



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

**SUBKLİNİK HİPOTİROİD ÇOCUKLARDA
LEVOTİROKSİN TEDAVİSİNİN KARDİYAK
FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hikmet DAĞÇOBAN

Antalya, 2014



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

**SUBKLİNİK HİPOTİROİD ÇOCUKLARDA
LEVOTİROKSİN TEDAVİSİNİN KARDİYAK
FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hikmet DAĞÇOBAN

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Sema AKÇURİN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2014

TEŞEKKÜR

Mesleğimi en doğru şekilde icra edebilmem için, uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tüm değerli hocalarıma,

Tezimin her aşamasında sabır, hoşgörü ve yardımlarını esirgemeyen, değerli zaman ve emeklerini benim için harcayan tez danışmanı sayın hocam Prof.Dr. Sema AKÇURİN ve sayın hocam Prof.Dr. Gayaz AKÇURİN'e,

Tezimin istatistik aşamasında yardımlarından dolayı Selen BOZKURT'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, değerli uzman hekimlere, klinik ve poliklinik hemşire, sekreter ve çalışanlarına,

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, her zaman sevgi ve desteklerini içimde hissettiğim canım aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iii
Tablolar Dizini	v
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tiroid Bezi	2
2.1.1. Tiroid hormonu biyosentezi	2
2.1.2. Tiroid fonksiyonlarının düzenlenmesi	2
2.1.3. Tiroid hormonunun genel etkileri	3
2.2. Subklinik Hipotiroidizm	5
2.2.1. Patogenez	5
2.2.2. Klinik	6
2.2.3. Tanı ve laboratuvar inceleme	7
2.2.4. Tedavi ve izlem	8
2.3. Subklinik Hipotiroidizm ve Kardiyovasküler Sistem	9
2.4. Ekokardiyografi	11
2.4.1. Ekokardiyografinin sınıflandırılması	11
2.4.2. Doppler tekniği ile ventriküler fonksiyonlarının değerlendirilmesi	15
3. OLGULAR ve YÖNTEM	19
3.1. Olgular	19
3.2. Çalışma Planı	19
3.3. Antropometrik Veri	20
3.4. Ekokardiyografi Kayıtları	20
3.5. İstatistiksel Analiz	21
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA	27
6. SONUÇLAR	30
7. ÖZET	32
8. ABSTRACT	33
9. KAYNAKLAR	34

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A	A dalgası
Add	Arka duvar diastol çapı
Ads	Arka duvar sistol çapı
Ao	Aort çapı
AT	Akselerasyon zamanı
ATP	Adenozintrifosfat
AV	Atriyoventriküler
AVTI	Geç diyastolik akım velositesi integrali
DIT	Diiyodotirozin
DT	Deselerasyon zamanı
E	E dalgası
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
EMG	Elektromiyografi
EVTI	Erken diyastolik akım velositesi integrali
FS	Kısalma fraksiyonu
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
IVK	İzovolümetrik kontraksiyon
IVKZ	İzovolümetrik kontraksiyon zamanı
IVR	İzovolümetrik relaksasyon
IVRZ	İzovolümetrik relaksasyon zamanı
IVSd	İnterventriküler septum kalınlığı (diyastolde)
IVSs	İnterventriküler septum kalınlığı (sistolde)
L-T4	Levotiroksin
LA	Sol atriyum çapı
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
LVDd	Sol ventrikül diyastolik çapı
LVDs	Sol ventrikül sistolik çapı
LVEDV	Sol ventrikül end-diyastolik volüm

LVEF	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
LVESV	Sol ventrikül end-sistolik volüm
MA	Mitral A dalgası
ME	Mitral E dalgası
MHC	Miyozin ağır zincir
MIT	Monoiyodotirozin
MPI	Miyokardiyal performans indeksi
mRNA	Mesajcı RNA
mVcf	Dairesel liflerin ortalama kısalma hızı
NIS	Sodyum-iyot ortak taşıyıcı
O₂	Oksijen
Pa	Pulmoner kapak akım hızı
PWDD	“Pulsed wave” doku Doppler
RDD	Renkli doku Doppler
SS	Standart sapma
ST	Sistol zamanı
sT3	Serbest T3
sT4	Serbest T4
TA	Triküspit A dalgası
TE	Triküspit E dalgası
TH	Tiroid hormonu
TPO	Tiroid peroksidaz
TR	Tiroid reseptörü
TRH	Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH	Tiroid uyarıcı hormon

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. 3 aylık izlemi tamamlanan 16 olgunun tiroid fonksiyon testlerinin karşılaştırılması	22
4.2. 6 aylık izlemi tamamlanan 9 olgunun tiroid fonksiyon testlerinin karşılaştırılması	23
4.3. 3 aylık izlemi tamamlanan 16 olgunun sistolik fonksiyonlarının karşılaştırılması	23
4.4. 6 aylık izlemi tamamlanan 9 olgunun sistolik fonksiyonlarının karşılaştırılması	24
4.5. 3 aylık izlemi tamamlanan 16 olgunun diyastolik fonksiyonlarının karşılaştırılması	25
4.6. 6 aylık izlemi tamamlanan 9 olgunun diyastolik fonksiyonlarının karşılaştırılması	25
4.7. 3 aylık izlemi tamamlanan 16 olgunun doku Doppler değerlendirmesinin karşılaştırılması	26
4.8. 6 aylık izlemi tamamlanan 9 olgunun doku Doppler değerlendirmesinin karşılaştırılması	26

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Subklinik hipotiroidizm, sT4'ün normal, TSH'nın yüksek olduğu bir hipotiroidizm tablosudur. Klinik bulgu veya semptom eşliği beklenmemesi sebebi ile subklinik olarak tanımlanmış olsa da, bazı çalışmalarda belirgin hipotiroidizmde görülen bazı klinik bulguların bu tabloya eşlik edebileceği gösterilmiştir. Büyük, randomize, prospektif ve kontrollü çalışmaların bulunmaması ve mevcut verilerin uyumsuz olması nedeniyle subklinik hipotiroidizme yaklaşım konusunda henüz bir uzlaşma sağlanamamıştır.

Tiroid hastalıklarının kardiyovasküler sistem üzerine etkileri birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir. Bu çalışmalar tiroid hormon seviyelerindeki düşük ya da yüksek değerlerin kardiyovasküler sistem üzerine etkilerini ortaya koymuştur. Tiroid hormonları, pozitif kronotropik etkidir ve sistemik vasküler dirençte azalma yoluyla kalp debisini artırırlar. Subklinik hipotiroidizmde ise diyastolik disfonksiyon, miyokard kasında bozulma ve videodansitometrik analizde miyokardiyal yapıda anormallik saptanır ve egzersizde maksimum aortik akım hızında azalma, kardiyak indekste azalma ve vital kapasitede azalma ortaya çıkar.

Subklinik hipotiroidizmin kardiyovasküler etkileri üzerine bugüne kadar yapılan çalışmaların çoğu erişkinleri kapsamakta olup, çocukluk yaş grubunda yapılan çalışmalar yetersiz ve dar ölçekli çalışmalardır. Seçilen olguların eşlik eden ek klinik tanılarının olması da çalışmalarda çoğu zaman kısıtlayıcı etken olmuştur. Çocukluk yaş grubunda subklinik hipotiroidizmin doğal seyrini araştıran çalışma sayısının çok az olması, L-T4 tedavisinin etkilerini araştıran randomize kontrollü çalışmaların olmaması ve çocuklarda fiziksel ve zihinsel gelişimin etkilenebileceği endişesi gibi nedenler tedavi kararını etkilemektedir. Bu çalışmanın amacı, çocukluk yaş grubunda subklinik hipotiroidizmin kardiyak fonksiyonlar üzerine etkisi ile ilgili daha fazla bilgi sağlamak ve bu hasta grubunda fizyolojik doz L-T4 tedavisinin olası etkileri konusunda bilgi edinmektir.

Çalışma “Subklinik hipotiroid çocuklarda fizyolojik dozda levotiroksin replasman tedavisi kardiyak fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkiler oluşturmaz” hipotezine dayanarak planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezi

Tiroid bezi, endoderm kaynaklı ve istmusla birleşen iki lobdan oluşan, ağırlığı ortalama olarak 10-20 gram olan vücudun en büyük endokrin organıdır (1). Tiroid bezinin anatomik ve fonksiyonel en küçük birimi folliküldür (2).

2.1.1. Tiroid hormonu biyosentezi

İyot ve tirozin tiroid hormonlarının ana maddesidir. İyot ince barsaklardan iyodür olarak emilir ve follikül hücresi apikalinde tiroid peroksidaz (TPO) ile okside olup iyodin formuna dönüşür. İyodin formu tiroglobulin üzerinde bulunan tirozin türevlerine yine TPO kontrolünde bağlanarak monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) moleküllerini oluşturur. MIT ve DIT moleküllerinin birleşmesi sonucu T3 ve T4 sentezlenir. Tiroid hormonları kolloid içinde depolanarak TSH etkisi ile mikropinositoz ve fagolizozom oluşumunu takiben dolaşıma verilir. Hücre içinde serbest kalan MIT ve DIT moleküllerindeki iyot, deiyodinaz enzimleri ile ayrılarak, yeniden kullanılmak üzere havuza geri döner (2-4).

Tiroid bezinin temel ürünü T4 hormonudur. T4'ün %80'i periferde deiyodinasyona uğrar ve bunun %40'ı periferik dokularda T3'e, %40'ı "reverse" T3'e (rT3) dönüşür, kalan %20'lik bölüm ise safraya atılarak metabolize olur. T3 T4'ten 3-4 kat daha aktif bir formdur. Tiroid hormonları hücreye kadar taşıyıcı proteinler ile getirilir ve hücre içine serbest formları alınır. Hücre içinde T4, tip 2 deiyodinaz enzimi ile T3'e dönüşür. T3 nükleer TH reseptörüne bağlanarak gen transkripsiyonunu başlatır (4,5).

2.1.2. Tiroid fonksiyonlarının düzenlenmesi

Hipotalamus-hipofiz-tiroid eksenini ve tiroid içi otoregülasyon mekanizmaları ile tiroid fonksiyonları düzenlenir. Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler peptiderjik nöronlarından salınıp ön hipofiz tirotrop hücreleri uyarak TSH sentez ve salgılanmasını düzenler. TRH ve TSH tiroid bezi üzerine etki ederek iyodun taşınması, organifikasyonu,

tiroglobulinin follikül lümenine eksositozu, kolloidin endositozu ve tiroid hormon sekresyonu üzerine etkilidir. Tiroid hormonları, TRH ve TSH üzerinde negatif geri denetim oluşturur. Somatostatin, dopamin ve glukokortikoidler de TRH'ya TSH yanıtını etkileyen diğer faktörlerdir (4,5).

2.1.3. Tiroid hormonunun genel etkileri

2.1.3.a. Lipid ve karbonhidrat metabolizması üzerine etkileri

Tiroid hormonları hepatik glukoneogenez, glikojenolizis ve intestinal glukoz emilimini arttırmırlar. Bu etkilerini fizyolojik dozlarda insülinin etkinliğini arttırarak gösterirler.

Lipid metabolizması üzerine etkileri ise kolesterol düzeylerinde ve lipolizde artış yönündedir. Dolayısıyla hipotiroidizmde, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve apolipoprotein B düzeylerinde artış gözlenir. Serum TSH seviyesinde oluşabilecek 1 mIU/ml artış, serum total kolesterol konsantrasyonunda erişkin yaş grubunda ortalama 0,09-0,16 mmol/L artışa sebep olur.

