası ET: Ejeksiyon zamanı DT: Deselerasyon zamanı MPI: Miyokardiyal performans indeks Ort: Ortalama SD: Standart deviasyon

Kompanse hipotiroidizm tanılı tedavi almayan grup ile dekompanse hipotiroidizm tanılı hasta grubu karşılaştırıldığında EF, FS, E/A değerinde anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla p:0,002, p:0,008, p:0,002). Kompanse hipotiroidizm tanılı tedavi almayan grup ile dekompanse hipotiroidizm tanılı hasta grubu karşılaştırıldığında DT değerinde anlamlı farklılık saptandı (p:0,002) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Tedavi almayan kompanse hipotiroid ve dekompanse hipotiroid grubunun karşılaştırması.

	Komp HT (TedØ) 0. ay		Dekomp HT 0. ay		
	n=11		n=10		p
	Ort	SD	Ort	SD	
EF (%)	70,27	4,43	66,20	2,35	0,018
SV (ml)	8,09	1,30	7,60	1,17	0,377
FS (%)	39,64	2,46	31,10	9,22	0,008
LVIDd (cm)	1,97	0,24	1,83	0,22	0,175
LVIDs (cm)	1,12	0,17	1,25	0,15	0,079
E (m/sn)	0,88	0,12	0,78	0,13	0,100
A (m/sn)	0,63	0,09	0,63	0,08	0,980
E/A (oran)	1,39	0,11	1,23	0,10	0,002
IVCT (msn)	64,55	8,66	64,90	5,17	0,912
IVRT (msn)	50,82	7,15	52,10	5,24	0,648
E' (m/sn)	0,07	0,01	0,07	0,01	0,705
A' (m/sn)	0,05	0,01	0,05	0,01	0,055
E'/A' (oran)	1,49	0,24	1,38	0,23	0,284
S (cm/sn)	0,04	0,01	0,05	0,01	0,140
IVS (cm)	0,55	0,09	0,55	0,11	0,919
ET (msn)	296,36	42,38	283,80	44,04	0,513
DT (msn)	110,09	4,09	116,50	4,12	0,002
MPI	0,38	0,03	0,39	0,01	0,308

Komp HT (TØ): Tedavi almayan kompanse hipotiroid Dekomp HT: Dekompanse hipotiroid EF: Ejeksiyon Fraksiyonu SV:Strok volüm; FS: Fraksiyonel kısalma LVIDd: Sol ventrikül diastol sonu çapı LVIDs: Sol ventrikül sistol sonu çapı IVS: İnterventriküler septum E: Mitral E dalgası A: Mitral A dalgası E/A: Mitral E ve A dalgası oranı IVCT: İzovolümetrik kontraksiyon zamanı IVRT: İzovolümetrik relaksasyon zamanı E': E dalgası A': A dalgası E'/A': E ve A dalgası oranı S: S dalgası ET: Ejeksiyon zamanı DT: Deselerasyon zamanı MPI: Miyokardiyal performans indeks Ort: Ortalama SD: Standart deviasyon

3. ay kontrol EKO değerlerinde, kompanse hipotiroidizm tanılı tedavi almayan grup ile dekompanse hipotiroidizm tanılı grubun bulguları benzerdi, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Üçüncü ay kontrol PWDD EKO değerlerinde, kompanse hipotiroidizm tanılı tedavi almayan grup ile dekompanse hipotiroidizm tanılı grubun DT değeri istatistiksel olarak farklı bulundu (p:0,03) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Tedavi almayan kompanse hipotiroid ve dekompanse hipotiroid grubunun 3. ay değerlerinin karşılaştırması.

	Komp HT (TedØ) 3. ay		Dekomp HT 3. ay		
	n=10		n=10		p
	Ort	SD	Ort	SD	
EF (%)	72,18	5,58	70,90	5,78	0,611
SV (ml)	8,73	0,79	8,50	1,78	0,705
FS (%)	40,27	4,24	37,80	5,77	0,274
LVIDd (cm)	2,03	0,16	1,83	0,29	0,067
1LVIDs (cm)	1,12	0,16	1,21	0,28	0,358
E (m/sn)	0,91	0,14	0,90	0,15	0,878
A (m/sn)	0,67	0,16	0,69	0,12	0,764
E/A (oran)	1,39	0,20	1,32	0,08	0,294
IVCT (msn)	64,18	8,45	60,00	6,73	0,228
IVRT (msn)	50,18	5,79	49,40	5,15	0,748
E' (m/sn)	0,08	0,02	0,09	0,01	0,134
A' (m/sn)	0,05	0,01	0,06	0,01	0,106
E'/A' (oran)	1,55	0,24	1,55	0,26	0,980
S (cm/sn)	0,05	0,01	0,05	0,01	0,080
IVS (cm)	0,60	0,09	0,65	0,10	0,234
ET (msn)	300,64	34,02	300,20	25,07	0,974
DT (msn)	109,18	4,00	105,80	2,30	0,030
MPI	0,38	0,04	0,36	0,02	0,283

Komp HT (TØ): Tedavi almayan kompanse hipotiroid Dekomp HT Dekompanse hipotiroid EF: Ejeksiyon Fraksiyonu SV:Strok volüm; FS: Fraksiyonel kısalma LVIDd: Sol ventrikül diastol sonu çapı LVIDd: Sol ventrikül sistol sonu çapı IVS: İnterventriküler septum E: Mitral E dalgası A: Mitral A dalgası E/A: Mitral E ve A dalgası oranı IVCT: İzovolümetrik kontraksiyon zamanı IVRT: İzovolümetrik relaksasyon zamanı E': E dalgası A': A dalgası E'/A': E ve A dalgası oranı S: S dalgası ET: Ejeksiyon zamanı DT: Deselerasyon zamanı MPI: Miyokardiyal performans indeks Ort: Ortalama SD: Standart deviasyon

Kompense hipotiroid tedavi almayan grup ile tedavi alan grup karşılaştırıldığında FS, E değeri istatistiksel olarak farklı bulundu (sırasıyla p değeri: 0,02, p değeri: 0,01).

Kompanse hipotiroid tedavi almayan grup ile tedavi alan grup PWDD değerleri karşılaştırıldığında S değeri istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu (p değeri: 0,03).

Tablo 4.13. Tedavi almayan kompanse hipotiroid ve tedavi alan kompanse hipotiroid grubunun karşılaştırması.

