

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI



SUBKLİNİK HİPOTİROİDİLİ HASTALARDA
SOL ATRİYUM FAZİK FONKSİYONLARI VE MEKANİKLERİ İLE
ATRİYAL FİBRİLASYON GELİŞİMİ ARASINDA KORELASYONUN İNCELENMESİ
(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Elif AYDUK GÖVDELİ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Ali ELİTOK

İSTANBUL-2021

ÖNSÖZ

Öğrencilik yıllarımdan itibaren eğitim konusundaki hassasiyetini bizlere hissettiren, asistanlık sürecim boyunca desteğini her zaman hissettiğimiz Kardiyoloji Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Aytaç Öncül'e,

Tez danışmanlığının yanı sıra her koşulda hekimliği, akademisyenliği ve saygın kişiliği ile bana örnek olan ve rehberliğini hiçbir zaman esirmeyen Doç. Dr. Ali Elitok'a,

Kardiyak görüntülemeyi asistanlara sevdiren akademik anlamda bizlere her daim örnek ve destek olan Prof. Dr. Zehra Buğra, Prof. Dr. Berrin Umman'a,

Kardiyoloji alanındaki engin bilgilerini sabırla, güleryüz ile her zaman bizlerle paylaşan örnek birer akademisyenler olarak birlikte çalışmaktan onur duyduğum Prof. Dr. Sabahattin Umman ve Prof. Dr. Murat Sezer'e,

Elektrofizyoloji ve Aritmi alanında her zaman bizlere yardımcı olmanın yanı sıra Klinik Kardiyoloji kitabını bizlere kazandıran Prof. Dr. Kamil Adalet ve Prof. Dr. Ahmet Kaya Bilge'ye,

Vizitlerinin her saniyesini verimli geçiren asistan ve öğrenci eğitimine verdiği önemi bizlere hissettiren çalışkanlığı ile bizlere örnek olan Prof. Dr. Mustafa Özcan'a,

Klinik yaklaşımıyla bizlere örnek olan Prof. Dr. Fehmi Mercanoğlu'na,

Her alanda birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum rehberliklerini, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen Uzm. Dr. Pelin Karaca Özer ve Uzm. Dr. Derya Baykız'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Dr. Öğretim Görevlisi Ekrem Bilal Karaayvaz ve Doç. Dr. Samim Emet'e,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Asistanlık gibi zorlu bir süreci dayanılabilir kılan canım arkadaşlarım Dr. Esra Aydın ve Dr. Mert Sudabatmaz'a,

Biricik can yoldaşım, kişiliği, vizyonu ve akademisyenliği ile bana örnek olan, her koşulda ilk ve en büyük destekçim, mutluluk kaynağım eşim Dr. Yunus Gövdeli'ye, hayat enerjim, neşe kaynağım birtanecik kardeşim Dr. Esra Nisa Arslan'a, hayatımın her alanında hiçbir zaman bana olan desteklerini esirgemeyen her davranışları ile bana örnek olan beni dünyanın en şanslı çocuğu yapan sevgili annem Nihal Ayduk ve babam Ali Ayduk'a sonsuz teşekkürler...

KISALTMALAR

AACE: American Association of Clinical Endocrinologist

AF: atriyal fibrilasyon

ASE: American Society of Echocardiography

ATA: American Thyroid Association

BMI: beden kütle indeksi

BSA: vücut yüzey alanı

C-IMT: karotis intima media kalınlığı

CLIA: kemoluminesans immunoassay

DM: diabetes mellitus

EF: ejeksiyon fraksiyonu

EKG: elektrokardiyografi

FT3: serbest tri-iyodotironin

FT4: serbest tiroksin

GLSR: global longitudinal strain rate

HT: hipertansiyon

KAH: koroner arter hastalığı

KBY: kronik böbrek yetersizliği

KMP: kardiyomyopati

KY: kalp yetersizliği

LA: sol atriyum

LAVI: sol atriyum volüm indeksi

LDL: düşük dansiteli lipoprotein

LV: sol ventrikül

NR: tri-iyodotironin nükleer reseptör

NO: nitrik oksit

PACS: peak atriyal contraction strain

PAF: paroksizmal atriyal fibrilasyon

PALS: peak atriyal longitudinal strain

PCI: perkütan koroner girişim (percutaneous coronary intervention)

PWDD: pulsed wave doku Doppler

RA: sağ atriyum

RDD: renkli doku Doppler

ROI: region of interest

RV: sağ ventrikül

SR: strain rate

STI: speckle tracking imaging

TAPSE: triküspit anuler planar sistolik ekskürsiyon

TDI: tissue Doppler imaging

TRE: tiroid hormon cevap (response) element

TSH: tiroid stimölan hormon

WPW: Wolff- Parkinson White Sendromu



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
KISALTMALAR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLOLAR LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	ix
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Tiroid Bezinin Yapısı ve Hormonları	2
2.2. Tiroid Hastalıkları.....	3
2.2.1.Hipotiroidi	3
2.2.2. Hipertiroidi.....	3
2.2.3. Subklinik Hipotiroidi	4
2.3. Subklinik Hipotiroidinin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri.....	5
2.3.1. Otonomik disfonksiyon.....	6
2.3.2. Ateroskleroz	6
2.3.3. Kalp Yetersizliği	7
2.3.4. Kardiyovasküler Sonuçlar	7
2.3.5. Dislipidemi.....	8
2.3.6. Hipertansiyon	9
2.3.7. Atriyal Fibrilasyon	9
2.3.8. QT mesafesi	11
2.3.9. Arteriyel Sertlik.....	11
2.3.10. İnme	12
2.4. Tedavi	12
2.5. Ekokardiyografik Parametreler	13
2.5.1. Strain Görüntüleme Tanımları	13
2.5.2.Sol Atriyum Genel Özellikleri ve Ekokardiyografik Olarak Değerlendirilmesi ...	17
2.5.3. 2D Sol Atriyal Fazik Volümler ve Boşalma Fraksiyonları.....	18
2.5.4. Diyastolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi	19
3.GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Ekokardiyografik Değerlendirme	24

3.2. Ritm Holter Değerlendirmesi.....	29
3.3. İstatistik Değerlendirme.....	29
4.BULGULAR	30
5.TARTIŞMA	37
6. SONUÇLAR	41
7.KISITLILIKLAR	43
KAYNAKÇA	44



TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Subklinik hipotiroidi nedenleri.....	4
Tablo 2: Subklinik hipotiroidinin kardiyovasküler etkileri	6
Tablo 5: volumetrik sol atriyum fonksiyonları	26
Tablo 6: Çalışmaya alınan grupların demografik özellikleri ve PAF gelişiminin değerlendirilmesi	30
Tablo 7: Gruplar arası sol atriyum boyutlarının karşılaştırılması.....	31
Tablo 8: Sol ventrikül diyastolik parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması	31
Tablo 9: Sol ventrikül fonksiyonlarının gruplar arası karşılaştırılması	32
Tablo 10: Sol atriyum boşalma fonksiyonları, strain ve strain rate değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması	32
Tablo 11: Sol ventrikül ventriküler ve atriyal fonksiyonların PAF saptanan ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması	34
Tablo 12: Paroksizmal atriyal fibrilasyona etki eden faktörlerin lojistik regresyon analizi	35
Tablo 13: yaş, sol atriyum hacmi, sol atriyum hacim indeksi, E/e' oranı, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, TSH, serbest T3 ve serbest T4 değerlerinin PALS ile ilişkisi...	35