2.1.3.b. Santral sinir sistemi üzerine etkileri

Prenatal ve postnatal dönemlerde beynin gelişim ve olgunlaşmasında tiroid hormonlarının etkisi çok önemlidir ve fetal dönemde akson ve dentrit formasyonu, sinaptogenez, nöronal migrasyon ve miyelinizasyon için elzemdir. Hipotiroidizm varlığında sinir sisteminin yapı ve fonksiyonlarının gelişimi geri dönüşümsüz olabilecek ağır hasarlar alabilir (8,9).

2.1.3.c. Oksijen tüketimi üzerine etkileri

Tiroid hormonları, hücre düzeyinde adenosin trifosfat (ATP) kullanımını arttırarak bazal metabolik hızda, O₂ tüketiminde ve ısı üretiminde artışa sebep olurlar (10).

2.1.3.d. Pulmoner etkiler

Solunum merkezinde hipoksi ve hiperkapniye karşı fizyolojik yanıtın devamlılığını sağlar.

2.1.3.e. Hematopoetik etkiler

Tiroid hormon konsantrasyonlarında yükselme varlığında eritropoez, eritrosit 2-3 difosfoglisarat miktarı artar ve dokulara oksijen verilmesi kolaylaşır.

2.1.3.f. Gastrointestinal etkiler

Artmış hormon düzeylerinde gastrointestinal motilite artarken, azalmış hormon düzeylerinde azalır.

2.1.3.g. Kemik metabolizmasına etkileri

Tiroid hormonları kemik rezorbsiyonunu ve formasyonunu arttırmırlar.

2.1.3.h. Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri

Tiroid hormonlarının pozitif kronotropik etkileri vardır. Dolayısıyla hipertiroidizmde sinüs taşikardisi beklenir ve atriyal fibrilasyon görülme sıklığı artmıştır. Hipotiroidizmde ise bradikardiye eğilim görülmektedir (11-14).

Kalp hızı hem sistolik, hem de diyastolik fonksiyonların düzenlenmesinde önemli role sahiptir (13). Kalp hızındaki artış atım hacminde artışa yol açarken, diyastolik gevşeme oranını arttırarak erken kardiyak dolumu arttırır.

Tiroid hormonları periferik vasküler dirençte düşmeye sebep olurlar (15). Bazı araştırmacılar, tiroid hormonlarının bu etkisinde, lokal vazodilatör etkili maddelerin salınmasının rolü olduğunu ve bunun vasküler direncin düşmesine yol açtığını öne sürmüşlerdir (16). Bir diğer mekanizma da T3'ün düz kas hücrelerinde Na ve K girişini değiştirerek, düz kas kontraktilitesi ve vasküler tonusta azalmaya yol açması ve periferik direnci azaltması olarak ön görülmektedir (17). Düşük vasküler direnç varlığında diyastolik kan basıncı azalır ve kardiyak debi artar. Yüksek kardiyak debi perifere oksijen sunumunu arttırarak artmış bazal metabolizma hızını ve artmış oksijen tüketimini destekler (18). Öte yandan tiroid hormonları, eritropoetin salgılanmasını arttırarak total kan hacminde artışa yol açarlar. Bu durum sağ atriyal basınçta ve kalbin ön yükünde artışa ve dolayısıyla kalbin debisinde yükselişe neden olur (19). Hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, normal deneklere T3 verilmesinden sonra kardiyak debi ve atım hacminin arttığı, periferik direncin düştüğü gözlemlenmiştir (20).

Diyastol sonu hacim ve miyokard performansı üzerinde kardiyak önyük ve ardyükün önemli etkileri vardır (21). Normal organizmada arteriyel basınç, ventrikül boyut ve geometrisindeki değişiklikler ardyüğü etkileyebilir (22). Tiroid hormonları, doğrudan arteriyel düz kas gevşemesine yol açarak akut ve kronik olarak sistemik vasküler direnci azaltırlar. Sonuçta hipertiroidizmde ardyük azalır. Sistemik vasküler dirençte azalma, diyastolik kan basıncını azaltır ve kalp debisini artırır (23,24)

2.2. Subklinik Hipotiroidizm

Tiroid fonksiyonları ağır yetersizlikten, hafif formlara değişebilen bir spektrum gösterir. Bulguların belirgin olduğu “klinik hipotiroidizm” spektrumun bir ucunu oluştururken, “biyokimyasal hipotiroidizm” olarak adlandırılan hafif formlar diğer uçtadır (25).

Primer hipotiroidizmde, düşük TH (sT3 ve sT4) düzeylerine yüksek TSH konsantrasyonları eşlik eder (25). Subklinik hipotiroidizm, referans değerlerine göre sT4 ve sT3 düzeylerinin normal, TSH düzeyinin yüksek ($>5 \mu\text{IU/ml}$) olması ile karakterize bir tablodur. Olgular, asemptomatik veya hafif ve özgün olmayan bulgulara sahip oldukları için “biyokimyasal hipotiroid” olarak tanımlanabilirler (26,27). Yapılan bir çalışmada klinik olarak ötiroid olan, hipotiroidizme özgün olmayan bulguları olan hastaların zaman içinde belirgin hipotiroid semptom ve bulgulara sahip olduğu gösterilmiştir (28).

Subklinik hipotiroidizm sıklığı kadınlarda daha fazla olmak üzere, genel toplumda %4-10, yaşlı bireylerde %7-26, çocuklarda %1.7-5.7, adolesan yaş grubunda %2’den az olarak bildirilmektedir (26,29,30).

2.2.1. Patogenez

Subklinik hipotiroidizmin sebepleri primer hipotiroidizm sebepleri ile benzerdir.

1. Tiroid bezi disgenezi: Hipoplazik, hemigenezik veya ektopik tiroid bezi, TSH hiperstimulasyonu ile tiroid hormonlarını normal düzeylerde tutabilir (31,32)
2. Parsiyel dishormonogenez: Guvatr eşliği dikkat çekicidir.

3. Edinsel tiroid bezi yetmezliği: Otoimmun tiroidit, parsiyel tiroidektomi, servikal radyoterapi, amiloidozis, sistinozis gibi nedenler subklinik hipotiroidizme sebep olabilir (27,31,33,34).
4. İyot eksikliği: Günlük iyot alımının 150 µg'dan az olması iyot eksikliği ile sonlanır. Hafif iyot eksikliği subklinik hipotiroidizm profiline yol açabilir. Sınırdaki sT4 düşüklüğüne, sınırdaki sT3 yüksekliğinin eşlik etmesi uyarıcıdır (33).
5. TSH reseptör (TSHR) mutasyonu: Kompanse edilebilen hafif mutasyonlarda subklinik hipotiroidizm gelişebilir (32).

2.2.2. Klinik

Subklinik hipotiroidizmde her ne kadar klinik bulgu beklenmese de erişkin olgularda yapılan bazı çalışmalarda hafıza zayıflığı, depresyon, bilişsel bozukluklar ve nöromusküler disfonksiyon gibi bazı bulguların varlığına dikkat çekilmiştir (35). Bir çalışmada belirgin hipotiroid bireylerin %16,6'sı semptomatik bulunurken, subklinik hipotiroid kabul edilen bireylerin, %13,7 oranında deri kuruluğu, hafıza zayıflığı, zihinsel yavaşlama, halsizlik, soğuk intoleransı, konstipasyon ve depresyon gibi semptomlar taşıdığı görülmüştür ve tiroid rezervinde oluşacak hafif bir azalmanın bile psikomotor hız, görsel ve sözel yetiler ve hafızada önemli olumsuz etkiler oluşturabildiğı ve guvatrın eşlik edebildiğı raporlanmıştır (31,33,34). Çocukluk yaş grubunda yapılan bir başka çalışmada ise subklinik hipotiroid olguların global IQ skorlarında fark olmasa da, kaba ve ince motor beceriksizlik, ataksi, dikkat azlığı ve konuşma bozukluğu gibi nörolojik sorunlara sahip olabileceğı bildirilmiştir (38,39).

Bir metaanalizde 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 subklinik hipotiroid olgularda gözlenen ortak bulgular olduğu görülmüştür. Aynı metaanalizde kardiyovasküler risk faktörleri irdelenmiş ve total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinin yükseldiğı, HDL kolesterolün düştüğü ve her 1 µIU/ml TSH artışının kolesterol düzeyinde 3,5-6,2 mg/dl'lik bir artışa yol açtığı saptanmıştır (35).

Subklinik hipotiroid çocuklarda fazla tartı (%11.4), obezite (%17), idiopatik boy kısalığı (%19.3), tiroid hastalığı aile öyküsü (%45.5), guvatr (%9.1), tiroid hipoplazisi (%9) ve tiroid US'de hipoekojen patern gibi bulguların eşlik ettiği saptanmış ve “subklinik” tanımlamasının hatalı olduğu belirtilmiştir (33). Bir çalışmada serum TSH konsantrasyonlarına göre (2-4 µIU/ml, 4-10 µIU/ml ve >10 µIU/ml), hipotiroidizm sırası ile çok az, hafif ve belirgin olarak gruplanmıştır (40).

2.2.3. Tanı ve laboratuvar inceleme

Serum tiroid hormon düzeyleri normal, TSH düzeyleri yüksek (>4.5 µIU/ml) olan bireylerde 2-12. hafta sonra tekrarlanan TSH değerlerinin hala yüksek bulunması durumunda subklinik hipotiroidizm tanısı düşünülmelidir. Bu olgularda yapılan TRH uyarı testinde TSH yanıtı abartılı bulunur (26,27,41). Tiroid otoantikorları pozitif saptanabilir (42,43). Ultrasonografik değerlendirmede tiroid bezi normal, hipoplazik veya hiperplazik bulunabilir; tiroid parankim değişikliklerine rastlanabilir (44). Kemik yaşı geri bulunabilir (45).

Subklinik hipotiroid olgularda lipid profilinde bozulma olabilir. Bu bozulma ön planda LDL ve trigliserid düzeyinde artış, HDL düzeyinde azalma şeklinde ortaya çıkar (40). 2003 yılında erişkin kadın olgular üzerinde yapılan bir çalışmada subklinik hipotiroid grupta eritropoetin düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre düşük olduğu ve L-T4 tedavisi sonrası anlamlı artış gösterdiği saptanmıştır (46). Bir çalışmada subklinik hipotiroid olgularda trombosit çapında artış saptanmış ve bu artış ile kardiyovasküler komplikasyon riski ve endotelial disfonksiyon arasında pozitif ilişki bulunmuştur (47).

Rodondi ve arkadaşlarının (48) yaptıkları subklinik hipotiroidizm ile koroner kalp hastalığı ve mortalite riski konusundaki çalışmada ekokardiyografik değerlendirmelerde subklinik hipotiroid olgularda kardiyak doku ve kontraktile bozuklukları ve diyastolik fonksiyonlarda azalma saptandığı öne sürülmüştür.