	Komp HT (TedØ) 0		Komp HT (Ted+) 0		
	n=11		n=10		p
	Ort	SD	Ort	SD	
EF (%)	70,27	4,43	67,60	5,48	0,232
SV (ml)	8,09	1,30	7,60	1,35	0,407
FS (%)	39,64	2,46	36,50	3,41	0,025
LVIDd (cm)	1,97	0,24	1,82	0,22	0,147
1LVIDs (cm)	1,12	0,17	1,16	0,11	0,518
E (m/sn)	0,88	0,12	0,75	0,09	0,018
A (m/sn)	0,63	0,09	0,57	0,07	0,104
E/A (oran)	1,39	0,11	1,32	0,17	0,244
IVCT (ms)	64,55	8,66	59,70	7,21	0,182
IVRT (ms)	50,82	7,15	47,10	3,70	0,157
E' (m/sn)	0,07	0,01	0,07	0,01	0,846
A' (m/sn)	0,05	0,01	0,05	0,01	0,111
E'/A' (oran)	1,49	0,24	1,36	0,19	0,185
S (m/sn)	0,04	0,01	0,05	0,01	0,030
IVS (cm)	0,55	0,09	0,50	0,07	0,144
ET (ms)	296,36	42,38	279,15	24,90	0,277
DT (ms)	110,09	4,09	113,40	4,09	0,079
MPI	0,38	0,03	0,38	0,02	0,886

Kompanse hipotiroid tedavi almayan grup ile tedavi alan grup 3. ay değerleri karşılaştırıldığında FS değeri istatistiksel olarak farklı bulundu (p değeri:0,02). Kompanse hipotiroid tedavi almayan grup ile tedavi alan grup 3. ay PWDD değerleri karşılaştırıldığında IVRT, A' ve S değeri istatistiksel olarak farklı bulundu (sırasıyla p değeri:0,04, p değeri:0,02, p değeri:0,03).

Tablo 4.14. Tedavi almayan kompanse hipotiroid ve tedavi alan kompanse hipotiroid grubunun 3. ay değerlerinin karşılaştırması.

	Komp HT (TedØ) 3		Komp HT (Ted+) 3		
	n=11		n=10		p
	Ort	SD	Ort	SD	
EF (%)	72,18	5,58	70,20	3,29	0,341
SV (ml)	8,73	0,79	8,50	1,08	0,585
FS (%)	40,27	4,24	36,50	2,64	0,026
LVIDd (cm)	2,03	0,16	1,94	0,22	0,299
lLVIDs (cm)	1,12	0,16	1,24	0,17	0,108
E (m/sn)	0,91	0,14	0,89	0,16	0,708
A (m/sn)	0,67	0,16	0,63	0,12	0,545
E/A (oran)	1,39	0,20	1,43	0,20	0,692
IVCT (ms)	64,18	8,45	58,30	7,44	0,108
IVRT (ms)	50,18	5,79	44,70	6,15	0,049
E' (m/sn)	0,08	0,02	0,09	0,01	0,105
A' (m/sn)	0,05	0,01	0,06	0,01	0,024
E'/A' (oran)	1,55	0,24	1,46	0,14	0,309
S (m/sn)	0,05	0,01	0,06	0,01	0,031
IVS (cm)	0,60	0,09	0,63	0,14	0,565
ET (ms)	300,64	34,02	281,50	29,34	0,186
DT (ms)	109,18	4,00	109,70	4,14	0,774
MPI	0,38	0,04	0,36	0,03	0,359

5. TARTIŞMA

Kalp, tiroid hormonlarının hedef organlarından biridir. Tiroid hormon bozuklukları, sarkoplazmik retikulum, kontraktıl proteinler ve miyosit hücre membranı üzerinde olumsuz etkiler oluşturarak kardiyovasküler sistem disfonksiyonuna yol açar (5).

Kardiyak fonksiyonların non-invaziv ve tekrarlanabilir şekilde değerlendirilmesinde en önemli laboratuvar yöntemi ekokardiyografidir. Bu yöntemle kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonları konusunda bilgi edinmek mümkündür. İki boyutlu “2-D” ve “M-Mode” EKO yöntemleri kalbin sistolik fonksiyonları hakkında bilgi verir. Bu ölçütler, özellikle sol ventrikül olmak üzere, ventriküllerin sistolik ve diyastolik fiziksel boyutları ve bu değerlerin oranlarıyla elde edilen ejeksiyon fraksiyonu “EF” ve kısalma fraksiyonu “FS”dur.

Doppler ekokardiyografi tekniği ise hareketli cisimlerin hareket hız ve yönünün hesaplanmasına dayalıdır. Geleneksel EKO yöntemi hareket eden eritrositlerin hız ve hareket şekilleri ile ilintili olarak hemodinaminin yorumlanması temelinde çalışır. Örneğin mitral kapaktan bir kardiyak siklus sırasında geçen eritrositlerin hareketlerinin değerlendirilmesi, özellikle diyastolde ölçülen “E” ve “A” eritrosit hızlarının ölçümü yoluyla, sol ventrikülün diyastolik fonksiyonları hakkında bilgi verir.

Son geliştirilen PWDD EKO tekniğinde ise, üç boyutta hareket eden miyokard dokusunun hareket hızına görece miyokard doku kompliyansı değerlendirilmektedir. Mitral kapak lateral anulus ve mitral kapak interventriküler septumdan alınan “E” ve “A” temel ölçütlerdir. Eş zamanlı ölçülen kardiyak zaman intervalleri olan sistolik ve diyastolik zamanların oranlanması yoluyla hesaplanan “MPI”, her iki kardiyak siklusun da değerlendirildiği ortak bir ölçüt olması bakımından önem taşımaktadır.

Kompanse hipotiroidizmin kardiyovasküler sistem üzerinde etkileri bilinmesine rağmen (41,62), kompanse hipotiroid hastalarda tiroid hormon replasman tedavisi konusunda uzlaşa bulunmamaktadır.

Aghini-Lombardini ve arkadaşlarının (109), kompanse hipotiroidizm tanılı 24 erişkini içeren çalışmalarında, kompanse hipotiroidizmin miyokardiyal disfonksiyona neden olduğu belirtilmiştir. Çalışmada kompanse hipotiroid hastalarda İVCT, PEP (pre-ejeksiyon periyot), PEP/ET oranında artış ile karakterize sistolik fonksiyon bozukluğu ve İVRT'de artış, E ve E/A oranında azalma ile tanımlanan diyastolik fonksiyon bozukluğu

saptanmıştır. CVI (siklik varyasyon indeksi) miyokard kontraktilitesini göstermede yeni ve güçlü bir parametredir. Kompanse hipotiroid hastalarda bu değer azalmaktadır.