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Tiroid bezi	2
Şekil 2: Tiroid hormonunun (T3) kardiyomyositler üzerine genomik etkisi.....	5
Şekil 3: lipoprotein metabolizması	8
Şekil 4: Atriyal fibrilasyon sınıflandırılması	10
Şekil 5: Apikal, radyal ve sirkumferensiyal yer değiştirme.....	14
Şekil 6: İki boşluk görüntülemeye fazik atriyal volümler.	18
Şekil 7: LV diyastolik basınç kaydı	19
Şekil 8: Sol ventrikül üzerine etki eden kuvvetler	20
Şekil 9: Normal ejeksiyon fraksiyonlu hastalarda diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi,	22
Şekil 10: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu hastalarda diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi,	22
Şekil 11: peak longitudinal atriyal strain (PALS) ve peak atriyal kontraksiyon strain (PACS) ın örnek bir grafikte gösterimi.....	28
Şekil 12: Sol atriyal sistolik, erken diyastol ve geç diyastol strain rate değerlerinin grafikte gösterimi	28
Şekil 13: PALS ve PACS değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	33
Şekil 14: Peak atriyal longitudinal straininin paroksizmal atriyal fibrilasyon varlığını göstermedeki duyarlılığı	36

ÖZET

Amaç: Subklinik hipotiroidi Kardiyoloji polikliniklerinde sık gözlenen bir hastalıktır. Çalışmalarda subklinik hipotiroidi artmış ekstrasellüler matriks bileşenleri sebebiyle miyokardiyal ödem ve fibrozis ile ilişkili bulunmuştur. Atriyal fibrilasyon patofizyolojisinde atriyal fibrozisin önemli rolü bulunmaktadır. Çalışmamızın amacı subklinik hipotiroidili hastalarda PAF sıklığının atriyal fibrozisin göstergesi olan strain değerleri ile korelasyonunu incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza kliniğimizde KAH, HT ve HL nedeniyle takip edilen 42 subklinik hipotiroidi tanısı olan ve 43 ötiroid toplam 85 hasta alındı. Bu hastalarda konvansiyonel ekokardiyografik ölçümlere ek olarak, doku Doppler ekokardiyografi ve 2D speckle tracking strain ekokardiyografi ile sol ventrikül fonksiyonları, volumetrik sol atriyum fonksiyonları, peak longitudinal ve kontraksiyonel strain değerleri ile sol atriyum fonksiyonları belirlendi. Bu parametrelerin PAF gelişimiyle ilişkisi değerlendirildi.

Bulgular: Hasta ve kontrol gruplarının komorbidite durumları ve PAF gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Subklinik hipotiroidisi olanlarda sol atriyum hacmi, çapları ve LAVI daha büyük hesaplandı ($p<0,05$). E/A oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p<0,05$). Diğer diyastolik parametreler arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$). LVGLS kontrol grubuna göre daha düşük tespit edildi ($p<0,05$). Sol ventrikül sistolik fonksiyonu, çapları ve sol atriyum boşalma fraksiyonları arasında farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). Ortalama PALS, PACS, ($p<0,001$) sistolik strain rate ile erken diyastolik strain rate değişkenleri iki grupta farklılık gösterdi ($p<0,05$). PAF saptanan grubun yaş ortalaması daha yüksek bulundu ($p<0,001$), sol atriyum çapları ve LAVI PAF grubunda daha büyük saptandı ($p<0,05$). İki boşluk PALS ve PACS değerleri PAF grubunda anlamlı olarak düşük gözlemlendi ($p<0,01$). Regresyon analizi sonucunda yaşın PAF varlığını göstermede bağımsız bir belirleyici olduğu belirlendi. PALS ile yaş, sol atriyum hacmi, LAVI ($p<0,001$), E/e' oranı ($p<0,01$) ile LDL değerlerinin ($p<0,05$) negatif korelasyon gösterdiği gözlemlendi. İki boşluktan ölçülen PALS değerinin 20,5'in altında olması %31 duyarlılık ve %94 özgüllükle PAF varlığını göstermekte olduğu hesaplandı.

Sonuç: Subklinik hipotiroidide sol ventrikül EF ve sol atriyum boşalma fraksiyonlarında değişim gözlenmeden sol ventrikül GLS, sol atriyum PALS ve PACS değerleri kontrol grubuna göre daha düşüktür. Sol atriyal strain parametrelerindeki düşüklük atriyumdaki remodelling ve AF gelişimini öngörebilir. Bu ilişkinin ortaya konulması için daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: subklinik hipotiroidi, strain, ekokardiyografi, atriyal fibrilasyon

ABSTRACT

Objective: Subclinical hypothyroidism is a common disease in Cardiology outpatient clinics. In the previous studies, subclinical hypothyroidism was found to be associated with myocardial edema and fibrosis due to increased extracellular matrix components. Atrial fibrosis has an important role in the pathophysiology of atrial fibrillation. In the present study we aimed to investigate the correlation of PAF frequency with strain values, which is the indicator of atrial fibrosis, in patients with subclinical hypothyroidism.

Material and Method: In our study, we included 42 subclinical hypothyroid and 43 euthyroid, a total of 85 patients in our clinic with CAD, HT, HL. In addition to conventional echocardiographic measurements, the relationship between tissue Doppler echocardiography and 2D speckle tracking strain echocardiography, left ventricular functions, volumetric left atrium functions, left peak longitudinal and contractional strain values, left atrial functions and development of paroxysmal atrial fibrillation were evaluated in these patients.

Results: In patients with subclinical hypothyroidism, left atrium volume, diameters and LAVI were higher ($p < 0.05$). E/A ratio was significantly lower than the control group ($p < 0.05$). There was no significant difference between other diastolic parameters ($p > 0.05$). Left ventricle GLS was lower than the control group ($p < 0.05$). There was no difference between left ventricular systolic function, diameters and left atrial emptying fractions ($p > 0.05$). The mean PALS, PACS, ($p < 0.001$) systolic strain rate and early diastolic strain rate variables were different in two groups ($p < 0.05$). The mean age of the PAF group was higher than the control group ($p < 0.001$), left atrium diameters and LAVI were higher ($p < 0.05$). PALS and PACS values obtained from the two chambers were significantly lower in the PAF group ($p < 0.01$). As a result of the regression analysis, it was determined that age was an independent determinant in showing the presence of PAF. PALS showed negative correlation with age, left atrium volume, LAVI ($p < 0.001$), E/e' ratio ($p < 0.01$) and LDL values ($p < 0.05$). The peak atrial longitudinal strain measured from two chambers below 20.5 showed the presence of PAF with 31% sensitivity and 94% specificity.

Conclusion: In subclinical hypothyroidism, the left ventricular GLS, left atrium PALS and PACS values were lower than the control group without any change in left ventricular EF and left atrial discharge fractions. The decrease in left atrial strain parameters may predict the remodeling and the development of AF. Larger studies are needed to reveal this relationship.

Keywords: subclinical hypothyroidism, strain, echocardiography, atrial fibrillation

1.GİRİŞ

Subklinik hipotiroidi Kardiyoloji polikliniklerinde çeşitli nedenlerle başvuran hastalarda sık gözlenen bir hastalıktır. Çoğu zaman tedavi gerektirmemekle birlikte koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği ve aritmiler nedeniyle ötiroid hastalara göre subklinik hipotiroidili hastalarda kardiyak risk ve mortalite artmıştır ¹. Aynı zamanda hipertansiyon, ateroskleroz, dislipidemi, arteriyel sertlik, insülin direncinin de bu hastalarda görülmesi kardiyovasküler riski arttırmaktadır ²⁻⁴.