2.2.4. Tedavi ve izlem

Karşıt görüşler olsa da bazı çalışmalarda subklinik hipotiroid olguların bir yıl içinde yaklaşık %3-18 oranında belirgin hipotiroidizme ilerleyebileceği gösterilmiş ve tiroid otoantikor pozitifliğinde bu oranın artabileceği belirtilmiştir (49). Bu oran başlangıçta saptanan TSH düzeyi ile de yakın ilişkilidir. TSH düzeyi arttıkça belirgin hipotiroidizme ilerleme oranı da artmaktadır (37). Subklinik hipotiroidizmin klinik problemlere yol açma ihtimali ve olası son-organ hasarı sebebi ile, aşırı tedaviden kaçınmak koşulu göz önünde bulundurularak subklinik hipotiroid olgulara tedavi edilmesinin uygun olduğu görüşü ağır basmaktadır (31,32,35,45). Hatta bazı çalışmalarda tedavinin kesin olarak verilmesi gereken olgular tanımlanmış ve bunlar; çocuk-adolesan, gebe-prospektif gebe, somatik gelişim bozukluğu, zihinsel gelişimin etkilenmesi, hipotiroidizmi düşündüren bulgular, ilerleyici TSH yüksekliği, antitiroid antikor pozitifliği, guvatr ve ailede tiroid hastalığı öyküsü varlığında, infertilite, ovulatuvar disfonksiyon, nöropsikiyatrik etkilenim, kardiyovasküler hasar ve dislipidemi olarak sıralanmıştır (40,50-54).

L-T4 tedavisinin kardiyak fonksiyon üzerindeki etkisini belirlemek için yapılan çalışmalarda anlamlı sonuçlar bulunmuştur (55). Tedaviye verilen cevaplar; artmış kardiyak kontraktilite (56,57), diyastolik fonksiyonlarda iyileşme (55-57) ve miyokardiyal yapının videodansitometrisinin normalleşmesini kapsamaktadır (55). Ayrıca pulmoner vital kapasitenin arttığı da gösterilmiştir (58).

Subklinik hipotiroizme yaklaşım konusundaki görüş ayrılıkları sebebi ile bir grup araştırmacı tedavi verilerek izlemi savunurken, karşıt görüştekiler ise aşırı tedavi riski, maliyet (ilaç ve izlem ölçümleri) ve ilaç kullanmanın verdiği rahatsızlık gibi sebepleri öne sürerek tedavi verilmesinin uygun olmadığını ifade etmektedir (27).

Tedavi verilmesini savunan görüşler arasında da tedavi dozu ve süresi hakkında görüş birliği sağlanamamış ve bu konuda veri-dayanıklı bir rehber oluşturulamamıştır. Fakat TSH düzeylerini 0.5-2 μ IU/ml aralığında tutan, aşırı TSH supresyonuna ve tiroid hormon düzeylerinde aşırı yükselmeye izin vermeyen düşük L-T4 dozları ve yakın izlem önerilmektedir. Olgularda iyileşmenin belirli aralıklarla denetlenmesi de tedavi açısından yol göstericidir (31,35,45,59).

2.3. Subklinik Hipotiroidizm ve Kardiyovasküler Sistem

Tiroid hormonlarının kardiyovasküler sistem üzerine etkisi belirgindir ve tiroid hormon yetersizliğinde oluşan kardiyovasküler değişiklikler uzun süredir bilinmektedir. 2000 yılında yapılan Rotterdam çalışmasında erişkin kadın olgularda subklinik hipotiroidizmin ateroskleroz ve miyokard infarktüsü için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (60).

Subklinik hipotiroidizm ile kardiyovasküler sistem arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışmaya rağmen subklinik hipotiroidizmin kardiyovasküler risk faktörü olup olmadığı konusu hala tartışmalıdır. Bazı çalışmalar subklinik hipotiroidizm ile koroner arter hastalığı arasında ilişki bulamazken, bazıları subklinik hipotiroidizmin ateroskleroza yol açtığını göstermektedir (61,62).

Biondi ve arkadaşlarının (57) yaptığı bir çalışmada subklinik hipotiroid olgularda sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu olduğu gösterilmiş ve L-T4 tedavisi ile 6. ay sonunda bu disfonksiyonun düzeldiği saptanmıştır. Bu sonuçtan yola çıkarak, araştırmacılar subklinik hipotiroidizmin kompanse edilmiş bir durumdan ziyade minimal doku hipotiroidizmi olduğunu ifade etmişlerdir (57). Biondi (63), bir derlemesinde bu kez hafif hipotiroidizm olarak belirttiği bu klinik tablonun kardiyovasküler etkilerini detaylı olarak raporlamıştır. Bu kardiyovasküler etkiler; istirahat ve egzersizde sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu, egzersizde bozulmuş sol ventrikül sistolik fonksiyon, artmış sistemik vasküler direnç, diyastolik hipertansiyon prevalansında artış, ateroskleroza eğilim ve endotelyal disfonksiyon olarak sıralanmıştır. Bu olumsuz etkilerin tümünün L-T4 replasman tedavisi sonrası düzelme eğiliminde olduğunu da göstermiştir.

McDermott ve arkadaşlarının (64) 2001 yılında yaptıkları ve subklinik hipotiroidizmin hafif bir tiroid yetersizliği olduğu ve tedavi edilmesi gerektiğini vurguladıkları çalışmada subklinik hipotiroidizmin istirahatte sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu, eforla sistolik disfonksiyon, artmış ateroskleroz ve myokard infarktüs riski ile beraber olduğu saptanmıştır.

Bell ve arkadaşlarının (65) subklinik hipotiroidizm ile son-organ hasarı arasındaki ilişkiyi araştırdıkları bir çalışmada, bir grup olguda L-T4 replasman tedavisi ile maksimal egzersizde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda hafif, ama anlamlı bir artış ortaya çıktığı, fakat dinlenmede veya hafif egzersizde etkisi olmadığı saptanmıştır.

Monzani ve arkadaşlarının (55) subklinik hipotiroid olgularda 2001 yılında yaptıkları plasebo-kontrollü bir çalışmada, levotiroksinin kardiyak yapı ve fonksiyonlar üzerine etkisi değerlendirilmiş ve L-T4 tedavisi verilen ve tedavi öncesi ve sonrası hem dinlenmede, hem eforla Doppler ekokardiyografi kayıtları alınan 8 subklinik hipotiroid hastanın tedavi öncesine göre preejeksiyon zamanı / sol ventrikül ejeksiyon zamanı oranlarının arttığı gözlemlenmiştir. Bu hastalarda sistolik ve diyastolik disfonksiyon olduğu saptanmış ve L-T4 tedavisi ile klinik hipotiroidizm gelişiminin engellendiği, miyokardiyal disfonksiyonun düzeldiği bildirilmiştir. Bunun yanısıra sol ventrikül enddiastolik boyutları L-T4 tedavisinden önce hafif ama anlamlı biçimde daha düşük bulunmuştur.

Arem ve arkadaşlarının (66) 1996 yılında yaptıkları ve subklinik hipotiroid olguların istirahat ve egzersizde sistolik ve diyastolik kardiyak fonksiyonlarının Doppler ekokardiyografi kullanılarak değerlendirildiği bir çalışmada bu olgularda normal kalp yapısı, egzersizde hafif uzamış preejeksiyon periyodu ve istirahatte azalmış ejeksiyon fraksiyonu olduğu saptanmıştır. Bu parametrelerin L-T4 tedavisi ile normale döndüğü bildirilmiştir.

Mariotti ve arkadaşlarının (68) 2008 yılında yaptıkları bir çalışmada L-T4 tedavisinin sınırdaki hipotiroid olarak tanımlanan olgulardaki kardiyak etkileri incelenmiştir. Subklinik hipotiroid ve Hashimoto tiroiditi mevcut olan 18 hastaya L-T4 tedavisi verilmiş ve kardiyak fonksiyonları açısından sağlıklı kontrol grubu ile tedavi öncesi, tedavinin 6. ve 12. aylarında doku Doppler ekokardiyografi ile karşılaştırmalar yapılmıştır. Sonuç olarak subklinik hipotiroidizmin kardiyak disfonksiyona neden olabileceği ve bu durumun L-T4 tedavisi ile geri dönebileceği gösterilmiştir.

Razvi ve arkadaşlarının (69) 2008 yılında yaptığı bir metaanalizde subklinik hipotiroidizm ile iskemik kalp hastalığı arasındaki ilişki üzerinde yaşın etkisi incelenmiş ve subklinik hipotiroidizmin genç popülasyonda da kardiyovasküler

mortaliteyi arttırdığı belirtilmiştir. Başka bir meta-analizde subklinik hipotiroidizmin <70 yaş grubu hastalarda kardiyovasküler mortaliteyi arttırdığı, 70-80 yaş grubu hastalarda etkisiz olduğu, >80 yaş grubu hastalarda ise atriyal fibrilasyon ve diğer taşiaritmilerin olasılığını azalttığı için kardiyovasküler mortaliteden koruduğu belirtilmiştir (70).

Karşıt görüşte olan araştırmacılar da mevcuttur. Toscano ve ark. yaptıkları bir çalışmada Down sendromu ile takipli subklinik hipotiroid ve ötiroid olan hastaları karşılaştırmış ve myokard fonksiyonlarında anlamlı farklılık saptamamışlardır (71). Bu çalışmanın sonucunda konjenital kalp hastalığı sıklığının yüksek olduğu Down sendromlu hasta grubunda yapılmış olması sebebi ile bulguların tüm topluma genellenemeyeceği, ancak subklinik hipotiroidizmin kalp fonksiyonlarını etkilemediğini gösteren başka çalışmalar da olması sebebi ile daha fazla çok merkezli, randomize kontrollü çalışmanın gerekli olduğu belirtilmiştir.

2.4. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi, çoğu kalp hastalıklarının takibinde önemli rol oynayan, güvenilir, noninvazif, tekrarlanabilir, nispeten pahalı olmayan ve kalp hastalıklarını kesin tanımlayabilme özelliğine sahip olan bir tekniktir. Ekokardiyografi, ultrason dalgalarının kardiyolojide kullanılma şekli olup, kardiyak anatomi, fizyoloji ve hemodinami konusunda detaylı bilgiler elde edilmesine noninvazif yoldan yardımcı olmaktadır (72,73).

2.4.1. Ekokardiyografinin sınıflandırılması

1. M-mode Ekokardiyografi

İlk kullanılan ekokardiyografi yöntemi olup kardiyak kontraksiyonda yayılan dalgaların vertikal eksendeki hareketinin kaydedilmesi tekniğine dayanır. Horizontal X eksenı zamanı, vertikal Y eksenı ise dokuların göğüsten uzaklığını ölçer. Bu yöntem ile kalbin anatomik yapısı hakkında kısmen bilgi edinilebilir fakat yapısal kalp anomalilerini belirlemede yetersiz kalmaktadır.

2. İki Boyutlu Ekokardiyografi

Bu teknikte ultrason dalgaları dokuya bir yelpaze gibi yayılır ve bu yelpaze 90 derecelik bir sektörü tarar, böylece görüntü oluşur. En ve boy gibi iki boyut olduğundan “iki 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 Avusturyalı bir fizikçi olan C.J. Doppler tarafından 19. yüzyılda ortaya atılmıştır fakat klinik kullanıma uyarlanması son iki dekatta mümkün olmuştur. Bu teknikte ultrason dalgaları hareketli hedeflere (kan, eritrositler) yönelmiştir. Kalp boşlukları, kapaklar ve büyük damarlardaki kan akımını inceler. Belli hızda, kısa aralıklarla(Pulsed Wave Doppler) veya devamlı (Continuous Wave Doppler) gönderilen ses dalgaları, eritrositlere çarparak geriye yansır ve geri gelen sesle eritrositlerin hareket yönü ve hızı belirlenebilir. Böylece ultrason dalgalarından oluşan bir adacık halindeki istediğimiz bölgedeki (sample volüm) kan akımı tetkik edilmiş olur. Kan akımı transduserden uzaklaşıyorsa negatif, transdusere yaklaşıyorsa pozitif trase çizmektedir.