Öner ve arkadaşlarının (110) 2011 yılında yaptığı çalışmada, kompanse hipotiroid 27 hasta, 22 sağlıklı erişkin ile karşılaştırıldığında, olgularda yüksek A hızı ve E/E' oranı, düşük E/A oranı ve E' hızı ile karakterize ağır derecede diyastolik fonksiyon bozukluğu saptanmıştır. Bu hastalarda düşük IVK (izovolümetrik kontraksiyon sırasında zirve miyokard hızı), IVA (izovolümetrik miyokard hızlanması) ve artmış IVCT sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunu göstermektedir. Sağ ventriküle ait sistolik fonksiyonlar kontrol grup ile benzer bulunurken, düşük E/A oranı ve E' hızı ile artmış IVRT diyastolik disfonksiyona işaret etmektedir.

Akçakoyun ve arkadaşları (111), Hashimoto tiroiditi tanılı 23 kompanse hipotiroid hasta ile 25 kontrolü karşılaştırdıklarında, istirahatte gruplar arasında anlamlı fark olmamasına rağmen, egzersizde kompanse hipotiroid hastalarda S' hızı, longitudinal sistolik fonksiyon ters indeks, E' ve longitudinal diyastolik ters indeks düşük saptanmıştır.

Bazı çalışmalarda hastaların kardiyak fonksiyonlarında tiroid replasman tedavisi sonraki değişim değerlendirilmiştir. Monzani ve arkadaşları (69), 1 yıl izledikleri 20 kompanse hipotiroid hastayı randomize olarak iki gruba ayırmış ve bir gruba levotiroksin tedavisi verirken, diğer grup plasebo almıştır. Çalışmada kompanse hipotiroid hastalarda sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu olduğu, levotiroksin tedavisi ile klinik hipotiroidi gelişiminin engellendiği ve miyokardiyal disfonksiyonun düzeldiğini gösterilmiştir. Mariotti ve arkadaşlarının (83), 18 Hashimoto tiroiditi tanılı kompanse hipotiroid hasta, 8 Hashimoto tiroiditi tanılı ötiroid hasta ve 13 kontrolü karşılaştırdıkları çalışmalarında, hastalarda E hızı, E/A oranında azalma, IVRT'da artış ve PWDD EKO'da S', E' hızı ve E'/A' oranında azalma saptanmıştır. Tedavi sonrası bu ölçütlerde düzelme olduğu görülmüştür.

Erkan ve arkadaşlarının (112) yaptığı çalışmada kompanse hipotiroid olguların MPI değerlerinde artış saptanmıştır. MPI kardiyak kontraktiliteyi gösteren, hem sistolik, hem de diyastolik fonksiyon ile ilişkili önemli bir parametredir. Bu çalışmada levotiroksin tedavisi sonrası MPI'de anlamlı bir düzelme saptanmamış, ancak tedavinin sol ventrikül posterior duvar kalınlığında düzelme sağladığı gösterilmiştir. Bu değişikliğin L-T4 tedavisinin kalp kası üzerindeki remodeling etkisine bağlı olduğu düşünülmüştür.

Çocukluk yaş grubunda kompanse hipotiroid hasta grubunun kardiyak fonksiyonları ile ilgili çalışmalar oldukça nadirdir. Toscano ve arkadaşlarının (86) Down Sendromlu (DS) 16 kompanse hipotiroid olgu ile DS 25 ötiroid çocuğu karşılaştırdıkları çalışmalarında, anlamlı farklılık saptanmamıştır. Mao ve arkadaşları (84), 35 sağlıklı kontrol ile karşılaştırdıkları doğumsal hipotiroid 50 yenidoğanda, sağ ve sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyonlarında bozulma gözlemlemişlerdir. Hastaların EF, FS, E ve E/A ve doku doppler ile E' ve E'/A' değerlerinde azalma saptanmıştır. Bu değerlerin 1 aylık levotiroksin tedavisi sonrası düzeldiği gösterilmiştir.

Çalışmamızda tanı anında yaş uyumlu 20 bebeği içeren sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılan kompanse hipotiroidizm tanılı ve L-T4 tedavisi verilmeden izlenen 11 olguda; istatistiksel olarak anlamlı ölçülerde, sistolik fonksiyonlardan EF ($p=0,028$) ve diyastolik fonksiyonlardan E hızı düşük ($p=0,022$), kardiyak siklus göstergelerinden IVCT ve IVRT zamanları uzun ($p=0,000$) ve MPI yüksek ($p=0,000$) bulundu (Tablo 4.5). Aynı grubun bazal verileri, tedavisiz izlendikleri 3 ayın sonunda alınan kardiyak değerlerle karşılaştırıldığında ölçütlerin hiçbirinde anlamlı ölçüde değişiklik olmadığı gözlenmedi (Tablo 4.6). Tanı anındaki bazal fonksiyonların korunduğunu düşündüren bu durum, fonksiyonlarda olumlu yönde bir değişiklik gelişmediği şeklinde yorumlanabilir. Kontrol grubu olarak kullanılan sağlıklı bebeklerin 3.ay kardiyak verileri olmadığı için, bu iki grubu karşılaştırma olanağı bulunamamıştır.

Çalışmamızda kompanse hipotiroidizm saptanan ve fizyolojik dozda L-T4 tedavisi başlanan 10 olguluk grup, yaş uyumlu 20 sağlıklı bebekle tanı anında karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı ölçülerde sistolik fonksiyon göstergelerinden EF'nin ($p=0,028$) ve diyastolik fonksiyon göstergelerinden E hızının düşük ($p=0,022$), kardiyak siklus göstergelerinden IVCT ve IVRT sürelerinin uzun ($p=0,000$) ve MPI'nin yüksek olduğu ($p=0,000$) görüldü (Tablo 4.3). Tanı anındaki bazal ve 3 aylık tedavi sonrası kardiyak fonksiyonlar karşılaştırıldığında, E ve E' hızları dışında diğer kardiyak fonksiyonlarda anlamlı ölçüde değişiklik gözlenmedi (Tablo 4.4). E ve E' hızlarında gözlenen anlamlı artışın diyastolik fonksiyonlarda L-T4 tedavisine bağlı iyileşmeye işaret ettiği düşünülmektedir. Kontrol grubu olarak kullanılan sağlıklı bebeklerin 3. ay kardiyak verileri olmadığı için, yine bu iki grubu karşılaştırma olanağı bulunamamıştır.