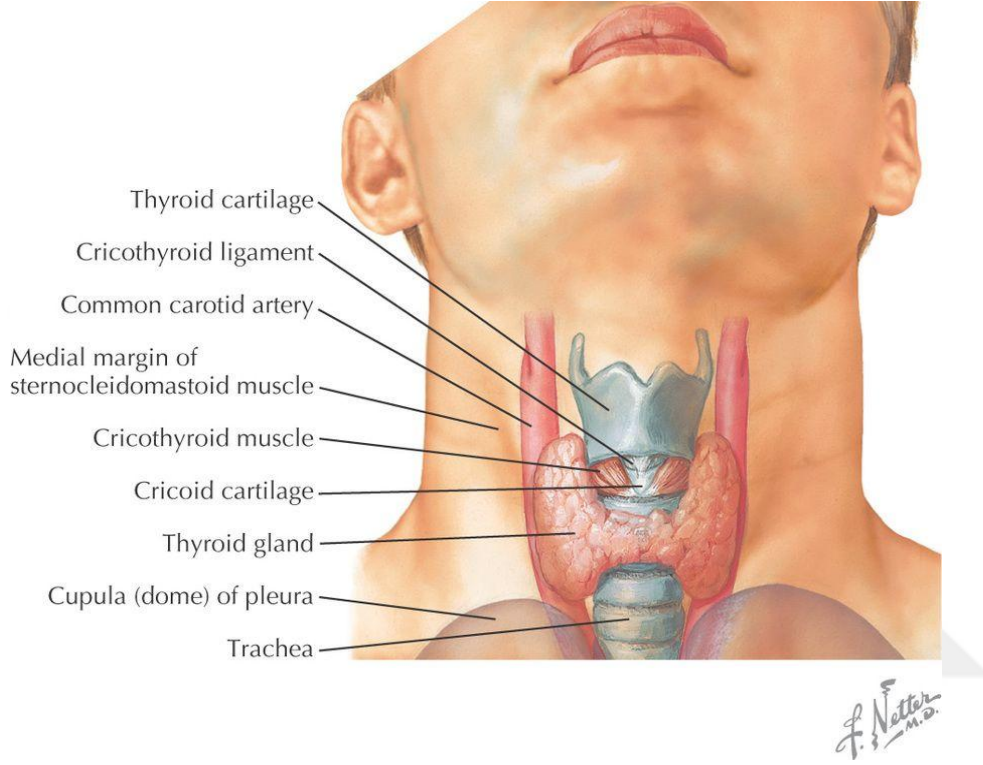
Kardiyak MR çalışmalarında subklinik hipotiroidi hastalarında artmış TSH değerlerinin MR'da artmış T1 değerleri ile korele olduğu gösterilmiş ve bunun miyokardiyal hasar ile ilişkili olduğu belirtilmiştir ⁵. Bunun nedeninin miyokardiyal interstisyumdaki ekstrasellüler kollajen ve mukopolisakkaritlerin artışı ile miyokardiyal fibrozis ve ödem olduğu düşünülmektedir. Ekokardiyografik çalışmalarla sol ventrikül ve sol atriyum strain değerlerindeki anlamlı düşüşün gösterilmesi bu hipotezi doğrulamaktadır.

Paroksizmal atriyal fibrilasyon (PAF) 48 saat kadar sürebilen 7 günden az süre içinde kendiliğinden veya kardiyoversiyon ile sonlanan AF atakları olarak tanımlanmıştır. Bu AF tipi geçici ataklarla seyrettiği ve genellikle asemptomatik olduğu için tanısı ve yönetimi zor bir aritmidir. Paroksizmal atriyal fibrilasyon tedavisiz olarak takip edildiği zaman, mortalite ve inme riskini arttırdığı için erken tanısı önem arz etmektedir.

Atriyal fibrilasyonda atriyum fibrozu ve inflamasyon arasında çift yönlü bir ilişki olduğu; meydana gelen fibrotik değişikliklerin yapısal yeniden şekillenmeye yol açtığı, sol atriyum substratında değişikliğe neden olarak reentriye yol açtığı ve aritminin yayılmasına neden olduğu bilinmektedir ⁶. Buradan yola çıkarak çalışmamızda subklinik hipotiroidili hastalarda volumetrik sol atriyum fonksiyonları ve iki boyutlu sol atriyal strain değerleri ile paroksizmal atriyal fibrilasyon gelişimi arasındaki korelasyonu incelemeyi amaçladık. Çalışmaya, kliniğimizde koroner arter hastalığı, hipertansiyon veya hiperlipidemi nedeniyle takip edilen ekokardiyografik tetkiklerinde ejeksiyon fraksiyonu normal olan, bölgesel hareket bozukluğu olmayan subklinik hipotiroidisi olan 42 hasta ile benzer yaş grubundan benzer oranda kadın ve erkekten oluşan 43 kişilik kontrol grubu alındı. Hasta ve kontrol grubunda, 2D STE ile sol ventrikülün 16+1 segmentli modeli üzerinden global longitudinal strain; PWDD ile diyastolik fonksiyonlar, iki boşluk ve dört boşluktan ölçülen peak atriyal longitudinal ile kontraksiyonel strain ve strain rate, sol atriyum total, aktif ve pasif boşalma fraksiyonu değerlendirildi. Subklinik miyokard hasarı ve paroksizmal atriyal fibrilasyon gelişimi subklinik hipotiroidisi olan ve tiroid fonksiyon testleri normal gruplar arasında karşılaştırıldı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Tiroid Bezinin Yapısı ve Hormonları



Şekil 1: Tiroid bezi*

*Netter FH: Atlas of Human Anatomy, 6. Baskı. New Jersey: Elsevier; 2014'ten alınmıştır ⁸.

Tiroid, larinks ve trakeanın ön ve yan bölümlerine fibröz dokuyla tutunmuş iki lob ve bunları bağlayan isthmustan oluşmaktadır. İsthmus, trakeanın önünde ve krikoid kıkırdağın altında uzanır. Tiroid bezi, foliküler ve parafoliküler hücreler olmak üzere iki farklı endokrin hücre topluluğundan oluşmaktadır. Foliküler hücreler metabolizmayı kontrol eden tri-iyodotironin (T3) ve tetra-iyodotironin (T4) hormonlarını üretirken, parafoliküler hücreler hipokalsemik ve hipofosfatemik hormon olan kalsitonin salgılar ⁷.

Tiroid hormonlarının en önemli işlevleri büyüme, gelişme ve metabolizma üzerinedir. Beyin, dalak, retina, uterus, ön hipofiz, akciğer, lenf nodülleri ve testisler gibi birkaç organın dışında hemen bütün dokuların metabolizma hızını ve oksijen tüketimini arttırır, bazal metabolizma hızını düzenler ⁹.

Klinikte tiroid hastalıklarının tanısında kullanılan tarama testi TSH'dır. Hipofizer veya hipotalamik hastalıklar, kritik hastalıklar, açlık, glukokortikoid ve dopamin tedavisi ile gebeliğin ilk trimesteri gibi durumlar TSH değerinde sapmalara neden olabilmektedir. TSH düzeyinin düşük saptandığı durumlarda ilk inceleme olarak serbest T4 (sT4) düzeyi bakılmalıdır. sT4 normal ise T3 tirotoksikozunu dışlamak amacı ile T3 düzeyine bakılmalıdır¹⁰. Kanda laboratuvar testlerinde en sık kullanılanları; TSH (0,35-4,5 mIU/mL)¹⁰, sT4 (normal değerler 0,932-1,710 ng/dl) ve sT3 (normal değerler 2,4-6,03 pmol/L)'dir⁹.

2.2. Tiroid Hastalıkları

2.2.1. Hipotiroidi

Tiroid hormonlarının yetersiz salgılanması sonucunda gelişen klinik tabloya hipotiroidi adı verilir. Hipotiroidi tiroid bezi kaynaklı ise buna primer hipotiroidi denir.

İyot eksikliği, otoimmün tiroid hastalığı, atrofik tiroidit, tiroidektomi, ilaçlar, boyun bölgesine radyoterapi uygulanması, radyoaktif iyot tedavisi, tiroid bezi gelişiminde veya tiroid hormon sentezinde konjenital bozukluklar nedeniyle gelişebilir¹¹. Hipotiroidi TSH salgısının yetersizliği sonucu gelişmiş ise sekonder hipotiroidi olarak adlandırılır. Hipofiz tümörleri, hipofiz cerrahisi, radyoterapi, infiltratif hastalıklar, Sheehan sendromu en sık sekonder hipotiroidi nedenleridir. Hipotalamusta sentez edilen ve salınan tirotropin salgılatıcı hormonunun (TRH) yetersizliği sonucu tersiyer hipotiroidi gelişir ve nadir görülür. İyot eksikliği ve otoimmün tiroid hastalığı (Hashimoto tiroiditi) en sık hipotiroidi nedenleridir. Bazen hastalarda serbest tiroid hormon düzeyleri normal sınırlarda iken TSH yüksek izlenebilir. Bu duruma subklinik hipotiroidi denir¹¹.