Bu yöntem bugün kardiyolojide 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 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 transdusere yaklaşp uzaklaşması özelliğine göre renkli olarak görüntülemeyi 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.

4. Doku Doppler Ekokardiyografi

Bu teknik miyokardiyal hareket hızının ölçüldüğü nispeten yeni bir tekniktir. Doku Doppler görüntüleme tekniği, konvansiyonel “pulsed” Doppler’in modifiye şeklidir ve miyokardiyal hızları analiz ederek kardiyak fonksiyonların araştırılmasını sağlar. Konvansiyonel Doppler tekniğinde, kalp içerisinde yüksek hız ve düşük amplitüd ile hareket eden kanın akım hızı elde edilirken, düşük hız ve yüksek amplitüdü olan duvar hareketleri filtre edilmektedir. Doku Doppler görüntüleme tekniğinde bu filtrasyon en alt düzeye indirilerek ve kazanç ayarı kan akım sinyalleri kaybolana kadar düşürülerek, miyokarda ait olan yüksek amplitüd ve düşük hızlı hareketler görüntülenmektedir. Bu nedenle ventriküllerin global ve bölgesel, sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilebilmesinde kullanılabilmektedir (74). İki tip doku Doppler ekokardiyografi vardır;

- Renkli doku Doppler ekokardiyografi: İki boyutlu RDD ve M-mode DD olmak üzere iki farklı şekilde kullanılmaktadır. Bu tekniklerde duvar hareketleri hız ve yönlerine göre farklı renklerde kodlanırlar. Transdusere doğru hareket eden kardiyak dokular kırmızı, transduserden uzaklaşan dokular ise mavi renkte kodlanır. Elde edilen görüntünün kaydı yapılarak daha sonra post-processing tekniği ile doku hızları kantitatif olarak değerlendirilir (75). Renkli M-mod doku Doppler özellikle endokardiyal ve epikardiyal hızların farklılığını ortaya koymada kullanım alanı bulmuştur.
- “Pulsed wave” doku Doppler ekokardiyografi (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 m/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 (76).

PWDD tekniği ile miyokarda ait sistolik ve diyastolik dalgalar elde edilir. PWDD tekniği de konvansiyonel Doppler tekniğinde olduğu gibi açı 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 anterior septum ve posterior duvarın kısa eksen boyunca olan hareketleri Doppler dalgalarına paraleldir. Bu sebeple parasternal pencereden PWDD ile sadece bu iki duvarın kısa eksen üzerindeki hareketleri değerlendirilebilir. Uzun eksen boyunca olan hareketlerin değerlendirilebilmesi 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 kısmen sabit olduğu için apikal segmentlere ait hareket hızlarının elde edilmesi çoğu kez mümkün olmamaktadır (77).

PWDD'in geniş kullanım alanları yanında bazı kısıtlamaları da bulunmaktadır. Başlıca kısıtlaması, hedef miyokardiyal segmentin hızının komşu miyokardiyal segmentin hareketinden ve kalbin rotasyonel hareketinden 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 (78).

2.4.2. Doppler tekniği ile ventrikül fonksiyonlarının değerdendirilmesi

2.4.2.a. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının değerdendirilmesi

Son yıllarda invazif bir teknik olan kateter anjiyografi kullanımını azaltan Doppler ekokardiyografi ile sağlıklı çocuklarda, erişkinlerde ve kalp hastalarında ventriküllerin diyastolik fonksiyonları çalışılabilir hale gelmiştir (82,83). Çalışmalar diyastolik fonksiyon bozukluklarının sistolik fonksiyonlar bozulmadan önce başladığı yönde veriler sunmaktadır. Bundan dolayı diyastolik fonksiyon bozukluğunun saptanması, hastalığın erken döneminde tanısının koyulmasına olanak sağlar (79). Diyastolik fonksiyonların değerdendirilmesi, bu fonksiyonları belirleyen çok sayıda ve karmaşık faktör olmasından dolayı oldukça güçtür. Bu faktörler relaksasyon, pasif kompliyanıslı atriumların kasılması, koronerlerin erektil etkisi, viskoelastik özellikler, ventriküler etkileşim ve perikardın sınırlayıcı etkisidir (79). Diyastolik fonksiyonlar ayrıca yaş, kalp hızı, miyokardın kasılması ve önyük gibi değışkenlerden de etkilenmektedir ki, objektif bir değerdendirme için bu değışkenlerin elimine edilmesi gerekmektedir (79-81).

Sol ventrikül diyastolünün safhaları dört bölümden oluşur (84-86) :

1. İzovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRT): İzovolümetrik gevşeme sırasında ventriküllere kan akışı olmadan yani volüm değışikliği olmadan basınç hızla düşmektedir. Sistol sonunda başlar, erken diyastolün başında sonlanır.
2. Hızlı doluş safhası (pasif doluş): Miyokardiyal gevşeme sonucunda sol ventrikül basıncının düşmesi, atriyoventriküler kapakların açılması ile sol ventrikülün hızlı doluş safhası başlar. Erken diyastolik akım (E) dalgası EKG de T dalgasından sonra kaydedilir. PWDD incelemesinde ilk dominant negatif olan dalgadır.
3. Diyastaz: Miyokard gevşeme hareketinin devam ettiği, düşük bir akım hızında ventriküle dolumun sürdüğü dönemdir. Bazı kaynaklarda ventriküle akımın kısa bir süre durması olarak da tarif edilir.
4. Yavaş doluş safhası (atriyal kontraksiyon): Bu dönem PWDD incelemesinde ikinci negatif dalga olarak görülür (A dalgası). A dalgası EKG de P dalgasından sonra gelir.

Sol ventrikülün mevcut diyastolik disfonksiyonundan etkilenen bu safhalar ve ilgili parametreler noninvazif olarak Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilebilir. Sample volüm, apikal dört boşluk yaklaşımla sol ventrikül giriş yoluna, mitral kapağın hemen proksimaline tercihen mitral anulus hizasına, giriş akımı paterni elde etmek amacıyla yerleştirilir. Normalde mitral akım eğrisi önce hızlı doluş dönemi, daha sonra da atriyal kontraksiyon safhasından dolayı “M” şeklindedir. Sağlıklı çocuk ve adolesanlarda bu “M” şeklindeki laminar akımın birinci bölümü “E” dalgasıdır ve ikinci bölüm olan “A” dalgasından daha yüksek amplitüdüdür ($E/A > 1$).

Mitral kapağa ait Doppler akım örneğinde 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 dalgasının maksimum velositesine ulaşma zamanı (sn)
- E Deselerasyon: Erken diyastolik akım velositesinin azalma hızı; E dalgası zirvesi ile bu dalganın bittiği nokta arasındaki doğrunun eğimi (m/sn^2)
- E 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 izovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRT): Sol ventrikül ejeksiyonunun 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): Atriyal doluşa ait akım örneğinin (A dalgası) integrali (cm)
- EVTI/AVTI

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.

2.4.2.b. Sol ventrikül sistolik fonksiyonunun değerlendirilmesi

Ventrikül performansının değerlendirilmesinde en sık kullanılan parametreler LVEF (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu) ve FS (kısılma fraksiyonu)'dir. Global olarak sol ventrikül sistolik fonksiyonu en sıklıkla M-mode ekokardiyografi ile FS, LVEF ve dairesel liflerin ortalama kısılma hızı (mVcf) ölçülerek değerlendirilir. FS sol ventrikül diyastolik çapı ile sistolik çapı arasındaki farkın 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. Yüzde (%) olarak ifade edilir.

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

2.4.2.c. PWDD ile değerlendirilen parametreler

Sistolde PWDD ile iki dalga elde edilir;

- 1- İzovolümetrik kontraksiyon fazında düşük hızlı, çok kısa süreli, unifazik veya bifazik bir dalga görüntülenir. Bu dalga kalbin rotasyonel hareketi ile izah edilmektedir. Çünkü izovolümetrik 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 (87). İzovolümetrik kontraksiyon PWDD ile bölgesel olarak değerlendirildiği için "bölgesel IVK" olarak ifade edilir.
- 2- Ejeksiyon fazında apikal incelemede pozitif bir dalga kaydedilir. Bu sistolik dalga semilunar kapakların açılmasıyla başlar ve ikinci kalp sesinden önce, yani semilunar kapakların kapanmasından önce sonlanır.

Diyastolde PWDD ile üç dalga elde edilir;

- 1- İzovolümetrik relaksasyon sırasında düşük hızlı, kısa süreli, unifazik veya bifazik bir dalga elde edilir. Bu dalga da kalbin rotasyonel hareketine bağlıdır. PWDD ile her segment içi ayrı ölçüldüğünden "bölgesel IVR" olarak isimlendirilir. Bölgesel IVR zamanı (IVRZ),

mitral akımdan ölçülen global IVRZ'den daha kısadır (88). Çünkü erken diyastolde, sol ventrikül doluşu pasif olmayıp aktif miyokardiyal relaksasyon sayesinde başlatılır. İzovolümetrik 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 (88).

- 2- Erken diyastolik doluşla birlikte izlenen dalga (E') apikal incelemede negatiftir. İzovolümetrik 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 miyokard relaksasyonuna bağlı olup önyükten kısmen bağımsızdır (89-92). 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 miyokardda 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 dalgası) oluşur. Bu, atriyal kontraksiyonla atılan kanın ventrikülde yaptığı genişleme hareketinin oluşturduğu dalgadır (77). 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.

3. OLGULAR VE YÖNTEM

3.1. Olgular

Çalışma grubu, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran ve/veya L-T4 tedavisi almaksızın subklinik hipotiroidizm tanısı ile izlenen, sT4 ve TSH ölçümlerinde en az 2 kez “TSH:4.5-10 µIU/ml, sT4:0.9-1.7 ng/dl” arasında bulunmuş olan, prepubertal dönemde 2-10 yaş aralığında kız ve 2-12 yaş aralığındaki erkek çocukları içeren 16 olgudan oluşmaktaydı. Bu kriterlere uyan ve çalışmaya katılmayı kabul eden olgulara, bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra L-T4 tedavisi başlanarak çalışma planı çerçevesinde 6 ay izlem planlandı. İzlem süresince 9 olgunun 6. ay, 16 olgunun ise 3. ay kontrolleri tamamlandı. Kalan olguların izlemine devam edildi.

Olgu seçiminde dışlanma ölçütleri; Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, tiroid hormon direnci varlığı, iyot eksikliği, tiroid ve kemik metabolizmasını etkileyebilecek ilaç kullanımı, tiroid bezi cerrahisi ve/veya boyun bölgesine radyoterapi öyküsü, kronik hastalık (diyabet, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, talasemi...), genetik sendromlar (Down sendromu, Turner sendromu...), obezite ve boy kısalığı eşliği (boy standart sapma skoru <-2) olarak tanımlandı.

3.2. Çalışma Planı

- Çalışma başlangıcı (L-T4 tedavisi öncesi): Olguların antropometrik verileri, semptomları, fizik muayene bulguları kayıt altına alınıp transtorasik ekokardiyografik değerlendirmeleri yapıldı.
- L-T4 tedavisi: Oral levotiroksin tedavisinin sabah, kahvaltı öncesi, TSH<4.5µIU/ml, sT4>0.9 ng/dl düzeyini sağlayacak dozda (1-3 µg/kg/gün) verilmesi planlandı.
- Tedavinin 1. ayı: sT3, sT4, TSH ölçümleri yapıldı.
- Tedavinin 3. ayı: Antropometri ve serum sT3, sT4, TSH düzeyleri değerlendirildi ve transtorasik ekokardiyografi verileri kaydedildi.