L-T4 tedavisi başlanan ve tedavi başlanmadan izlenen kompanse hipotiroid gruplar başlangıç verilerine göre karşılaştırıldıklarında, tedavi kararı verilen grupta FS ve E değerlerinin daha düşük ($p=0.025$ ve $p=0.018$) olduğu gözlemlendi. Bu durum, tedavi kararı

verilmiş bu olgularda seçimin yerinde olduğunu düşündürmektedir. Tedavi başlanan ve L-T4 başlanmadan izlenen kompanse hipotiroid grupların 3. ay kontrolleri karşılaştırıldığında ise, tedavi almayan grupta FS değeri hala anlamlı ölçüde düşük bulunurken ($p=0.026$), başlangıçta fark görülmeyen IVRT süresinin tedavi almayan grupta, tedavi almakta olan gruba göre daha uzun olduğu ($p=0.049$) dikkati çekmiştir (Tablo 4.13, Tablo 4.14). Tedavi almakta olan kompanse hipotiroid olguların sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının, tedavi almayan gruba göre daha iyi olması, L-T4 tedavisinin yararı olarak yorumlanabilir.

Dekompanse hipotiroidizm saptanan ve L-T4 replasman tedavileri başlanan 10 olguda tedavi öncesi değerlendirilen kardiyak fonksiyonların, yaş uyumlu 20 sağlıklı bebek ile karşılaştırıldığında, anlamlı ölçüde farklı olduğu gözlemlendi; sistolik fonksiyon göstergesi EF ($p=0,002$) ve FS ($p=0,003$) değerleri düşük, diyastolik fonksiyon göstergesi E/A oranı ($p=0,005$) düşük, kardiyak siklus göstergelerinden IVCT ve IVRT süreleri uzun ($p=0,000$), MPI oranı yüksek ($p=0,000$) bulundu (Tablo 4.7). Bu olgular tedavilerinin 3. ayında yeniden değerlendirildiklerinde EF, E/A ve MPI ölçütlerinde gözlenen anlamlı ölçüde değişiklik, sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda iyileşme göstergesi olarak kabul edildi (Tablo 4.8). Bu sonuçlar yine fizyolojik dozlarda L-4 tedavisinin kardiyak fonksiyonlar üzerinde olumlu etki oluşturduğunu düşündürmektedir.

L-T4 tedavisi başlanan ve tedavi başlanmadan izlenen kompanse hipotiroid grupların 3. ay kardiyak verileri, tedavinin 3. ayındaki dekompanse hipotiroid olguların verileriyle karşılaştırıldığında DT zamanlarının daha iyi olması ($p=0.030$) dışında anlamlı farklılık gözlenmedi (Tablo 4.10 ve Tablo 4.12). Çalışmanın 3. ayında ötiroidik olan bu üç grubun benzer bulunması tedavi yararlılığının yanı sıra, L-T4 replasmanının olumsuz bir etki oluşturmadığının da göstergesi olarak kabul edildi.

Gruplardaki olgu sayısının azlığı ve 3. ay sağlıklı kontrol grubu verilerinin bulunmaması çalışmamızın zayıf yönleridir.

Sonuç olarak; tedavisiz izlenen kompanse hipotiroid olguların başlangıçta sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde farklı bulunan kardiyak parametrelerinde 3 aylık izlem sonrası olumlu değişiklik olmaması, tedavi verilen kompanse hipotiroid olguların tedavinin 3. ayında diyastolik fonksiyonlarda iyileşme gözlenmesi, tedavi alan kompanse hipotiroid olguların sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının almayan gruba göre daha iyi bulunması, diğer iki gruba göre hipotiroidizmin daha ağır olduğu dekompanse hipotiroid olgularda başlangıçta saptanan sistolik ve diyastolik disfonksiyon olarak

yorumlanabilecek değişikliklerin 3 aylık L-T4 tedavisi ile düzelmesi, hipotiroidizmin yelpazesinin değişik noktalarında bulunan olgularda şiddeti değişken kardiyak etkilenmenin varlığına işaret etmekte ve L-T4 tedavisinin kardiyak parametreler üzerindeki iyileştirici etkisine dikkat çekmektedir. Çalışmanın daha geniş bir seride gerçekleştirilmesinin, yorumların değerini arttıracığı açıktır.

6. SONUÇLAR

- Kompanse hipotiroid tedavi alan grubun ortalama sT4'ü 1,1 ng/dl, TSH'sı 14,5 ng/ml, kompanse hipotiroid tedavi almayan grubun ortalama sT4'ü 1,3 ng/dl, TSH'sı 8,24 ng/ml, dekompanse hipotiroid grubunun ortalama sT4'ü 0,57 ng/dl, TSH'sı 41,79 ng/ml saptandı.
- Kompanse hipotiroid tedavi alan grubun %60'ında sarılık, %10'unda beslenme güçlüğü, %20'sinde annede guatr saptandı. Kompanse hipotiroid tedavi almayan grubun %54,5'ünde sarılık saptandı. Dekompanse hipotiroid grubunun %60'ında sarılık, %30'unda beslenme güçlüğü, %10'unda kaba ses ile ağlama, %10'unda annede guatr saptandı.
- Dekompanse hipotiroid grubunda PWD eko ile hastaların EF ve FS değeri kontrol grubuna göre düşük saptandı. Kompanse hipotiroid tanılı tedavi alan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında EF ve E değerlerinde anlamlı farklılık saptandı. Kompanse hipotiroid tedavi almayan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında EF ve E değerinde anlamlı farklılık saptandı.
- 3 ay PWD EKO kontrollerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı.
- Kompanse hipotiroid tedavi alan grubun PWD EKO ile 0. ve 3. ay değerleri arasında IVS, E değerleri anlamlı olarak farklı bulundu. Kompanse hipotiroid tedavi almayan grupta 0. ve 3. ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Dekompanse hipotiroid grubunda 0. ve 3. ay değerleri arasında EF, IVS, E/A anlamlı farklı saptandı.
- PWDD EKO ile kompanse hipotiroid tedavi alan grup kontrol grubu karşılaştırıldığında IVCT, İVRT, ET, DT ve MPI değeri anlamlı olarak uzun saptandı. Kompanse hipotiroid tedavi almayan grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında IVCT, İVRT, ET, DT ve MPI değeri anlamlı olarak uzun saptandı. Dekompanse hipotiroid grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında IVCT, İVRT, ET, DT, MPI değeri anlamlı olarak uzun saptandı.
- 3. ayda PWDD EKO ile kompanse hipotiroid tedavi alan ve dekompanse hipotiroidi grubu arasında DT değeri, kompanse hipotiroid tedavi almayan ve dekompanse hipotiroid grubu arasında DT değerinde anlamlı farklılık saptandı.