2.2.2. Hipertiroidi

Çeşitli nedenlerle kanda tiroid hormonunun artmasına tirotoksikoz; tiroid bezinin normalden çok çalışarak aşırı miktarda tiroid hormonu üretmesine ise hipertiroidi denilir. Primer hipertiroidi Graves hastalığı, toksik multinodüler guatr, toksik adenom ve fonksiyonel tiroid karsinom metastazlarına bağlı gelişebilir. Sekonder hipertiroidi daha nadir görülmektedir. TSH salgılayan hipofiz adenomu, tiroid hormonuna direnç sendromu, gestasyonel tirotoksikoz sekonder hipertiroidi nedenleridir. Tiroid hormon sentezinin artmadığı ancak hücre harabiyetine bağlı olarak dolaşımdaki hormon düzeylerinin arttığı tirotoksikoz nedenleri arasında ise subakut tiroidit, sessiz tiroidit ve bazı ilaçların kullanımına

bağlı gelişen tirotoksikozlar sayılabilir. Bazen hastalarda TSH düşüklüğü ile birlikte normal serbest hormon düzeyleri bulunabilir. Bu tabloya da subklinik hipertiroidi denir ¹¹.

2.2.3. Subklinik Hipotiroidi

Subklinik tiroid disfonksiyonu, TSH değerlerinin normal aralığın dışında olması, serbest T3 ve serbest T4 değerlerinin normal aralıkta olması durumudur ve artmış kardiyovasküler risk ve mortalite ile ilişkilidir ¹². Subklinik hipotiroidinin prevalansı %4-10 arasında değişmektedir ¹³. Koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği, özellikle atriyal fibrilasyonun başta olduğu aritmiler nedeniyle ötiroid hastalara göre kardiyak risk ve mortalite artmıştır. Belirli bir cut-off değer olmamakla birlikte otoriteler TSH değerinin 10mIU/L nin üzerinde olması durumunu ciddi subklinik hipotiroidi olarak tanımlamaktadırlar ve bu hastalarda risk artışı belirgindir. Bu hastalar tedaviden fayda görmektedirler.

Birçok yazar subklinik hipotiroidizmin erken ve hafif tiroid yetersizliğini gösterdiğini öne sürmektedir ². TSH'nın 4.5-9 mIU/L arasında olması durumuna hafif subklinik hipotiroidi adı verilir. Bu olguların %60-80 ninde neden Hashimoto Hastalığının belirteci olan anti tiroid peroksidaz antikorlarıdır ². İyot eksikliği veya fazla alımı ile de bu tablo görülebilmektedir ¹⁴.

Tablo 1: Subklinik hipotiroidi nedenleri*

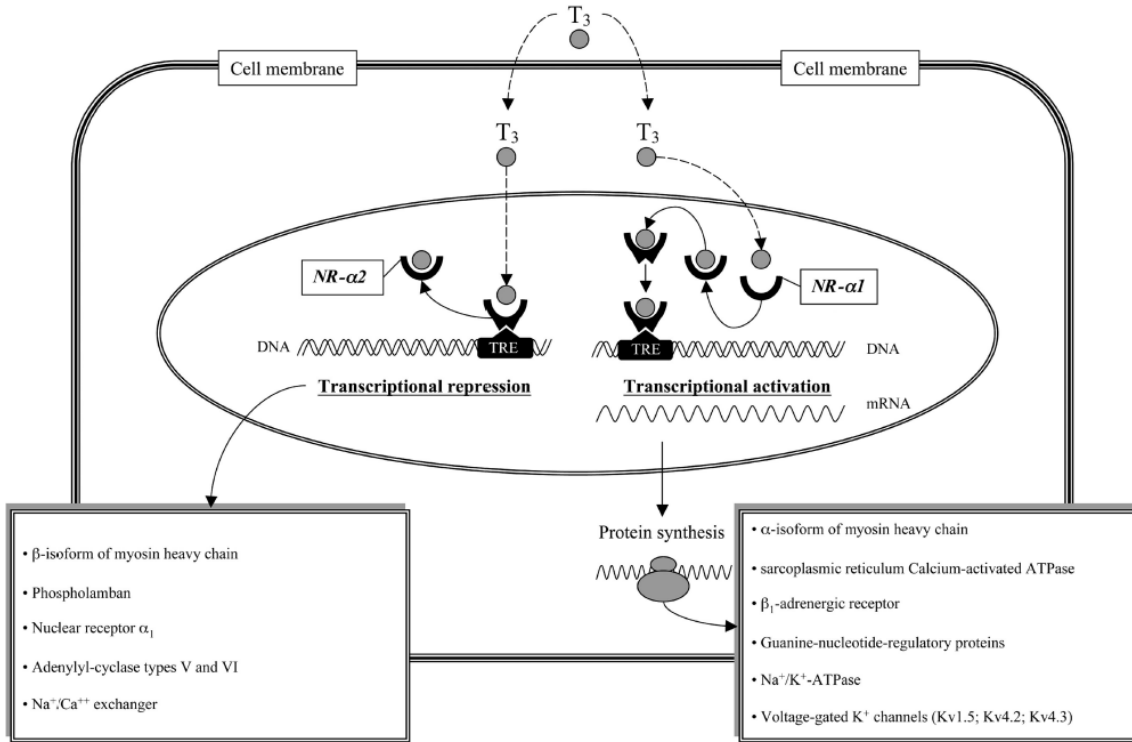
*Papi G ve ark. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity. 2007'den alınmıştır¹⁵.

Aşık Hipotiroidiye Progresyon Gösterebilecek Nedenler	Geçici Subklinik Hipotiroidi Nedenleri
Tiroid disgenezi	Subakut (De Quervain) tiroiditi
Parsiyel tiroidektomi	Sporadik sessiz tiroidit
Boyun bölgesine radyoterapi	Postpartum tiroidit
I ¹³¹ ile hipertiroidi tedavisi	Amiodarone ile ilişkili tiroidit
Kronik (Hashimoto) tiroiditi	Lityum ile ilişkili tiroidit
Riedel tiroiditi	Anti-tiroid tedavi (propiltiyourasil, metimazol)
Ciddi iyot eksikliği	Addison hastalığı

2.3. Subklinik Hipotiroidinin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Kardiyovasküler sistem tiroid hormon aktivitesinin önemli bir hedefidir, dolaşımdaki tiroid hormonlarındaki en ufak değişimlerden bile etkilenmektedir. Myositler, aort ve koroner arterlerdeki düz kas hücreleri hipofiz bezi hücrelerinin tiroksinden tip II 5'-monodeiyonidaz ile tiroksinden deiyonidasyon ile tri-iyodotironin oluşturulması görevini paylaşır. Tri-iyodotironin bazı proteinlerin (myozin ağır zincirlerinin α - ve β - izoformları, Ca^{+2} -ATPaz sarkoplazmik retikulumu) ekspresyonunu düzenler ve Na^{+} - K^{+} -ATPaz, $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{+2}$ değiştiricisi ve Kv 1.5, Kv 4.2, Kv 4.3 gibi myositlerin fizyolojik aktivitesinde önemli rol oynayan potasyum kanallarının ekspresyonuna müdahale eder.

Subklinik hipotiroidi direkt olarak sistolik ve diyastolik fonksiyonları bozabilir, indirekt olarak periferik vasküler direnci, serum lipid ve koagülasyon profillerini bozarak kardiyovasküler riski arttırabilir.



Şekil 2: Tiroid hormonunun (T3) kardiyomyositler üzerine genomik etkisi*

* Fazio S ve ark. Recent Prog Horm Res. 2004'ten alınmıştır¹⁶.

Kardiyovasküler risk faktörleri arasında sayılan artmış C-reaktif protein, L-arginin, asimetrik dimetilarginin konsantrasyonları ve insülin rezistansı subklinik hipotiroidi hastalarında görülmektedir.