- Çalışma sonu (L-T4 tedavisinin 6. ayı): Olguların antropometrik verileri, serum sT3, sT4, TSH düzeyleri değerlendirildi ve transtorasik ekokardiyografi verileri kaydedildi.

Olguların 6 aylık L-T4 tedavisi öncesi ve sonrası değerlendirilen tüm ölçütleri karşılaştırıldı ve bu ölçütlerin L-T4 tedavisi ile ilişkisi araştırıldı.

3.3. Antropometrik Veri

Olguların boy ve vücut ağırlığı ölçümleri, Harpenden boy ölçüm aleti ve tartı aleti kullanılarak yapıldı. Boy standart sapma skorları [(olgunun boyu (cm) - ideal boy (cm)) / SS] ve vücut kitle indeksleri (kg/m^2) formülüyle hesaplandı (93,94).

3.4. Ekokardiyografi Kayıtları

Çalışmanın planlanması sırasında belirlenmiş olan bir pediatrik kardiyoloji uzmanı tarafından hastaların kardiyovasküler sistem muayenesi yapıldı. Ekokardiyografik görüntüler ve Doppler kayıtları 3 MHz probe kullanılarak GE Vivid 7 Pro ekokardiyografi cihazı ile elde edildi. M-mode ekokardiyografi, PW Doppler ekokardiyografi ve renkli doku Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilmesi yapıldı. Sol ventrikül çapları, sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çapları ve ejeksiyon fraksiyonları iki boyutlu görüntüleme kılavuzluğunda M-mode ekokardiyografi ile ölçüldü. M-mode ve iki boyutlu transmitral pulsed wave Doppler hız kayıtları ile 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.

Üçüncü ve altıncı aylarda olgular yeniden değerlendirildi. Yapılan değerlendirmelerde alınan sonuçlar birbirleriyle karşılaştırıldı.

3.5. İstatistiksel Analiz

Veriler PASW 20 (SPSS/IBM, Chicago, IL, USA) kullanılarak analiz edildi. Örnekleme tanımlamak için frekans dağılımı, ortalama, standart sapma gibi tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk varsayımı “Shapiro Wilk testi” ile incelendi. Parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda bağımsız iki grup ortalamalarının farkı “Student t testi” ve bağımlı grup ortalamalarının farkı "iki eş arası t testi" ile belirlendi. Parametrik test varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda ise bu testlerin parametrik olmayan alternatifleri olan “Mann-Whitney U” ya da “Wilcoxon Sign Rank” testi kullanıldı. Analizlerde farklılıkların belirlenmesi için %95 anlamlılık düzeyi (ya da $\alpha=0.05$ hata payı) kullanıldı. İki'den fazla bağımlı grubun karşılaştırılmasında non-parametrik testlerden Friedmann testi kullanıldı. Çözümleme sonucunda gruplar arasında beliren anlamlı farkın kaynağını belirlemek amacıyla yapılan post-hoc test Bonferroni düzeltmesi ile uygulandı.

4. BULGULAR

Subklinik hipotiroidizm tanı kriterlerini taşıyan toplam 16 olgu çalışma kapsamında prospektif olarak değerlendirildi. 6 aylık izlem süreleri tamamlanan olgu sayısı 9, 3 aylık izlem süreleri tamamlanan olgu sayısı 16 iken kalan olguların izlemine devam edildi. İzlem esnasında hiçbir olguda puberte başlangıcı gözlenmedi.

Çalışmaya dahil edilen olguların %50'si kız (n=8), %50'si erkekti (n=8). Hastaların ortalama takvim yaşı $7,41 \pm 2,75$ yıl olarak saptandı.

16 olguda L-T4 tedavisi öncesi ortalama sT3: $4,27 \pm 0,50$ pg/ml, sT4: $1,32 \pm 0,11$ ng/dl ve TSH: $6,28 \pm 1,32$ μ IU/ml idi.

L-T4 tedavisinin 1. ayını tamamlayan 16 olguda 1. ayda ortalama sT3: $4,12 \pm 0,46$ pg/ml, sT4: $1,42 \pm 0,19$ ng/dl ve TSH: $4,05 \pm 2,05$ μ IU/ml olarak bulundu. sT4 düzeylerinde saptanan artış istatistiksel olarak anlamlı değilken, TSH düzeylerinde saptanan azalma istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,001$). Ortalama sT3 düzeyinde gözlenen azalma anlamlı bulunmadı (Tablo 4.1.).

T4 tedavisinin 3. ayını tamamlayan 16 olguda 3. ayda ortalama sT3: $4,18 \pm 0,73$ pg/ml, sT4: $1,48 \pm 0,42$ ng/dl ve TSH: $4,07 \pm 1,51$ μ IU/ml olarak bulundu. sT4 düzeylerinde saptanan artış ve sT3 düzeylerinde saptanan azalma istatistiksel olarak anlamlı değilken, TSH düzeylerinde saptanan azalma 0. ay ile 1. ay ve 3. aylar arasında yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$, $p < 0,001$) (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. 3 aylık izlemi tamamlanan 16 olgunun tiroid fonksiyon testlerinin karşılaştırılması.

n=16	0. ay	1. ay	3. ay	p (0-1-3 ay)	p (0-1. ay)	p (0-3. ay)	p (1-3. ay)
sT3 (N: 1,8-4,6 pg/ml)	$4,27 \pm 0,50$	$4,12 \pm 0,46$	$4,18 \pm 0,73$	0,22	0,18	0,57	0,64
sT4 (N: 0,93-1,7 ng/dl)	$1,33 \pm 0,12$	$1,43 \pm 0,19$	$1,48 \pm 0,42$	0,14	0,05	0,07	0,61
TSH (N: 0,27-4,5 μ IU/ml)	$6,29 \pm 1,32$	$4,05 \pm 2,05$	$4,07 \pm 1,51$	<0,001	<0,001	<0,001	0,89

sT3: Serbest T3, sT4: Serbest T4, TSH: Tiroid uyarıcı hormon.

L-T4 tedavisinin 6. ayını tamamlayan 9 olguda 6. ayda ortalama sT3: $4,23 \pm 0,53$ pg/ml, sT4: $1,55 \pm 0,34$ ng/dl ve TSH: $4,25 \pm 1,01$ μ IU/ml olarak bulundu. sT4 düzeyinde saptanan artış ve sT3 düzeyinde saptanan azalma istatistiksel olarak anlamlı değilken, TSH düzeyinde saptanan azalma 0. ve 6. ay arasında yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,03$) (Tablo 4.2.).

Tablo 4.2. 6 aylık izlemi tamamlanan 9 olgunun tiroid fonksiyon testlerinin karşılaştırılması.

n=9	0. ay	1. ay	3. ay	6. ay	p (0-1-3-6. ay)	p (0-6. ay)	p (1-6. ay)	p (3-6. ay)
sT3 (N: 1,8-4,6 pg/ml)	$4,36 \pm 0,64$	$4,30 \pm 0,29$	$4,34 \pm 0,62$	$4,23 \pm 0,53$	0,83	0,37	0,64	0,68
sT4 (N: 0,93- 1,7 ng/dl)	$1,30 \pm 0,12$	$1,37 \pm 0,12$	$1,35 \pm 0,19$	$1,55 \pm 0,34$	0,15	0,12	0,07	0,29
TSH (N: 0,27- 4,5 μ IU/ml)	$6,51 \pm 1,51$	$4,82 \pm 1,96$	$4,11 \pm 1,59$	$4,25 \pm 1,01$	0,008	0,03	0,59	0,86

sT3: Serbest T3, sT4: Serbest T4, TSH: Tiroid uyarıcı hormon.

3 aylık izlemi tamamlanan 16 olgunun tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayında yapılan sistolik fonksiyonlarının karşılaştırılmasında bulgular arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 4.3.).

Tablo 4.3. 3 aylık izlemi tamamlanan 16 olgunun sistolik fonksiyonlarının karşılaştırılması.

n=16	0. ay	3. ay	p
Ao (cm)	$1,85 \pm 0,53$	$1,63 \pm 0,67$	0,46
LA (cm)	$2,23 \pm 0,51$	$2,31 \pm 0,39$	0,78
Ao/LA	$0,94 \pm 0,10$	$1,08 \pm 0,29$	0,44
IVSd (cm)	$0,58 \pm 0,08$	$0,61 \pm 0,16$	0,49
LVd (cm)	$3,70 \pm 0,62$	$3,51 \pm 0,83$	0,51
Add (cm)	$0,61 \pm 0,10$	$0,56 \pm 0,16$	0,30
IVSs (cm)	$0,90 \pm 0,13$	$0,90 \pm 0,20$	0,91
LVs (cm)	$2,12 \pm 0,52$	$2,02 \pm 0,53$	0,62
Ads (cm)	$0,92 \pm 0,13$	$1,03 \pm 0,21$	0,11
EF (%)	$72,43 \pm 6,34$	$70,88 \pm 6,65$	0,53
FS (%)	$41,55 \pm 5,78$	$39,88 \pm 6,19$	0,47

Ao: Aort çapı, LA: Sol atriyum çapı, Ao/LA: Aort çapının sol atriyum çapına oranı, IVSd: Diyastolde interventriküler septum kalınlığı, LVd: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, Add: Diyastolde arka duvar kalınlığı, IVSs: Sistolde interventriküler septum kalınlığı, LVs: Sol ventrikül sistol sonu çapı, Ads: Sistolde arka duvar kalınlığı, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, FS: Kısılma fraksiyonu.

6 aylık izlemi tamamlanan 9 olgunun sistolik fonksiyonlarının karşılaştırılmasında bulgular arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 4.4.). EF (ejeksiyon fraksiyonu) ve FS (kısalma fraksiyonu) parametreleri kalbin sistolik fonksiyonlarını önemli ölçüde değerlendiren parametreler olup, normal değerleri EF>%60 ve FS>%30 olarak kabul edilir. Çalışma süresince 6 aylık izlemi tamamlanan 9 olgunun hiçbirinde EF ve FS değerlerinde klinik anlamlı olabilecek patolojik değer saptanmadı.

Tablo 4.4. 6 aylık izlemi tamamlanan 9 olgunun sistolik fonksiyonlarının karşılaştırılması.

n=9	0. ay	3. ay	6. ay	p (0-3-6. ay)	p (0-3. ay)	p (3-6.ay)	p (0-6. ay)
Ao (cm)	1,64±0,53	1,29±0,51	1,51±0,49	0,96	0,46	0,34	0,18
La (cm)	2,14±0,64	2,18±0,30	2,09±0,21	0,93	1,00	0,59	0,83
Ao/La	0,96±0,11	0,96±0,16	1,06±0,13	0,91	0,28	0,47	0,29
IVSd (cm)	0,56±0,09	0,57±0,13	0,61±0,22	0,74	0,40	1,00	0,61
LVd (cm)	3,54±0,63	3,46±0,88	3,22±0,48	0,15	0,27	0,20	0,11
Add (cm)	0,59±0,11	0,47±0,09	0,56±0,13	0,02*	0,09	0,18	0,35
IVSs (cm)	0,93±0,09	0,84±0,20	0,89±0,10	0,74	0,91	0,55	0,35
LVs (cm)	1,88±0,45	1,95±0,49	2,03±0,43	0,50	0,18	0,59	0,27
Ads (cm)	0,97±0,09	0,94±0,10	0,97±0,15	0,69	0,57	0,46	0,67
EF (%)	75,5±5,53	69,20±4,32	71,11±0,15	0,26	0,12	0,25	0,06
FS (%)	44,13±5,79	38,05±3,95	40,22±4,71	0,31	0,11	0,21	0,06

Ao: Aort çapı, LA: Sol atriyum çapı, Ao/LA: Aort çapının sol atriyum çapına oranı, IVSd: Diyastolde interventriküler septum kalınlığı, LVd: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, Add: Diyastolde arka duvar kalınlığı, IVSs: Sistolde interventriküler septum kalınlığı, LVs: Sol ventrikül sistol sonu çapı, Ads: Sistolde arka duvar kalınlığı, EF: Ejeksiyon fraksiyonu FS: Kısalma fraksiyonu, *: Bonferroni düzeltmesi sonrası istatistiki anlam bulunmadı.