- Kompanse hipotiroid tedavi alan grubun PWDD EKO ile 0. ve 3. ay değerleri arasında E' ve DT değerlerinde anlamlı farklılık saptandı. Kompanse hipotiroid tedavi almayan grubun 0. ve 3. ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Dekompanse hipotiroid grubunda 0. ve 3. ay değerleri arasında E', S, DT ve MPI değerlerinde anlamlı farklılık saptandı.
- Kompanse hipotiroid tedavi alan grubun kontrol grubuna göre kardiyak fonksiyonlarında bozulma olduğu saptandı. Bu değerlerin bazılarında LT4 tedavisi sonrası düzelme izlense de, kardiyak fonksiyonlarda anlamlı bir değişiklik saptanamamıştır.
- Dekompanse hipotiroidizm tanılı hasta grubunda kardiyak fonksiyonlarda bozulma izlenmiştir. Bu değişiklikler LT4 tedavisi sonrasında düzelme izlenmiştir.

7. ÖZET

KOMPANSE HİPOTİROİDİZM TANILI SÜT ÇOCUKLARINDA LEVOTİROKSİN TEDAVİSİNİN KARDİYAK FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ

Tiroid hastalıklarının kardiyovasküler sistem üzerine etkileri, uzun zamandan beri bilinmektedir. Tiroid hormonlarının pozitif kronotropik etkileri vardır. Kalbin ardyükü de, önyükte olduğu gibi, diyastol sonu hacmin belirlenmesinde ve miyokard performansı üzerinde oldukça etkilidir. Ardyük, atım hacminin önemli belirleyicisidir. Ardyük, normal organizmada arteriyel basınç ile düzenlenir. Ventrikül boyut ve geometrisindeki değişiklikler ardyükü etkileyebilir. Tiroid hormonları, doğrudan arteriyel düz kas gevşemesine yol açarak akut ve kronik olarak sistemik vasküler direnci azaltırlar. Kompanse hipotiroidizm miyokard kasında bozulma diyastolik disfonksiyon videodansitometrik analizde miyokardiyal yapıda anormallik, egzersizde maksimum aortik akım hızı azalır, kardiyak indeks azalır, vital kapasite azalır, oksijen uptake'ı azalır. Bu hastalarda erişkin yaş grubunda yapılan, hastalara levotiroksin verilerek tedavi öncesi ve sonrası kardiyak fonksiyonların karşılaştırıldığı çalışmalarda kardiyak fonksiyonlarda belirgin iyileşme saptanmıştır. Ancak bu konuda çocukluk yaş grubunda yeterli çalışma bulunmamaktadır. Biz de bu hasta grubunda kardiyak fonksiyonları değerlendirmek ve bu hastalarda levotiroksin tedavisinin kardiyak fonksiyonlar üzerine etkisini göstermeyi amaçlayarak bu çalışmayı yaptık.

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrin Polikliniği'ne TSH yüksekliği ile başvuran 31 hasta, sağlıklı yaş ve beden kitle indeksi hasta grubu ile uyumlu 20 bebek kontrol grubu olarak alındı. Kompanse hipotiroidizm tanılı ve tedavi alan, kompanse hipotiroidizm tanılı tedavi almayan, dekompanse hipotiroidizm tanılı ve kontrol grubu olarak 4 grup belirlendi. Bu grupların PWD ile sistolik fonksiyonlar açısından EF, FS; IVS, LVIDd, LVIDs değerleri ve diyastolik fonksiyonlar açısından E, A, E/A değerleri karşılaştırıldı. PWDD ile E', A', E'/A' değerleri ve kardiyak zaman intervalleri olarak IVCT, IVRT, DT, ET ve MPI değerleri karşılaştırıldı.

Sonuç olarak tedavisiz izlenen kompanse hipotiroid olguların başlangıçta sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde farklı bulunan kardiyak parametrelerinde 3 aylık izlem sonrası olumlu değişiklik olmaması, tedavi verilen kompanse hipotiroid olguların

tedavinin 3. ayında diyastolik fonksiyonlarda iyileşme gözlenmesi, tedavi alan kompanse hipotiroid olguların sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının almayan gruba göre daha iyi bulunması, diğer iki gruba göre hipotiroidizmin daha ağır olduğu dekompanse hipotiroid olgularda başlangıçta saptanan sistolik ve diyastolik disfonksiyon olarak yorumlanabilecek değişikliklerin 3 aylık L-T4 tedavisi ile düzelmesi, hipotiroidizmin yelpazesinin değişik noktalarında bulunan olgularda şiddeti değişken kardiyak etkilenmenin varlığına işaret etmekte ve L-T4 tedavisinin kardiyak parametreler üzerindeki iyileştirici etkisine dikkat çekmektedir. Bu konuda daha çok prospektif, randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Kompanse hipotiroidizm, dekompanse hipotiroidizm, kardiyak fonksiyon, doku doppler ekokardiyografi.

8. ABSTRACT

EFFECTS OF LEVOTHYROXINE THERAPY ON CARDIAC FUNCTIONS IN PATIENTS WITH COMPENSATED HYPOTHYROIDISM

It has been long known that thyroid diseases have effects on cardiovascular system. Thyroid hormones have positive chronotropic effects. As in preload, the afterload is also effective in the determination of end-diastolic volume and myocardial performance. The afterload is the major determinant of the stroke volume. It is regulated by arterial pressure in normal organism. The changes in ventricular size and geometry can also affect afterload. Thyroid hormones reduce systemic vascular resistance in acute and chronic manner by directly causing relaxation of arterial smooth muscles. The compensated hypothyroidism can cause disruption in myocardium, diastolic dysfunction, abnormal myocardial conformation in the video densitometry analysis, and reduced maximal aortic flow rate, cardiac index, vital capacity and oxygen uptake during exercise. A marked improvement in cardiac functions was detected in this group of patients in the studies comparing cardiac functions before and after treatment with levothyroxine in adult patients. However, there is limited number of studies on this topic in pediatric population. Thus, we conducted this study to assess cardiac functions in this group of patients and to demonstrate effects of levothyroxine treatment on cardiac functions in these patients.