Tablo 2: Subklinik hipotiroidinin kardiyovasküler etkileri*

*Papi G ve ark. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity. 2007'den alınmıştır¹⁵.

Subklinik Hipotiroidinin Kardiyovasküler Etkileri
Hafif sistolik disfonksiyon
İzovolümetrik relaksasyon zamanında uzama
A dalgasının artması
Preejeksiyon/ejeksiyon zaman oranının artması
Azalmış erken diyastolik mitral akım hızı/geç diyastolik mitral akım hızı oranı
Egzersiz sırasında stres toleransının azalması
Kardiyak otonomik aktivite disfonksiyonu
Egzersiz sırasında azalmış maksimal güç outputu
Egzersiz sırasında azalmış oksijen alımı
Diyastolik hipertansiyon
Arterlerde intima-media kalınlığının artması
Arteriyel sertlik artışı
C-reaktif protein düzeylerinin artışı
İnsülin direnci
Pro-aterosklerotik profil

2.3.1. Otonomik disfonksiyon

Subklinik hipotiroidili hastalarda özellikle sempatik reaktivitenin azalması ile kendini gösteren otonomik disfonksiyon mevcuttur¹⁷. Başka çalışmalarda da sempatovagal denge ve kardiyovasküler riskin belirteci olan barorefleks sensivitesinin düştüğü tespit edilmiştir¹⁸. Bu durum dislipidemi, inflamasyon ve oksidatif stres ile ilişkilidir.

2.3.2. Ateroskleroz

Yaşları 69-75 arasında değişen 1149 kadının incelendiği Rotterdam Çalışmasında subklinik hipotiroidizm artmış ateroskleroz ile ilişkili bulunmuştur¹⁹. Endotel disfonksiyonu, dislipidemi, hipertansiyon, inflamasyon, oksidatif stres, insulin direncinin ateroskleroza katkıda bulunabileceği belirtilmiştir. Bir araştırmada TSH'nin direkt kendi reseptörü üzerinde angiogenezi etkilediği öne sürülmüştür³. Başka bir çalışmada L-tiroksin tedavisinin endotel disfonksiyonuna yol açtığı düşüncesi savunulmuştur²⁰. Bir grup araştırmacı da ventrikül myositlerinde TSH reseptörü olduğu TSH aracılığıyla BNP salınımının arttığı ve subklinik

hipotiroidili hastalarda kalp yetersizliğinin bu mekanizma ile oluştuğunu ifade etmişlerdir⁴. Artmış trombojenisite de artmış TSH değerleri ile ilişkili bulunmuştur²¹.

2.3.3. Kalp Yetersizliği

Subklinik hipotiroidili hastalarda sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu daha fazla gözlenmektedir²². Diyastolik disfonksiyona sarkoplazmik retikulum içindeki sitoplazmadaki kalsiyum miktarını kontrol eden Ca^{+2} -ATPaz'ın azalmış aktivitesi neden olur. Aynı zamanda endotelial disfonksiyon, arteriyel sertlik, inflamatuvar durum subklinik hipotiroidili hastalarda diyastolik disfonksiyonun diğer sebepleridir²³. Sistolik disfonksiyona neden olan etkenler tartışmalı olmakla birlikte remodelling nedeniyle olduğu düşünülmektedir.

3044 hasta ile yapılan Cardiovascular Health Çalışmasında TSH>10mU/l olan hastalarda daha fazla kalp yetersizliği gözlendiği rapor edilmiştir²⁴. Yapılan başka bir çalışmada da ötiroid hasta sendromu olan hastalarda ölüm riskinin üç kat fazla olduğu sonucuna varılmıştır²⁵.

30 subklinik hipotiroidili hastanın incelendiği bir MR çalışmasında preloadun azaldığı, afterloadun arttığı, dolayısıyla kardiyak output ve atım hacminin azaldığı gözlenmiştir. Bu durum replasman tedavisi ile geri dönmektedir²⁶. Yapılan başka bir MR çalışmasında subklinik hipotiroidili hastalarda ödem ve fibrozis daha fazla gözlenmiştir⁵. Miyokardiyal fibrozisin TSH ve serbest T4 değerleriyle korele olduğu görülmüştür.

Sol ventrikül fonksiyonları speckle tracking imaging gibi yeni ekokardiyografik incelemelerde değerlendirildiğinde global longitudinal ve sirkumferensiyel strain değerlerinin azalmış olduğu, replasman tedavisiyle bir yıl sonrasında iyileşme gözlendiği ama tam iyileşmenin sağlanamadığı yapılan çalışmalarda belirtilmiştir²⁷.

2.3.4. Kardiyovasküler Sonuçlar

Takip süresi 10 yıl olan bir çalışmada yaş, cinsiyet, beden kütle indeksi, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, sigara- alkol kullanımı, fiziksel aktivite gibi diğer etmenlerin yanında subklinik hipotiroidinin de artmış ölüm riski ile ilişkili olduğu belirtilmiştir²⁸.

4748 hasta ile yapılan PCI çalışmasında yüksek TSH değerlerinin kötü prognozla ilişkili olduğu ve tüm nedenlere bağlı ölümler için prediktör görevi gördüğü ifade edilmiştir²⁹.

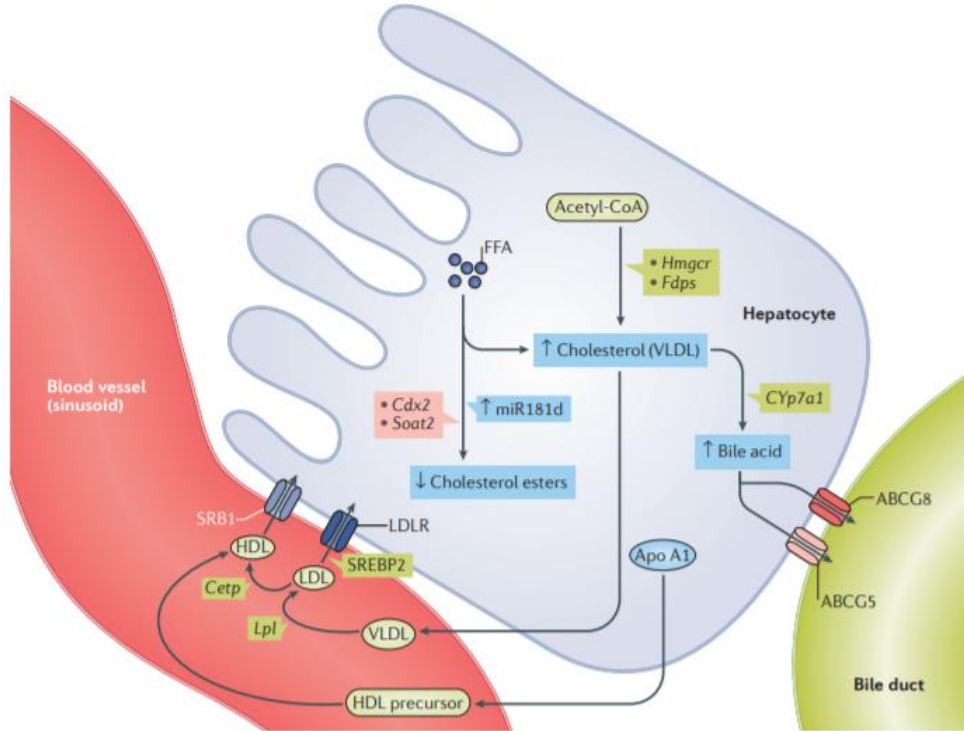
16 prospektif kohort çalışmasının incelendiği bir meta-analizde yapılan subgrup analizlerinde subklinik hipotiroidinin koroner arter hastalığı nedeniyle olan mortaliteyi arttırdığı (RR=1,45) vurgulanmıştır.

458 idyopatik dilate kardiyomyopati hastası ile yapılan bir çalışmada subklinik hipotiroidinin, hipotiroididen sonra mortalite için prediktör olduğu belirtilmiştir (HR=2,869). Yazarlar özellikle kalp yetersizliği olan hastalarda tiroid fonksiyonlarının yakından izlenmesi gerektiği sonucuna varmışlardır.