3 aylık izlemi tamamlanan 16 olgunun tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayında değerlendirilen diyastolik fonksiyonlarının karşılaştırılmasında ME/A oranında artış saptandı ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$) (Tablo 4.5.).

Tablo 4.5. 3 aylık izlemi tamamlanan 16 olgunun diyastolik fonksiyonlarının karşılaştırılması.

n=16	0. ay	3. ay	p
Pa (m/sn)	1,18±0,19	1,15±0,20	0,54
ME (m/sn)	1,15±0,22	1,00±0,06	0,06
MA (m/sn)	0,67±0,11	0,59±0,09	0,09
ME/A (m/sn)	0,87±0,19	1,68±0,37	<0,001
TE (m/sn)	0,84±0,13	0,81±0,13	0,53
TA (m/sn)	0,55±0,10	0,49±0,07	0,51
TE/A (m/sn)	1,39±0,43	1,48±0,37	0,87
AO (m/sn)	1,11±0,14	1,19±0,18	0,15

Pa: Pulmoner kapak akım hızı, ME: Mitral E dalgası, MA: Mitral A dalgası, ME/A: Mitral E dalgasının A dalgasına oranı, TE: Triküspit E dalgası, TA: Triküspit A dalgası, TE/A: Triküspit E dalgasının A dalgasına oranı, Ao: Aort kapağı akım hızı.

6 aylık izlemi tamamlanan 9 olgunun diyastolik fonksiyonlarının karşılaştırılmasında bulgular arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 4.6.)

Tablo 4.6. 6 aylık izlemi tamamlanan 9 olgunun diyastolik fonksiyonlarının karşılaştırılması.

n=9	0. ay	3. ay	6. ay	p (0-3-6. ay)	p (0-3.ay)	p (0-6. ay)	p (3-6. ay)
Pa (m/sn)	1,12±0,17	1,17±0,24	1,15±0,20	0,66	0,55	0,89	0,72
ME (m/sn)	1,20±0,23	1,01±0,03	0,97±0,16	0,02*	0,07	0,06	0,35
MA (m/sn)	0,69±0,09	0,61±0,09	0,60±0,10	0,57	0,08	0,12	1,00
ME/A (m/sn)	0,89±0,23	1,67±0,40	1,72±0,42	0,14	0,12	0,09	0,83
TE (m/sn)	0,86±0,15	0,85±0,05	0,80±0,16	0,50	0,52	0,18	0,14
TA (m/sn)	0,54±0,14	0,49±0,06	0,51±0,13	0,28	0,50	0,21	0,50
TE/A (m/sn)	1,47±0,46	1,31±0,42	1,22±0,27	0,06	0,89	0,23	0,11
AO (m/sn)	1,04±0,11	1,16±0,23	1,05±0,11	0,22	0,14	0,66	0,59

Pa: Pulmoner kapak akım hızı, ME: Mitral E dalgası, MA: Mitral A dalgası, ME/A: Mitral E dalgasının A dalgasına oranı, TE: Triküspit E dalgası, TA: Triküspit A dalgası, TE/A: Triküspit E dalgasının A dalgasına oranı, Ao: Aort kapağı akım hızı *: Bonferroni düzeltmesi sonrası istatistiksel anlam bulunmadı.

3 aylık izlemi tamamlanan 16 olgunun tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayında yapılan doku Doppler değerlendirmelerinin karşılaştırılmasında bulgular arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 4.7.).

Tablo 4.7. 3 aylık izlemi tamamlanan 16 olgunun doku Doppler değerlendirmesinin karşılaştırılması.

n=16	0. ay	3. ay	p
S (m/sn)	0,09±0,01	0,08±0,01	0,09
E (m/sn)	0,16±0,03	0,15±0,02	0,07
A (m/sn)	0,08±0,01	0,08±0,02	0,37
E/A	1,96±0,54	1,94±0,48	0,90
IKT (msn)	64,75±10,39	60,60±10,25	0,15
IRT (msn)	70,00±10,56	58,74±11,58	0,50
ST (msn)	237,18±25,12	248,83±28,47	0,22
MPI	0,54±0,08	0,48±0,09	0,07

S: S dalgası, E: Mitral E dalgası, A: Mitral A dalgası, E/A: Mitral E dalgasının A dalgasına oranı, IKT: İzovolumetrik kontraksiyon zamanı, IRT: İzovolumetrik relaksasyon zamanı, ST: Sistol zamanı, MPI: Miyokardiyal performans indeksi.

6 aylık izlemi tamamlanan 9 olgunun doku Doppler incelemelerinin karşılaştırılmasında bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.8.)

Tablo 4.8. 6 aylık izlemi tamamlanan 9 olgunun doku Doppler değerlendirmesinin karşılaştırılması.

n=9	0. ay	3. ay	6. ay	p (0-3-6.ay)	p (0-3. ay)	p (0-6. ay)	p (3-6. ay)
S (m/sn)	0,09±0,01	0,08±0,01	0,08±0,01	0,12	0,12	0,12	0,76
E (m/sn)	0,17±0,03	0,15±0,02	0,14±0,02	0,05	0,08	0,53	0,22
A (m/sn)	0,08±0,01	0,08±0,02	0,07±0,01	0,10	0,34	0,09	0,20
E/A	1,97±0,61	1,91±0,52	2,08±0,38	0,88	0,91	0,89	0,67
IKT (msn)	61,83±10,75	59,87±8,62	59,66±6,36	0,99	0,16	0,55	0,81
IRT (msn)	55,53±7,46	58,13±12,07	60,55±11,35	0,72	0,51	0,29	0,86
ST (msn)	238,27±27,76	250,33±10,11	254,18±10,72	0,17	0,23	0,11	0,52
MPI	0,50±0,08	0,48±0,08	0,41±0,17	0,20	0,08	0,12	0,29

S: S dalgası, E: Mitral E dalgası, A: Mitral A dalgası, E/A: Mitral E dalgasının A dalgasına oranı, IKT: İzovolumetrik kontraksiyon zamanı, IRT: İzovolumetrik relaksasyon zamanı, ST: Sistol zamanı, MPI: Miyokardiyal performans indeksi

5. TARTIŞMA

Tiroid hormonları tarafından etkilenen hedef organlardan biri de kalptir. Tiroid hormon bozukluğu varlığında kardiyovasküler disfonksiyon gelişebileceği yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (11).

Ekokardiyografi yakın dönemdeki gelişmeler ile birlikte birçok kardiyak parametreyi değerlendirebilen ve çoğu kalp hastalıklarının kesin tanısında yeterli olabilen noninvazif, tekrarlanabilir ve nispeten pahalı olmayan bir tekniktir. Özellikle kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonları hakkında daha değerli veriler sunan ve çalışmamızda da kullandığımız PWDD ekokardiyografi tekniği ile üç boyutta hareket eden miyokard dokusunun hareket hızına görece miyokard doku kompliyansı değerlendirilmektedir. Mitral kapak lateral annulus ve mitral kapak interventriküler septumdan alınan “E” ve “A” temel ölçütlerdir. E/A oranı diyastolik fonksiyonlar hakkında önemli bilgiler veren bir ölçüttür. Yüksek E/A oranı diyastolik fonksiyonların iyi olduğu yönünde yorumlanırken, düşük E/A oranı diyastolik disfonksiyona işaret edebilir. MPI (miyokardiyal performans indeksi) eş zamanlı ölçülen kardiyak zaman intervalleri olan sistolik ve diyastolik zamanların oranlanması yoluyla hesaplanan bir parametre olup, her iki kardiyak siklusun da değerlendirildiği ortak bir ölçüt olması bakımından önem taşımaktadır.

Subklinik hipotiroidizm ile kardiyovasküler sistem arasındaki ilişki ancak yakın dönemde detaylı bir şekilde incelenmeye başlanmıştır (61,62). Yapılan çalışmalarda bulunan sonuçlara göre subklinik hipotiroidizmin kardiyovasküler risk faktörü olup olmadığı konusu hala tartışmalıdır. Ayrıca bu çalışmaların çoğunun erişkin yaş grubunu kapsamaması ve çocukluk yaş grubunda yapılan çalışmaların sayıca az ve dar ölçekli olması nedeniyle subklinik hipotiroidizme yaklaşım konusunda hala bir görüş birliği sağlanamamıştır.

McDermott ve arkadaşlarının (64) 2001 yılında yaptıkları ve subklinik hipotiroidizmin hafif bir tiroid yetersizliği olduğunu ve tedavi edilmesi gerektiğini vurguladıkları çalışmada, subklinik hipotiroidizmin sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu, sistolik disfonksiyon, artmış ateroskleroz ve miyokardiyal infarktüs riski ile beraber olduğu saptanmıştır.

Aghini-Lombardini ve arkadaşlarının (96) 2006 yılında yaptıkları subklinik hipotiroid 24 erişkin olguyu kapsayan çalışmalarında, subklinik hipotiroidizmin miyokardiyal disfonksiyona neden olduğu belirtilmiştir.

Arem ve arkadaşlarının (66) 1996 yılında yaptıkları ve subklinik hipotiroid olguların istirahat ve egzersizde sistolik ve diyastolik kardiyak fonksiyonlarının Doppler ekokardiyografi kullanılarak değerlendirildiği çalışmalarında bu olgularda normal kalp yapısı, egzersizde hafif uzamış preeksiyon periyodu ve istirahatte azalmış ejeksiyon fraksiyonu olduğu saptanmıştır. Bu parametrelerin L-T4 tedavisi ile normale döndüğü bildirilmiştir.

Çalışmamızda subklinik hipotiroidizm saptanan 16 olgunun tedavi öncesi değerlendirilen sistolik ve diyastolik kardiyak ölçütleri normal sınırlar içinde bulundu (Tablo 4.3, 4.4, 4.5, 4.6).

Onaltı olgunun tedavi öncesi yüksek bulunan TSH değerleri fizyolojik dozda L-T4 tedavisinin 1., 3. ve 6. aylarında yeniden değerlendirildiğinde normal dağılım içinde ve anlamlı ölçüde azalmış olarak bulundu. sT3 ve sT4 düzeylerinde anlamlı değişiklik gözlenmedi (Tablo 4.1 ve 4.2). Olguların tiroid hormon profillerinin tedaviyi izleyen 1., 3. ve 6. aylarda ötiroid düzeyde bulunması, uygulanan L-T4 tedavisinin TSH düzeylerini normal aralığa getiren, ancak tiroid hormon düzeylerini anlamlı ölçüde etkilemeyen fizyolojik dozda olduğunun kanıtı olarak kabul edildi.