The study included 31 patients presented to Pediatric Endocrinology Department of Akdeniz University, Medicine School with elevated TSH levels and 20 healthy infant with similar age and BMI as control group. The patients assigned into four groups as follows: the patients diagnosed as compensated hypothyroidism receiving therapy; the patients diagnosed as compensated hypothyroidism receiving no therapy; the patients diagnosed as decompensated hypothyroidism; and controls. Among these groups, EF, FS, IVS, LVIDd and LIVDs values were compared by using PWD regarding systolic functions, while E, A, E/A values were compared by using PWDD regarding diastolic functions. In addition, E', A', E'/A' values and cardiac intervals including IVCT, IVRT, DT, ET and MPI values were compared by using PWDD.

In conclusion, the lack of improvement after 3-months follow-up in the cardiac parameters which were initially found to be significantly different in the patients diagnosed as compensated hypothyroidism receiving no therapy when compared to healthy controls, the observation of improvement in diastolic functions after 3-months of therapy in patients with compensated hypothyroidism receiving therapy, the finding that systolic and diastolic functions were found to be better in patients with compensated hypothyroidism receiving therapy when compared to those not receiving therapy, the recovery of initial changes after 3-months levothyroxine therapy which could be interpreted as systolic and diastolic dysfunction in decompensated hypothyroidism group with more severe hypothyroidism compared to other patient groups indicate the presence of cardiac involvement with varying severity in cases at the various points of hypothyroidism spectrum and healing effects of LT4 therapy on cardiac parameters. There is a need for prospective, randomized, controlled studies in this field.

Key words: Compensated hypothyroidism, decompensated hypothyroidism, cardiac function, tissue doppler echocardiography

9. KAYNAKLAR

1. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları. Güneş Kitapevi Ltd, Ankara 2003; 2167-9.
2. Guyton AC, Hall JE. Tıbbi Fizyoloji. Nobel Tıp Kitapevleri Ltd, İstanbul 2001; 1291-301.
3. Masters PA, Simons RJ. Clinical Use of Sensitive Assays for Thyroid – Stimulating Hormone. J Gen Intern Med 1996; 11: 115-27.
4. Ganong WF. Tıbbi Fizyoloji. Güneş Kitapevi Ltd, Ankara 2002; 344-55.
5. Glass CK, Holloway JM. Regulation of Gene Expression by the Thyroid Hormone Receptor. Biochem Biophys Acta 1990; 1032: 157-76.
6. Brent GA, Moore DD, Larsen PR. Thyroid Hormone Regulation of Gene Expression. Ann Rev Physiol 1991; 53: 17-35.
7. Lazr MA. Thyroid Hormone Receptors: Multiple Forms, Multiple Possibilities. Endocr Rev 1993; 14: 184-93.
8. Dillman WH. Biochemical Basis of Thyroid Hormone Action in The Heart. Am J Med 1990; 88: 626-30.
9. Ball MJ, Griffiths D, Thorogood M. Asymptomatic hypothyroidism and hypercholesterolemia. J R Soc Med 1991; 84: 527-9.
10. Tata JR, Ernster L, Lindberg O. Control of basal metabolic rate by thyroid hormones and cellular function. Nature 1962; 193: 1058–60.
11. Klein I. Thyroid Hormone and The Cardiovascular System. Am J Med 1990; 88: 631-7.
12. Klein I. Thyroid Hormone and High Blood Pressure. In: Laragh JH, Brenner BM, Kaplan NM, editors. Endocrine mechanisms in hypertension. Raven Press New York 1989; 2: 61-80
13. Klein I. Thyroid Hormone and Blood Pressure Regulation. In: Laragh JH, Brenner BM, Kaplan NM, editors. Endocrine Mechanisms in Hypertension. Raven Pres, New York 1989; 2: 1661-74.
14. Haber RS, Loeb JN. Effect of 3,5,3'triiodothyronine Treatment on Potassium Efflux From Isolated Rat Diaphragm: Role of Increased Permeability in The Thermogenic Response. Endocrinology 1983; 3: 1217-23.
15. Kapitola J, Vilimovska D. Inhibition of The Early Circulatory Effects of Triiodothyronine in Rats by Propranolol. Physiol Bohemoslov 1981; 30: 347-52.
16. Mantilla D. Hipertiroidism sistema cardiovascular Bases fisiopatológicas su manifestación clínica, Insuf. card. vol.5 no.4 Ciudad Autónoma de Buenos Aires oct./dic. 2010

17. Balkman C, Ojamaa K, Klein I. Time course of the invivo effects of thyroid hormone on cardiac gene expression. *Endocrinology* 1992; 130: 2001-6.
18. Sylvén C, Jansson E, Sotonyi P, Waagstein F, Barkhem T, Brönnegård M. Cardiac nuclear hormone receptor mRNA in heart failure a man. *Life Sci* 1996; 59: 1917-22.
19. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001; 344: 501-9.
20. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of Thyroid Hormone on Cardiac Function. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 968-74.
21. Resnick LM, Laragh JH. Plasma renin activity in syndromes of thyroid hormone excess and deficiency. *Life Sci* 1982; 30: 585-6.
22. Das KC, Mukherjee M, Sarkar TK, Dash RJ, Rastogi GK. Erythropoiesis and erythropoietin in hypo and hyperthyroidism. *Clin Endocrinol Metab* 1975; 40: 211-20.
23. Braunwald E, Sonnenblick EH, Ross JJ. Mechanisms of cardiac contraction and relaxation. In: Braunwald E, ed. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*, ed 4. Philadelphia: WB Saunders Company 1992; 351-92.
24. Toft AD, Boon NA. Thyroid disease and the heart. *Heart* 2000; 84: 455-60.
25. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B. The effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Prog Horm Res* 2004; 59: 31-50.
26. Hatemi HİÜ. Tiroid Hastalıkları Sempozyumu. İstanbul 1999; 43-7.
27. Cinaz P. Konjenital Hipotiroidi. *Klinik Pediatri* 2003; 2(2): 59-63.
28. Roberts HE, Moore CA, Fernhoff PM, Brown AL, Khoury MJ. Population study of congenital hypothyroidism and associated birth defects. Atlanta, 1979-1992. *Am J Med Genet* 1997; 71: 29-32.
29. Cooper DS. Subclinical thyroid disease: a clinician's perspective. *An Intern Med* 1998; 129: 135-8.
30. Ayala AR, Danese MD, Ladenson PW. When to treat mild hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 399-415.
31. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB. American thyroid association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1573-5.
32. Kim G, Davis TF. Hypothyroidism. In: Beser G.M, Thorner M.O (eds) *Comprehensive clinical endocrinology*, Third Edition, Mosby. London 2002; 145-9.
33. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: The Whickam Survey. *Clin Endocrinol* 1977; 7: 481-93.
34. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526-34.