2.3.5. Dislipidemi

Subklinik ya da aşikar hipotiroidi çocuklarda ve erişkinlerde lipid metabolizmasını olumsuz yönde etkilemektedir. Özellikle LDL reseptör sayı ve aktivitesinin azalması temel nedendir^{30,31}. LDL oksidasyonu artmıştır, hayvan çalışmalarında kolesterolün safraya atılımının azaldığı gözlenmiştir. Kolesterol biyosentezinde rol oynayan SREBP-2 (sterol regulatory element-binding protein 2)'nin üzerindeki tri-iyodotironinin (T3) azalmış etkisi lipogenezi ve lipid katabolizmasını etkiler.

Şekil 3: lipoprotein metabolizması*



* Sinha RA ve ark. Nat Rev Endocrinol. 2018'den alınmıştır³².

12 randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde levotiroksin tedavisinin LDL ve total kolesterol düzeylerini düşürdüğü, HDL ve trigliserid düzeylerine etki etmediği gözlenmiştir³³. Ek olarak subklinik hipotiroidide LDL klirensinin azalmasına yol açan kolesterol ester transfer protein ve hepatik lipaz azalması gözlenmektedir³⁴.

2.3.6. Hipertansiyon

Özellikle diyastolik kan basınç artışının ön planda olduğu hipertansiyon azalmış NO'e bağlı artmış arteriyel sertliğe bağlı olarak oluşmaktadır.

49 subklinik hipotiroidili hasta ve 50 sağlıklı gönüllünün karşılaştırıldığı bir çalışmada ortalama diyastolik, gündüz ve gece diyastolik kan basıncı değerleri ile gece sistolik kan basıncı değerleri subklinik hipotiroidi grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,001$ ortalama, gece ve gündüz diyastolik kan basıncı için ve $p=0,01$ gece sistolik kan basıncı için)

35.

7 kesitsel çalışmanın değerlendirildiği meta-analizde de sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinin TSH değerleri ile korele olduğu belirtilmiştir ³⁶⁻⁴⁰. Benzer bulgular adolesan ve çocuklarda yapılan çalışmalarda da gözlenmiştir. Aynı zamanda subklinik hipotiroidili gebelerde ötiroid gebelere kıyasla preeklampsi sıklığı artmıştır.

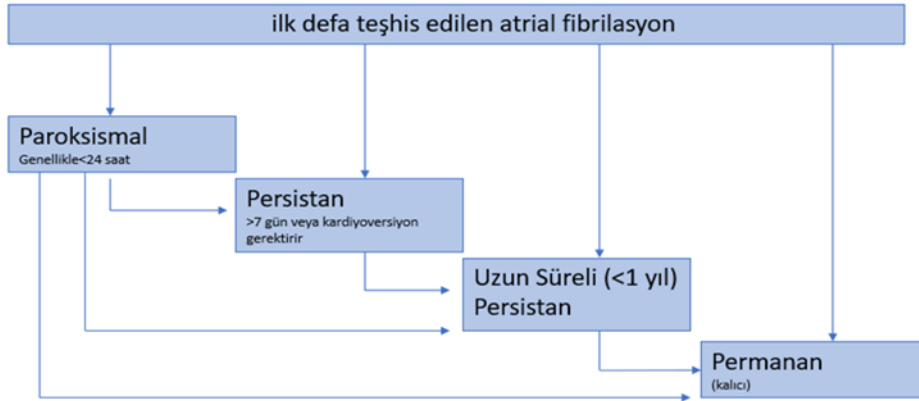
2.3.7. Atrial Fibrilasyon

Atrial fibrilasyon (AF) çok hızlı ve organize olmayan atriyal kontraksiyonlar ile karakterize bir ritm bozukluğudur. Elektrokardiyografide hızlı atriyal fibrilasyon dalgaları ile değişken frekanslı ve amplitüdlü QRS dalgaları görülür.

Tablo 3: Atrial fibrilasyon etyolojisi*

Kalp Hastalıklarına Bağlı Nedenler	Kalp Hastalıkları Dışı Nedenler
Koroner kalp hastalığı	Diabetes mellitus
Hipertansif kalp hastalığı	Obezite
Romatizmal kalp hastalığı	Kronik böbrek hastalığı
Non-romatizmal kapak hastalığı	Hipertiroidi
Kalp yetersizliği	Akciğer hastalıkları
Akut miyokard enfarktüsü	Uyku apne sendromu,
Kardiyomyopatiler	Alkol
Miyokardit	Sigara
WPW sendromu	Dijital intoksikasyonu
Konstriktif perikardit, perikardit	Genetik nedenler
Konjenital kalp hastalıkları	
Kalp operasyonları	

*Adalet K: Klinik Kardiyoloji Tanı ve Tedavi, 2. Baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri;2019'dan alınmıştır ⁴¹.



Şekil 4: Atriyal fibrilasyon sınıflandırılması (ACC/AHA/ESC-2011, ESC 2016)*

*Adalet K: Klinik Kardiyoloji Tanı ve Tedavi, 2. Baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri; 2019'dan alınmıştır⁴¹.

Atriyal fibrilasyon sınıflandırılması ve seyri şekil-4'te görülmektedir. AF epizodları ikiden fazla tekrarlırsa “rekürren veya kronik atriyal fibrilasyon” olarak isimlendirilir. Kronik AF; paroksizmal, persistan ve permanan olmak üzere üç alt grupta incelenir.

En sık görülen aritmi türü olan atriyal fibrilasyonun erişkinlerdeki sıklığı %3'tür. Yaşlılarda %4,8-17 arasında değişirken mitral kapak hastalarında prevalans %78'e kadar yükselmektedir. Erkeklerde ve beyaz ırkta daha sık görülür. Hipertansiyon, kalp yetersizliği, kapak hastalığı, obezite, diabetes mellitus ve kronik böbrek yetersizliğinin görüldüğü kişilerde sıklık artmıştır. Erken yaşta görülen atriyal fibrilasyonlarda ailevi atriyal fibrilasyon formları da akla gelmelidir.

Subklinik hipotiroidi artmış arteriyel katılık ve sol ventrikül hipertrofi ve diyastolik disfonksiyon gibi kompensatuar değişimler ile beraber seyreder. Sol ventriküler diyastolik basıncın artması direkt olarak sol atriyum ve pulmoner damar sistemine yansır. Sonuç olarak gerilim ve hipertrofi gibi yapısal ve işlevsel değişimlere, atriyal elektrofizyolojik ve atriyal nörohormonal düzensizliğe neden olur. Bu değişimlerin hepsi AF gelişimine katkıda bulunmaktadır. EKO ile gösterilebilen bu parametreler, AF için birer risk faktörü olarak tanımlanmıştır⁴⁰. Atriyal fibrilasyon gelişiminin son ortak yolu olan sol atriyumda artmış dolum basınçlarına bağlı yapısal ve fizyolojik değişimler; EKO'da genişlemiş sol atriyum ve atriyal gerilim olarak tespit edilebilir. Bu açıdan bakıldığında sol atriyumun genişlemesi, azalmış damar kompliyansı, artmış arteriyel katılık, inflamasyon, serbest oksijen radikallerinin aktive olması ve diyastolik disfonksiyonunun da göstergesidir⁴². Dolayısıyla atriyal

fibrilasyona neden olan olayların kaskatında sol atriyum genişlemesinin patofizyolojik mekanizmalar içinde daha ileri bir aşamayı yansıttığı düşünülebilir.

5069 katılımcılı Framingham Heart Çalışmasının 10 yıllık atriyal fibrilasyon insidansı incelendiğinde TSH'nın artmış atriyal fibrilasyon riski ile korele olmadığı gözlenmiştir (HR=1,01). Kategorisel analizde 0,45-4,5mU/l referans (ötiroid durum) değerler olarak alındığında 10 yıllık atriyal fibrilasyon riski ile hipotiroidizm arasında ilişki gözlenmemiştir⁴³.