Tedavinin 1. ayından sonra ötiroid hale gelen olguların 3. ayda sistolik ve diyastolik kardiyak ölçütleri yeniden değerlendirildiğinde, sistolik fonksiyonlarda anlamlı değişiklik gözlenmezken, diyastolik fonksiyon ölçütlerinden ME/A oranında anlamlı ölçüde artış olduğu görüldü. Bu durum diyastolik fonksiyonlarda iyileşme olarak yorumlandı. Bu konuda literatürde de bazı çalışmalar mevcuttur. Öner ve arkadaşlarının (95) 2011 yılında yaptıkları ve subklinik hipotiroid erişkin olgularda kardiyak fonksiyonları doku Doppler ekokardiyografi ile değerlendirdikleri bir çalışmada, subklinik hipotiroid 27 hasta, 22 sağlıklı erişkin ile karşılaştırıldığında, olgularda yüksek MA hızı ve düşük ME/A oranı ile karakterize ağır derecede diyastolik disfonksiyon saptanmıştır. Biondi ve arkadaşlarının (57) yaptığı bir çalışmada subklinik hipotiroid olgularda sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu olduğu gösterilmiş ve L-T4 tedavisi ile 6. ay

sonunda bu disfonksiyonun düzeldiği saptanmıştır. Monzani ve arkadaşlarının (55) subklinik hipotiroid olgularda yaptıkları plasebo-kontrollü bir çalışmada, levotiroksinin kardiyak yapı ve fonksiyonlar üzerine etkisi değerlendirilmiş, bu hastalarda sistolik ve diyastolik disfonksiyon olduğu saptanmış ve L-T4 tedavisi ile klinik hipotiroidizm gelişiminin engellendiği, miyokardiyal disfonksiyonun düzeldiği bildirilmiştir. Mariotti ve arkadaşlarının (68) yaptıkları bir çalışmada, L-T4 tedavisinin sınırda hipotiroid olarak tanımlanan olgulardaki kardiyak etkileri incelenmiştir. Subklinik hipotiroid ve Hashimoto tiroiditi mevcut olan 18 hastaya L-T4 tedavisi verilmiş ve kardiyak fonksiyonları açısından sağlıklı kontrol grubu ile tedavi öncesi, tedavinin 6. ve 12. aylarında doku Doppler ekokardiyografi ile karşılaştırmalar yapılmıştır. Sonuç olarak subklinik hipotiroidizmin kardiyak disfonksiyona neden olabileceği ve bu durumun L-T4 tedavisi ile geri dönebileceği gösterilmiştir.

Altıncı ay değerlendirmesinde de sistolik fonksiyonlarda anlamlı değişiklik saptanmadı. Altıncı ay ME/A oranı 0. ve 3. ay düzeyleriyle karşılaştırıldığında orandaki artışın devam etmesine karşın, anlamlı ölçüde olmadığı gözlemlendi. Altıncı ayını tamamlayan hasta sayısının görece az olmasının sonucu etkileyebileceği düşünüldü.

Tedavinin 3. ve 6. aylarında gerçekleştirilen doku Doppler değerlendirilmesinde MPI değerlerinde gözlenen ve iyileşme olarak yorumlanabilecek düşüklük anlamlı ölçüde bulunmadı.

Çalışmanın sonuçları hipotezi destekler nitelikte bulunmuştur. Çocukluk yaş grubunda fizyolojik dozda uygulanan ve tiroid hormon profillerini ötiroid hale getiren L-T4 tedavisinin, subklinik hipotiroidizmin olası olumsuz sonuçlarını engellerken, kardiyak fonksiyonlar üzerinde olumsuz sonuçlar oluşturmaması fizyolojik doz L-T4 tedavisinin güvenilir olduğunu düşündürmektedir. Kısa dönemde diyastolik fonksiyonlarda gözlenen düzelmenin daha çok sayıdaki hasta ile daha uzun sürede değerlendirilmesi doğru olacaktır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya dahil edilen olguların %50'si kız (n=8), %50'si erkekti (n=8). Hastaların ortalama takvim yaşı $7,41 \pm 2,75$ yıl olarak saptandı.
2. 16 olguda L-T4 tedavisi öncesi ortalama sT3: $4,27 \pm 0,50$ pg/ml, sT4: $1,32 \pm 0,11$ ng/dl ve TSH: $6,28 \pm 1,32$ μ IU/ml idi.
3. L-T4 tedavisinin 1. ayını tamamlayan 16 olguda 1. ayda ortalama sT3: $4,12 \pm 0,46$ pg/ml, sT4: $1,42 \pm 0,19$ ng/dl ve TSH: $4,05 \pm 2,05$ μ IU/ml olarak bulundu. sT4 düzeylerinde saptanan artış istatistiksel olarak anlamlı değilken, TSH düzeylerinde saptanan azalma istatistiksel olarak anlamlı idi. Ortalama sT3 düzeyinde gözlenen azalma anlamlı bulunmadı.
4. L-T4 tedavisinin 3. ayını tamamlayan 16 olguda 3. ayda ortalama sT3: $4,18 \pm 0,73$ pg/ml, sT4: $1,48 \pm 0,42$ ng/dl ve TSH: $4,07 \pm 1,51$ μ IU/ml olarak bulundu. sT4 düzeylerinde saptanan artış ve sT3 düzeylerinde saptanan azalma istatistiksel olarak anlamlı değilken, TSH düzeylerinde saptanan azalma 0. ay ile 1. ay ve 3. aylar arasında yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
5. L-T4 tedavisinin 6. ayını tamamlayan 9 olguda 6. ayda ortalama sT3: $4,23 \pm 0,53$ pg/ml, sT4: $1,55 \pm 0,34$ ng/dl ve TSH: $4,25 \pm 1,01$ μ IU/ml olarak bulundu. sT4 düzeyinde saptanan artış ve sT3 düzeyinde saptanan azalma istatistiksel olarak anlamlı değilken, TSH düzeyinde saptanan azalma 0. ve 6. ay arasında yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
6. Olguların tiroid hormon profillerinin tedaviyi izleyen 1., 3. ve 6. aylarda ötiroid düzeyde bulunması, uygulanan L-T4 tedavisinin TSH düzeylerini normal aralığa getiren, ancak tiroid hormon düzeylerini anlamlı ölçüde etkilemeyen fizyolojik dozda olduğunun kanıtı olarak kabul edildi.
7. 3 aylık izlemi tamamlanan 16 olgunun tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayında yapılan sistolik fonksiyonlarının karşılaştırılmasında bulgular arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı.

8. 6 aylık izlemi tamamlanan 9 olgunun sistolik fonksiyonlarının karşılaştırılmasında bulgular arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı.
9. EF (ejeksiyon fraksiyonu) ve FS (kısalma fraksiyonu) parametreleri kalbin sistolik fonksiyonlarını önemli ölçüde değerlendiren parametreler olup normal değerleri $EF > \%60$ ve $FS > \%30$ olarak kabul edilir. Çalışma süresince 6 aylık izlemi tamamlanan 9 olgunun hiçbirinde EF ve FS değerlerinde klinik anlamlı olabilecek patolojik değer saptanmadı.
10. 3 aylık izlemi tamamlanan 16 olgunun tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayında değerlendirilen diyastolik fonksiyonlarının karşılaştırılmasında ME/A oranında artış saptandı ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu durum diyastolik fonksiyonlarda iyileşme olarak yorumlandı.
11. 6 aylık izlemi tamamlanan 9 olgunun diyastolik fonksiyonlarının karşılaştırılmasında bulgular arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. Altıncı ay ME/A oranı 0. ve 3. ay düzeyleriyle karşılaştırıldığında orandaki artışın devam etmesine karşın, anlamlı ölçüde olmadığı gözlemlendi. Altıncı ayını tamamlayan hasta sayısının görece az olmasının sonucu etkileyebileceği düşünüldü.
12. 3 aylık izlemi tamamlanan 16 olgunun tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayında yapılan doku Doppler değerlendirmelerinin karşılaştırılmasında bulgular arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı.
13. 6 aylık izlemi tamamlanan 9 olgunun doku Doppler incelemelerinin karşılaştırılmasında bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Tedavinin 3. ve 6. aylarında gerçekleştirilen doku Doppler değerlendirilmesinde MPI değerlerinde gözlenen ve iyileşme olarak yorumlanabilecek düşüklük anlamlı ölçüde bulunmadı.

7. ÖZET

Subklinik Hipotiroid Çocuklarda Levotiroksin Tedavisinin Kardiyak Fonksiyonlar Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Amaç: Çalışmanın amacı, çocukluk yaş grubunda subklinik hipotiroid olgularda kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi ve fizyolojik dozda L-T4 tedavisinin bu fonksiyonlar üzerindeki etkisinin araştırılmasıdır.

Olgular ve Yöntem: Ortalama 7,41 yıl yaşında prepubertal 16 olgudan oluşan çalışma grubunda, tiroid fonksiyon testleri (sT3, sT4, TSH), ekokardiyografik parametreler (kalbin sistolik fonksiyonları, kalbin diyastolik fonksiyonları ve kardiyak doku Doppler ölçütleri) tedavi önce ve sonrasında 3. ve 6. aylarda değerlendirilerek karşılaştırıldı.

Bulgular: 3 aylık izlemini tamamlayan 16 olgu ve 6 aylık izlemini tamamlayan 9 olguda TSH değerinde anlamlı ölçüde azalma saptanırken, sT3 ve sT4 düzeylerinde anlamlı farklılık gözlenmedi. 3 aylık izlemi tamamlanan 16 olgunun diyastolik fonksiyonlarının karşılaştırılmasında ME/A oranında anlamlı artış saptandı. 6 aylık izlemi tamamlanan 9 olgunun diyastolik fonksiyonlarının karşılaştırılmasında anlamlı fark saptanmadı. Sistolik fonksiyonlar ve doku Doppler ölçütlerinde anlamlı fark saptanmadı.

Tartışma: Çalışmanın sonuçları hipotezi destekler nitelikte bulunmuştur. Çocukluk yaş grubunda fizyolojik dozda uygulanan ve tiroid hormon profillerini ötiroid hale getiren L-T4 tedavisinin, subklinik hipotiroidizmin olası olumsuz sonuçlarını engellerken, kardiyak fonksiyonlar üzerinde olumsuz sonuçlar oluşturmaması fizyolojik doz L-T4 tedavisinin güvenilir olduğunu düşündürmektedir. Kısa dönemde diyastolik fonksiyonlarda gözlenen düzelmenin daha çok sayıdaki hasta ile daha uzun sürede değerlendirilmesi doğru olacaktır.

Anahtar kelimeler: Subklinik hipotiroidizm, sistolik fonksiyon, diyastolik fonksiyon.

8. ABSTRACT

Assessment of the Effects of Levothyroxine Treatment on Cardiac Functions in Children with Subclinical Hypothyroidism

Object: The aim of this study is to assess cardiac functions in children with subclinical hypothyroidism and investigate the effect of levothyroxine treatment on these functions.

Cases and Method: In the study group, which consists of 16 prepubertal cases at an average chronological age (CA) of 7,41 years, thyroid function tests (fT3, fT4, TSH) and echocardiographic parameters (cardiac systolic functions, cardiac diastolic functions and cardiac tissue Doppler indicators) were evaluated at the beginning and compared with the data obtained on the third and sixth months of treatment.