35. Hollowell J, Braverman LE, Spencer CA, Staehling N, Flanders D, Hannon H. Serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the United States population: NHANES III. 1999 72nd Annual Meeting of the American Thyroid Association, Palm Beach, FL, Abstract 213
36. Geul KW, van Sluisveld ILL, Grobbee DE, Docter R, de Bruyn AM, Hooykaas H, et al. The importance of thyroid microsomal antibodies in the development of elevated serum TSH in middle-aged women: Association with serum lipids. *Clin Endocrinol* 1993; 39: 375-80.
37. Rivolta G, Cerutti R, Colombo R, Miano G, Dionisio P, Grossi E. Prevalance of subclinical hypothyroidism in a population living in the Milan metropolitan area. *Endocrinol Invest* 1999; 22: 693-7.
38. Bagchi N, Brown TR, Parish RF. Thyroid dysfunction in adults over age 55 years. A study in an urban U:S: community. *Arch Intern Med* 1990; 150: 785-7.
39. Sawin CT, Chopra D, Azizi F, Mannix JE, Bacharach P. The aging thyroid. Increased prevalence of elevated serum thyrotropin levels in the elderly. *JAMA* 1979; 242: 247-50.
40. Lindeman RD, Schade DS, LaRue A. Subclinical hypothyroidism in a biethnic, urban community. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 703-9.
41. Hak AE, Pols HAP, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JCM. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: The rotterdam study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 270-8.
42. Rosenthal MJ, Hunt WC, Garry PJ, Goodwin JS. Thyroid failure in the elderly: microsomal antibodies as discriminant for therapy. *JAMA* 1987; 258: 209-13.
43. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC. Prevalence and follow up abnormal TSH concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 34: 77-83.
44. Wu T, Flowers JW, Tudiver F, Wilson JL, Punyasavatsut N. Subclinical thyroid disorders and cognitive performance among adolescents in the United States. *BMC Pediatr* 2006; 6: 12.
45. Paoli-Valeri M, Maman-Alvarado D, Jimenez-Lopez V, Arias-Ferreira A, Bianchi G, Arata-Bellabarba G. Frequency of subclinical hypothyroidism among healthy children and those with neurological conditions in the state of Mérida, Venezuela. *Invest Clin* 2003; 44(3): 209-18.
46. O'Grady MJ, Cody D. Subclinical hypothyroidism in childhood. *Arch Dis Child* 2011; 96: 280-4.
47. Leonardi D, Polizzotti N, Carta A, Gelsomino R, Sava L, Vigneri R, Calaciura F. Longitudinal study of thyroid function in children with mild hyperthyrotropinemia at neonatal screening for congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(7): 2679-85.

48. Kaplowitz PB. Subclinical hypothyroidism in children: normal variation or sign of a failing thyroid gland? *Int J Pediatr Endocrinol* 2010; Article ID: 281453.
49. Rapa A, Monzani A, Moia S, Vivanza D, Belleno S, Petri A. Subclinical hypothyroidism in children and adolescents: a wide range of clinical, biochemical, and genetic factors involved. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(7): 2414-20.
50. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008; 29(1): 76-131.
51. Leonard JL, Koehrle J. Intracellular pathways of iodothyronine metabolism. In: Braverman LE, Utiger RD. *The Thyroid*. 8th edition. Lippincott Williams & Wilkins 2000; 136: 73.
52. Zulewski H, Muller B, Exer P, Miserez AR, Staub JJ. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 771-6.
53. Michael T, McDermott MT, Rindgway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(10): 4585-90.
54. Huber G, Staub JJ, Meier C, Mitrache C, Guglielmetti M, Huber P, Braverman LE. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reverse, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(7): 3221-6.
55. Rovet JF, Ehrlich RM, Sorbara DL. Neurodevelopment in infants and preschool children with congenital hypothyroidism: etiological and treatment factors affecting outcome. *J Pediatr Psychol* 1992; 17(2): 187-213.
56. Holtmann M, Duketis E, Goth K, Poustka L, Boelte S. Severe affective and behavioral dysregulation in youth is associated with increased serum TSH. *J Affect Disord* 2010; 121(1-2): 184-8.
57. Zimmermann MB, Aeberli I, Melse-Boonstra A, Grimci L, Bridson J, Chaouki N. Iodine deficiency decreases thyrotropin and C-peptide concentrations and improves the lipid profile. *Thyroid* 2009; 19(10): 1099-104.
58. Shin DY, Kim EK, Lee EJ. Role of ultrasonography in outcome prediction in subclinical hypothyroid patients treated with levothyroxine. *Endocr J* 2010; 57(1): 15-22.
59. Jones DD, May KE, Geraci SA. Subclinical thyroid disease. *Am J Med* 2010; 123(6): 502-4.
60. Mojiminiyi OA, Rege V, Bolodeoku J, Wilcox AH, Barron JL. Thyroid autoantibodies and the response to thyrotropin releasing hormone in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Pathol* 1995; 48(5): 463-5.
61. Radetti G, Gottardi E, Bona G, Corrias A, Salardi S, Loche S. The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children. *J Pediatr* 2006; 149(6): 827-32.

62. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol* 1995; 43(1): 55-68.
63. Duntas LH. Subclinical hypothyroidism: a misnomer in search of a new name. *Thyroid* 2001; 11(4): 361-2.
64. Fatourehchi V. Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians. *Mayo Clin Proc* 2009; 84(1): 65-71.
65. Papi G, Uberti ED, Betterle C, Carani C, Pearce EN. Subclinical hypothyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007; 14(3): 197-208.
66. Ismail AA. On the diagnosis of Subclinical hypothyroidism. *Br J Gen Pract* 2007; 57(545): 1000-1.
67. Feldt Rasmussen U. Is the treatment of Subclinical hypothyroidism beneficial? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009; 5(2): 86-7.
68. Weetman AP. Hypothyroidism: screening and subclinical disease. *BMJ* 1997; 314: 1175-8.
69. Monzani F, Di Bello V, Caraccio N. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1110-5.
70. Ridgway EC, Cooper DJ, Walker H, Rodbard D. Peripheral responses to thyroid hormone before and after L-Thyroxine therapy in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 1238-42.
71. Biondi B, Fazio S, Palmieri EA. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2064-7.
72. Kahaly GJ. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2000; 10: 665-79.
73. Çetinkaya E, Aslan A, Vidinlisan S, Ocal G. Height improvement by L-thyroxine treatment in subclinical hypothyroidism. *Pediatr Int* 2003; 45(5): 534-7.
74. Khandelwal D, Tandon N. Overt and Subclinical hypothyroidism: who to treat and how. *Drugs* 2012; 72(1): 17-33.
75. Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, Breuer S, Dimmeler S, Zeiher AM. Elevated CRP levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102: 1000-6.
76. Ladenson PW. Thyrotoxicosis and the heart: something old and something new [Editorial]. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 332-3.