30085 hasta katılımlı 11 prospektif çalışmanın değerlendirildiği meta-analizde ötiroid hastalarda TSH'dan daha ziyade serbest T4 değerlerinin artmış atriyal fibrilasyon riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (HR=1,45)⁴⁴.

Aort kapak replasmanı yapılan 467 hastanın incelendiği prospektif bir çalışmada subklinik hipotiroidinin postoperatif atriyal fibrilasyon gelişimi ile korele olduğu gözlenmiştir (p=0,001)⁴⁵.

2.3.8. QT mesafesi

49 subklinik hipotiroidili kadında yapılan bir çalışmada QT mesafesi değişkenliği subklinik hipotiroidili hastalarda ötiroid hastalara göre daha fazla bulunmuştur. Ortalama maksimumu QTc değeri subklinik hipotiroidi grubunda 490 msn, kontrol grubunda 440 msn olarak gözlenmiştir. Özellikle TSH>10 mIU/L olan hastalarda levotiroksin tedavisi ile QT mesafe değişkenliği normale dönmüştür⁴⁶. Çocukların da dahil olduğu çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Torsades des pointes gibi ventriküler taşikardi formları aşık ar hipotiroidide gözlene de subklinik hipotiroidili vakalarda rapor edilmemiştir.

2.3.9. Arteriyel Sertlik

Kalp-ayak bileği vasküler indeksi ve sol ventrikül diyastolik fonksiyon (ekokardiyografik olarak) değerlendirmesinin yapıldığı bir çalışmada subklinik hipotiroidili hastalarda arteriyel sertliğin artmış olduğu gözlenmiştir⁴⁷. Yazarlar artmış arteriyel sertliğin kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğunu vurgulamaktadır.

2.3.10. İnme

47573 katılımcılı 17 prospektif çalışmanın incelendiği meta-analizde 65 yaş altı hastalarda subklinik hipotiroidinin artmış fatal inme riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (HR=2,51). Fakat TSH düzeyleri risk artışı ile korele değildir (TSH değerleri 4,5-6,9 mU/l için HR=1,18, TSH değerleri 7,0-9,9 için HR=1,63, TSH>10 mU/l için HR=1,69)⁴⁸.

2.4. Tedavi

1192 hasta ile yapılan bir Danimarka çalışmasında hastaların %11,4'ü levotiroksin ile tedavi edilmiş ve 5,6 yıl boyunca izlenmiştir. Çalışma sonucunda tüm nedenlere bağlı ölümler, majör kardiyak olay ve hastaneye yatışın artmadığı saptanmıştır ⁴⁹. Replasman tedavisinin yarar sağlamadığının gözlendiği çalışmalar da mevcuttur. 12 çalışmanın değerlendirildiği bir derlemede levotiroksin tedavisi azalmış mortalite ve kardiyovasküler morbidite ile ilişkili bulunmamıştır ⁵⁰. Replasman tedavisiyle C-IMT (karotis intima media kalınlığı)'nın azaldığını tespit eden, LDL, total kolesterol, sistolik ve diyastolik kan basıncı, lipoprotein (a)'nın düştüğünü rapor eden çalışmalar da mevcuttur ^{33,51}.

AACE (American Association of Clinical Endocrinologist) ve ATA (American Thyroid Association) 4,5-10 mIU/L arasındaki TSH değerleri saptanan hastalarda hipotiroidizm düşündürten semptomlar varlığında, pozitif anti-mikrozomal/tiroid peroksidaz antikoru (TPOAb) veya aterosklerotik kardiyovasküler kalp hastalığı, kalp yetersizliği risk faktörleri olması halinde replasman tedavisi önermektedir. Genç ve orta yaşlı hastalarda TSH hedefi 0,5-2,5 mIU/L iken yaşlılarda 4-6 mIU/L'dir ⁴⁸. Buna karşılık 2015 yılında ABD Önleyici Hizmetler Görev Gücü yayınladığı kılavuzda kardiyak olayların yarar ve zararların değerlendirilmesinde yetersiz olduğu, gebe olmayan asemptomatik erişkinlerin takip edilebileceğini önermiştir ⁵².

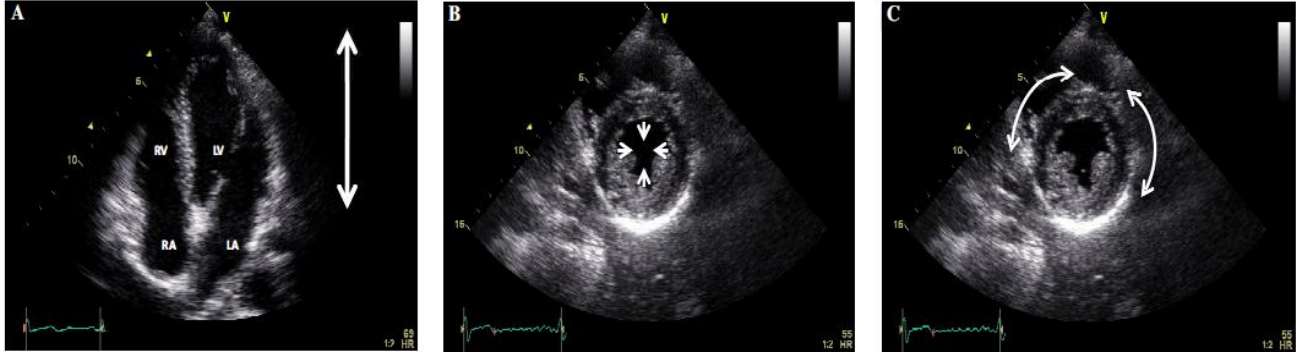
2.5. Ekokardiyografik Parametreler

2.5.1. Strain Görüntüleme Tanımları

Strain ilk defa 1973 yılında izole kalp kasında ve intakt kalpte tanımlanmıştır ve stres uygulaması sonrası oluşan sistolik deformasyonu gösterir⁵³. Strese ya da uygulanan kuvvete bağlı olarak nesnelerin bazal boyutlarında oluşan görece değişiklik olarak da tanımlanabilir. Strain sembolü olarak S veya epsilon (ϵ) kullanılır. Aşağıdaki formülle strainin matematiksel prensibi anlaşılabilir.

$$\epsilon = \frac{L - L_0}{L_0} = \frac{\Delta L}{L_0}$$

E değeri straini, L_0 miyokardın bazal uzunluğunu, L miyokardın sistolik deformasyondan sonraki uzunluğunu ifade eder. Bu nedenle bu ilişki ile bir doğrultudaki uzunluk değişim oranını verir. “%” ile ifade edilir ve uzama mevcutsa pozitif, kısalma mevcutsa negatif değerler elde edilir. Eğer nesnenin bazal uzunluğu biliniyor ve deformasyon lineer ise strain aşağıda belirtildiği gibi langrangian formülle hesaplanır ve “langrangian strain” adını alır ancak miyokartta çalışılırken olduğu gibi, nesnenin bazal uzunluğunun bilinmediği durumlarda, belli bir zaman aralığında (t_0 - t) nesnenin boyutlarında meydana gelen anlık değişim oranı hesaplanır ve bu “Eularian” ya da “doğal strain” olarak adlandırılır ve ϵ_N şeklinde gösterilir⁵⁴.



Şekil 5:A-bazalden apekse longitudinal yer değiştirmeyi gösteren apikal dört boşluk görüntüsü, B-sol ventrikül papiller kasının merkeze doğru radyal yer değiştirmesini gösteren kısa eksen görüntüsü, C-kardiyak yapının yanında sirkumferensiyal yer değiştirme, RV: sağ ventrikül, LV: sol ventrikül, RA: sağ atriyum, LA: sol atriyum*

*Hernandez-Suarez DF, Current Cardiology Reviews.2017'den alınmıştır⁵⁵.