Findings: TSH levels were found to be significantly decreased at the end of 3- and 6-month treatment period in 16 and 9 cases, respectively, whereas there was no significant difference in fT3 and fT4 levels. There was a significant increase in ME/A ratio on the third month of treatment compared to the pretreatment value. Neither systolic functions and cardiac tissue Doppler indicators in the whole duration of treatment nor diastolic functions in 9 cases on the sixth month of the treatment showed significant difference compared to pretreatment values.

Discussion: The results of the study is found to be supportive for the hypothesis tested. It is suggested that L-T4 treatment applied in physiological dose to maintain euthyroid status is reliable in childhood while it prevents the possible negative consequences of subclinical hypothyroidism and creates no negative effects on cardiac functions. The improvement in diastolic functions observed in a short term would be evaluated more accurate with more cases and much longer follow-up.

Key words: Subclinical hypothyroidism, systolic function, diastolic function.

9. KAYNAKLAR

1. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları. Güneş Kitabevi Ltd, Ankara 2003; 2167-9.
2. DiLaura R, De Felice M. Thyroid gland: Anatomy and development. In: Degroot LJ, Jameson JL (eds). Endocrinology. 5th edition. Philadelphia: Saunders 2006; 1785-9.
3. Leonard JL, Koehle J. Intracellular pathways of iodothyronine metabolism. In: Braverman LE, Utiger RD (eds). The Thyroid. 8th edition. Lippincott Williams & Wilkins 2000; 136-73.
4. Brown RS, Huang S. The thyroid and its disorders. In: Brook CGD, Clayton PE, Brown RS (eds). Clinical Pediatric Endocrinology. 5th edition. Blackwell Publishing 2005; 218-53.
5. Ball MJ, Griffiths D, Thorogood M. Asymptomatic hypothyroidism and hypercholesterolemia. JR Soc Med 1991; 84: 527-9.
6. DiLaura R, De Felice M. Mechanism of thyroid hormone action. In: Degroot LJ, Jameson JL (eds). Endocrinology. 5th edition. Philadelphia: Saunders 2006; 1873-99.
7. Lin KH, Lee HY, Shih CH, Yen CC, Chen SL, Yang RC, et al. Plasma protein regulation by thyroid hormone. J Endocrinol 2003; 179(3): 367-77.
8. Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. Physiol Rev 2001; 81(3): 1097-142.
9. Di Liegro I. Thyroid hormones and the central nervous system of mammals. Mol Med Report 2008; 1(3): 279-95.
10. Ribeiro MO. Effects of thyroid hormone analogs on lipid metabolism and thermogenesis. Thyroid 2008; 8(2): 197-203.
11. Glass CK, Holloway JM. Regulation of Gene Expression by the Thyroid Hormone Receptor. Biochem Biophys Acta 1990; 1032: 157-76.
12. Balkman C, Ojamaa K, Klein I. Time course of the in vivo effects of thyroid hormone on cardiac gene expression. Endocrinology 1992; 130: 2001-6.
13. Sylven C, Jansson E, Sotonyi P, Waagstein F, Barkhem T, Brönnegård M. Cardiac nuclear hormone receptor mRNA in heart failure in man. Life Sci 1996; 59: 1917-22.

14. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001; 344: 501-9.
15. Klein I. Thyroid and the Cardiovascular System. *Am J Med* 1990; 88: 631-7.
16. Klein I. Thyroid Hormone and High Blood Pressure. In: Laragh JH, Brenner BM, Kaplan NM, editors. *Endocrin Mechanisms in Hypertension*. Raven Pres, New York 1989; 2: 1661-74.
17. 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.
18. Resnick LM, Laragh JH. Plasma renin activity in syndromes of thyroid hormone excess and deficiency. *Life Sci* 1982; 30: 585-6.
19. Klein I. Thyroid Hormone and Blood Pressure Regulation. In: Laragh JH, Brenner BM, Kaplan NM, editors. *Endocrin Mechanisms in Hypertension*. Raven Pres, New York 1989; 2: 1661-74.
20. Kapitola J, Vilimovska D. Inhibition of the Early Circulatory Effects of Triiodothyronine in Rats by Propranolol. *Physiol Bohemoslov* 1981; 30: 347-52.
21. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of Thyroid Hormone on Cardiac Function. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 968-74.
22. 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.
23. Toft AD, Boon NA. Thyroid Disease and the Heart. *Heart* 2000; 84: 455-60.
24. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B. The effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recnet Prog Hom Res* 2004; 59: 31-50.
25. Almandoz JP, Gharib H. Hypothyroidism: etiology, diagnosis and management. *Med Clin North Am* 2012; 96(2): 203-21.
26. Jones DD, May KE, Geraci SA. Subclinical thyroid disease. *Am J Med* 2010; 123(6): 502-4.
27. Kaplowitz PB. Subclinical hypothyroidism in children: normal variation or sign of a failing thyroid gland? *Int J Pediatr Endocrinol* 2010; Article ID: 281453.

28. Starr P. Subclinical hypothyroidism. Recognition and treatment. *Calif Med* 1962; 97: 263-7.
29. 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: 12-8.
30. De Luca F, Wasniewska M, Zirilli G, Aversa T, Arrigo T. At the end of a two-year follow-up elevated TSH levels normalize or remain unchanged in most the children with subclinical hypothyroidism. *Ital J Pediatr* 2010; 36: 11-4.
31. O'Grady MJ, Cody D. Subclinical hypothyroidism in childhood. *Arch Dis Child* 2011; 96: 280-4.
32. 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.
33. Rapa A, Monzani A, Moia S, Vivenza D, Bellone S, Petri A, et al. 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.
34. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008; 29(1): 76-131.
35. McDermott MT, Ridgway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(10): 4585-90.
36. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Arch Intern Med* 2000; 160(4): 526-34.
37. Huber G, Staub JJ, Meier J, Mitrache C, Guglielmetti M, Huber P, Braverman LE. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(7): 3221-6.
38. 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.

39. Holtmann M, Duketiis 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.
40. Duntas LH. Subclinical Hypothyroidism: a misnomer in search of a new name. *Thyroid* 2001; 11(4): 361-2.
41. Mojiminiyi OA, Rege V, Bolodeoku J, Wilcox H, Barron JL. Thyroid autoantibodies and the response to thyrotropine releasing hormone in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Pathol* 1995; 48(5): 463-5.
42. 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.
43. Zimmermann MB, Aeberli I, Melse-Boonstra A, Grimci L, Bridson J, Chaouki N et al. Iodine treatment in children with subclinical hypothyroidism due to chronic iodine deficiency decreases thyrotropin and C-peptide concentrations and improves lipid profile. *Thyroid* 2009; 19(10): 1099-104.
44. 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.
45. Çetinkaya E, Aslan A, Vidinlisan S, Ocal G. Height improvement by L-thyroxine treatment in subclinical hypothyroidism. *Pediatr Int* 2003; 45(5): 534-7.
46. Christ-Crain M, Meier C, Huber P, Zulewski H, Staub JJ, Müller B. Effect of restoration of euthyroidism on peripheral blood cells and erythropoietin in women with subclinical hypothyroidism. *Hormones (Athens)* 2003; 2(4): 237-42.
47. Yılmaz H, Ertugrul O, Ertugrul B, Ertugrul D. Mean platelet volume in patients with subclinical hypothyroidism. *Platelets* 2011; 22(2): 143-7.
48. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, et al. Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 2010; 304(12): 1365-74.
49. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43(1): 55-68.

50. Fatourechi V. Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians. *Mayo Clin Proc* 2009; 84(1): 65-71.
51. Papi G, Uberti ED, Betterle C, Carani C, Pearce EN, Brevieman LE, Roti E. Subclinical hypothyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007; 14(3): 197-208.
52. Ismail AA. On the diagnosis of subclinical hypothyroidism. *Br J Gen Pract* 2007; 57(545): 1000-1.
53. Feldt-Rasmussen U. Is the treatment of subclinical hypothyroidism beneficial? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009; 5(2): 86-7.
54. Weetman AP. Hypothyroidism: screening and subclinical disease. *BMJ* 1997; 314: 1175-8.
55. 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.
56. 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.
57. Biondi B, Fazio S, Palmieri EA. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2064-7.
58. Kahaly GJ. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2000; 10: 665-79.
59. Khandelwal D, Tandon N. Overt and subclinical hypothyroidism: who to treat and how. *Drugs* 2012; 72(1): 17-33.
60. Hak AE, Pols HAP, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JCM. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: The Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 270-8.
61. Ladenson PW. Thyrotoxicosis and the heart: something old and something new (Editorial). *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 332-3.
62. 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.

63. Bioni B. Cardiovascular effects of mild hypothyroidism. *Thyroid* 2007; 17.
64. Michael T, McDermott MT, Ridgway EC. Subclinical hypothyroidism is a mild thyroid failure and should be treated. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(10): 4585-90.
65. Bell GM, Todd WT, Forfar JC. End organ responses to thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1985; 22: 83-9.
66. 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.
67. Forfar JC, Wathen CG, Todd WT. Left ventricular performance in subclinical hypothyroidism. *Am J Med* 1985; 57: 857-65.
68. Mariotti S, Zoncu S, Pigiaru 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.
69. 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.
70. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endoc Rev* 2008; 29(1): 76-131.
71. 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.
72. Freigenbaum H. *Echocardiography*. 5th Ed., Philadelphia, Lee-Febiger Co 1994; 1-54.
73. Sanders SP. *Echocardiography*. In: Fyler DC (Ed.). *Peadiatric Cardiology* Nadas, Philadelphia, Hanley and Belfus Inc 1992; 159-86.
74. Bostan MÖ. Eko, Holter, Event Recorder. *Güncel Pediatri* 2005; 3: 75-6.
75. McDicken WN, Sutherland GR, Moran CM, Gordon LN. Color Doppler velocity imaging of the myocardium. *Ultrasound Med Biol* 1992; 18: 651-4.
76. Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method fort he cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 1143-52.

77. 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.
78. Yılmaz R, Baykan M, Erdöl C. "Pulsed Wave" Doku Doppler Ekokardiyografi. *Anadolu Kardiyol Derg* 2003; 3: 54-9.
79. Nishimure E, Abel MD, Hattle LK, Tajik J. Assessment of diastolic function of the heart, background and current applications of Doppler echocardiography. Part I, Physiologic and pathophysiologic features, *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 71-81.
80. Daniel JP. The basis of ventricular function. *Cardiol Young* 1999; 9: 210-23.
81. Harizi RC, Bianco JA, Alpert JS. Diastolic function of the heart in clinical cardiology. *Arch Intern Med* 1988; 148: 99-109.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. Teicholz 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.
87. 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.

88. Fedele F, Trambaiolo P, Magni G, De Castro S, Cacciotti L. New modalities of regional and global left ventricular function analysis: state of the art. *Am J Cardiol* 1998; 81: 49-57.
89. 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 Cardiol* 1997; 30: 474-80.
90. Naguef 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.
91. 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.
92. Yalcin F, Kaftan A, Muderrisoglu H. Is Doppler tissue velocity during early left ventricular filling preload independent? *Heart* 2002; 87: 336-9.
93. Bundak R, Furman A, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F, Neyzi O. Body mass index references for Turkish children. *Acta Pediatr* 2006; 95(2): 194-8.
94. Hermanussen M. Auxology: an update. *Horm Res Pediatr* 2010; 74(3): 153-64.
95. 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.
96. 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.