77. Ross DS. Subclinical hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 1996; 1010-5.
78. 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.
79. Biondi B. Cardiovascular effects of mild hypothyroidism, *Thyroid* 2007; 17.
80. Bell GM, Todd WT, Forfar JC. End organ responses to thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1985; 22: 83-9.
81. Arem R, Rokey R, Kiefe C. Cardiac systolic and diastolic function at rest and exercise in subclinical hypothyroidism effect of thyroid hormone therapy. *Thyroid* 1996; 6: 397-402.
82. Forfar JC, Wathen CG, Todd WT. Left ventriküler performance in subclinical hypothyroidism. *Am J Med* 1985; 57: 857-65.
83. Mariotti S, Zoncu S, Pigliaru F, Putzu C, Cambuli VM, Vargiu S, et al. Cardiac effects of L-thyroxine administration in borderline hypothyroidism. *Int J Cardiol* 2008; 126(2): 190-5. Epub 2007 May 11.
84. Mao S, Wang Y, Jiang G. Effects of levothyroxine therapy on left and right ventricular function in neonates with congenital hypothyroidism: a tissue Doppler echocardiography study. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 1261-5.
85. Razvi S, Shakoor A, Vanderpump M, Weaver JU, Pearce SH. The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(8): 2998-3007. Epub 2008 May 27
86. Toscano E, Pacileo G, Limongelli G, Verrengia M, Di Mita O, Di Maio S, et al. Subclinical hypothyroidism and Down's syndrome; studies on myocardial structure and function. *Arch Dis Child* 2003; 88(11): 1005-8.
87. Freigenbaum H. *Echocardiography*. 5th Ed., Philadelphia, Lee-Febiger Co 1994; 1-54.
88. Sanders SP. *Echocardiography*. In: Fyler DC (Ed.) *Pediatric Cardiology* Nadas, Philadelphia, Hanley and Belfus Inc 1992; 159-86.
89. Nishimure E, Abel MD, Hattle LK, Tajik AJ. Assessment of diastolic function of the heart, background and current applications of Doppler echocardiography. Part I, Physiologic and pathophysiology features, *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 71-81.
90. Daniel JP. The basis of ventricular function. *Cardiol Young* 1999; 9: 210-23.
91. Harizi RC, Bianco JA, Alpert JS. Diastolic function of the heart in clinical cardiology. *Arch Intern Med* 1988; 148: 99-109.
92. Granadier E, Lima CD, Allen HD. Normal intracardiac and great vessel Doppler flow velocities in infants and children. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4(2): 343-50.

93. Appleton CP, Jensel HL, Hatle LK, Oh JK. Doppler evaluation of left and right ventricular diastolic function: A technical guide for obtaining optimal flow velocity recordings. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10: 271-92.
94. Quinones MA. Doppler assessment of left ventricular diastolic function. In: Nanda NC (Ed) *Doppler Echocardiography* (2. Ed) Philadelphia, London, Lea-Febriger Co 1993; 197-215.
95. Silverman NH. Quantitative methods to enhance morphological information using mode, Doppler and Cross-sectional Ultrasound. In: Silverman NH (Ed) *Pediatric Echocardiography*, Baltimore, London: Williams-Wilkins Co 1993; 197-215.
96. Teichholz LE, Kreulen T, Hermen MV. Problems in echocardiographic volume determinations: Echocardiographic-angiographic correlations in the presence and absence of asynergy. *Am J Cardiol* 1976; 37: 7-12.
97. Caylı M, Usal A, Kaanadası M, Demir M, Akpınar O. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonunun değerlendirilmesinde yeni bir yöntem: Doku doppler ekokardiyografi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2004; 32: 618-25.
98. Bostan MÖ. Eko, Holter, Event Recorder. *Güncel Pediatri* 2005; 3: 75-6.
99. McDicken WN, Sutherland GR, Moran CM, Gordon LN. Color Doppler velocity imaging of the myocardium. *Ultrasound Med Biol* 1992; 18: 651-4.
100. 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.
101. Galiuto L, Ignone G, DeMaria AN. Contraction and relaxation velocities of the normal left ventricle using pulsed-wave tissue Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1998; 81: 609-14.
102. 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.
103. Fedele F, Trambaiolo P, Magni G, De Castro S, Cacciotti L. New modalities of regional and global left ventricular functional analysis: state of the art. *Am J Cardiol* 1998; 81: 49-57.
104. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 474-80.
105. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1527-33.

106. Alam M, Wardell J, Andersson E, Samad BA, Nordlander R. Characteristics of mitral and tricuspid annular velocities determined by pulsed wave Doppler tissue imaging in healthy subjects. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 618-28.
107. Yalcin F, Kaftan A, Muderrisoglu H. Is Doppler tissue velocity during early left ventricular filling preload independent? *Heart* 2002; 87: 336-9.
108. Yılmaz R, Baykan M, Erdöl C. Pulsed Wave Doku Doppler Ekokardiyografi. *Anadolu Kardiyol Derg* 2003; 3: 54-9.
109. Aghini-Lombardini F, Di Bello V, Talini E, Di Cori A, Monzani F, Antonangeli L, et al. Early textural and functional alterations of left ventricular myocardium in mild hypothyroidism, *European Journal of Endocrinology* 2006; 155: 3-9.
110. Öner F A, Yurdakul S, Öner E, Arslantaş M K, Usta M, Ergüney M. Evaluation of ventricular functions using tissue Doppler echocardiography in patients with subclinical hypothyroidism. *Arch Turk Soc Cardiol* 2011; 39(2): 129-36.
111. Akcakoyun M, Kaya H, Kargin R, Pala S, Emiroglu Y, Esen O, et al. Abnormal left ventricular longitudinal functional reserve assessed by exercise pulsed wave tissue Doppler imaging in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(8): 2979-83.
112. Erkan G, Erkan AF, Cemri M, Karaahmetoglu S, Cesur M, Cengel A. The evaluation of diastolic dysfunction with tissue Doppler echocardiography in women with subclinical hypothyroidism and the effect of L-thyroxine treatment on diastolic dysfunction: a pilot study. *J Thyroid Res* 2011; 654304. doi: 10.4061/2011/654304. Epub 2011 Aug 8.