Kalbin miyokart lifleri, birbirine sarmal şekilde sarılmış üç tabakadan oluşur. Subendokardiyal ve supepikardiyal lifler LV'yi uzun ekseninde sararlar ve sistol sırasında %10-20 kısalarak LV'nin ejeksiyon görevini yerine getirmesini sağlarlar (longitudinal hareket). Sirkumferensiyal lifler, orta tabakada bulunur ve sistol sırasında kasılarak ventrikül içi basıncı arttırlar (radyal hareket)⁵⁶. Bu nedenle strain incelemesi yapılırken miyokard kontraksiyonunun üç ana spasyal yönelimi önemlidir. Öncelikle apikal dört boşluktan alınan görüntülerle elde edilen mitral anulusun sol ventrikül apeksine doğru kontraksiyonu longitudinal strain olarak adlandırılır ve negatif değerdedir. Buna karşılık kısa eksen görüntülerinde miyokardiyal kalınlaşma ve “twisting” olmak üzere iki tür kontraksiyon gözlenir. Merkeze doğru kalınlaşmanın gözleendiği radyal kontraksiyon sırasında hesaplanan strain değeri pozitifdir. Son olarak bazalden apekse saat yönünün tersine ve apeksten bazale doğru saat yönünde gözlenen sıkma “wringing” hareketi sistol sırasında sol ventrikül hacminin efektif olarak küçülmesini sağlar, sirkumferensiyal kısalma olarak adlandırılır, strain değerleri negatiftir.

Bir yandan strain rate (SR) zamanla gerilme ya da deformasyon oranını gösterir. Birimi s^{-1} dir. Strain rate aşağıdaki formülle hesaplanır:

$$\dot{\epsilon} = \frac{\Delta \epsilon}{\Delta t} = \frac{\Delta L / L_0}{\Delta t} = \frac{\Delta L / \Delta t}{L_0} = \frac{\Delta v}{L_0}$$

Δv segmentin hız gradyentini gösterir. Strain ve strain rate aynı yönlüdür. Deformasyonun yük bağımlı olduğundan miyokardiyal kontraktilitenin direkt ölçümü mümkün değildir.

Klinikte strain görüntüleme kardiyak dissenkroni, kalp transplantasyonu sonrası akut rejeksiyon tanısı, kemoterapi nedeniyle oluşan kardiyotoksisite, hipertrofik kardiyomyopati, kardiyak amiloidoz, kardiyak sarkoidoz, atlet kalbi değerlendirmesi yapılırken kullanılabilmektedir⁵⁷.

Günümüzde strain incelemesi üç yöntem altında toplanmaktadır; doku Doppler görüntüleme (TDI), 2D speckle tracking, 3D speckle tracking (STI).

Doku Doppler Görüntüleme

Doku Doppler inceleme öncelikle sağ ventrikül ve sol ventrikülün sistolik göstergesi olarak hem mitral anulus hem de triküspit anulusun yer değiştirme hızını ölçmek için uygulanmıştır. Aynı Doppler tekniği daha sonra miyokardiyal segmentleri analiz etmek için de kullanılmıştır. Miyokardiyal hızlar, pulsed wave doku Doppler (PWDD) veya renkli doku Doppler (RDD) ile elde edilebilir⁵⁸. RDD de kendi içinde, 2 boyutlu ve M mod olmak üzere ikiye ayrılır. PWDD, göreceli olarak önyükten bağımsızdır ve çeşitli kalp hastalıklarında önemli bilgiler sağlar⁵⁸.

PWDD görüntüleme, yüksek kalitede Doppler sinyalleri elde edilebilmesi, velositeye ek olarak ortalama ve anlık akselerasyonun hesaplanabilmesi, verilerin hızlı olarak değerlendirilebilmesi gibi avantajlara sahip olmanın yanında, sınırlı uzaysal rezolüsyon, subendokardiyal ve subepikardiyal miyokardiyal velositelerin ayırımında yetersizlik ve farklı ventrikül duvar segmentlerinin eş zamanlı değerlendirilememesi gibi dezavantajlar da gösterir⁵⁹.

İki boyutlu RDD’de miyokardiyal hareket, hız ve yönüne göre renkle kodlanır. Transdüsera yönelen hareket kırmızı, uzaklaşan hareket ise mavi renktedir ve daha hızlı olan segment daha parlak renkte izlenir. Böylece, görsel olarak duvar hareketleri hakkında hızlıca fikir vermesinin yanı sıra, yüksek uzaysal rezolüsyonu sayesinde subendokardiyal ve subepikardiyal katmanlar arasında ayırım imkanı sağlar. Ayrıca, görüntüler kaydedilerek farklı miyokardiyal segmentler eş zamanlı olarak değerlendirilebilir. Ancak tekniğin zamansal rezolüsyonu sınırlı olduğu için, verilerin 120-140 kare/s gibi yüksek kare sayıları ile toplanması gereklidir⁶⁰.

TDI ile elde edilen ilk dalga pozitif bir dalga olup, pre-ejeksiyon ve sistolik kasılma sırasındaki Sm dalgasıdır, takip eden dalgalar ise izovolumetrik gevşeme sonrası diyastolik doluş periyodundaki E_m ve A_m dalgalarıdır ⁶¹.

Lateral mitral anulusun longitudinal hareketinin PWDD ile değerlendirilmesi, sol ventrikül global sistolik ve diyastolik fonksiyonları hakkında bilgi verir. Sistolik mitral anuler hız, sol ventrikül global sistolik fonksiyonu ile iyi bağlantı gösteren bir parametredir. Ortalama mitral anuler velositenin $\geq 7,5$ cm/s olması %79 duyarlılık, %88 özgüllük ile sol ventrikül sistolik fonksiyonunun korunmuş olduğunu gösterir. Ancak, mitral anuler kalsifikasyonu olanlarda, mitral kapak replasmanı yapılanlarda ve mitral ring operasyonu geçirenlerde ölçüm yapılamamaktadır ⁶².

TDI ile sadece miyokardiyal segmentin hızı değil aynı zamanda straini de ölçülebilir. Doku Doppler'den türetilen strain ve strain rate görüntüleme yöntemleri 1999 yılından itibaren kullanılmaya başlanmıştır ⁶³. Temelde 2D gri skala görüntüleri ile eş zamanlı kaydedilmiş TDI verilerini içermektedir. Belirli bir alan ve sürede eş zamanlı olarak kaydedilen nicel bir bilgi (örneğin doku hızları ve yönü), bu alandaki tek bir piksele ait sayısal bir eğri olarak gösterilebilir veya alanın tümü yarı nicel bir renk haritasıyla sunulabilir. Parametrik görüntüleme sayesinde, aynı TDI hız bilgisinden, yukarıda temel prensip ve formülleri açıklanmış olan diğer görüntü biçimleri türetilir.

SR görüntü elde etmek için, renkli TDI tekniği ile 2D görüntü alanında, sabit uzunluktaki iki nokta arasında velosite gradyenti hesaplanır. Bu yöntem, doğal strain ile tam olarak aynı olmasa da yakın sonuç vermektedir. Bu şekilde elde edilen SR verilerinin zaman integralinin alınması ile S bilgisine ulaşılır ⁵⁴. Çeşitli çalışmalarda sadece subklinik kardiyak olayların tanısının konulmasının yanı sıra adverse olay tahmininde de kullanıldığı bildirilmiştir ^{64,65}.

TDI Doppler temelli bir yöntem olması nedeniyle ultrason ışığının açısına bağımlıdır. Bu nedenle ışın hizasının dışında kalan miyokardiyal segmentlerde uygun olmayan ölçümler alınır. Ek olarak TDI ile hesaplanan strain ve strain rate zaman alıcıdır ve uzman kişilerce değerlendirme gerektirir. TDI sinyal gürültüsüne çok duyarlıdır. Diğer bir zayıflığı da hipokinetik miyokardda “tethering effect”in gerçek strain ve SR değerlerini elde etmede etkili olmasıdır. Bu kısıtlamalar nedeniyle TDI ile yapılan strain ve SR ölçümleri %10-15 oranlarında araştırmacılar tarafından farklı olarak hesaplanmıştır ⁶⁶.

2D Speckle Tracking

İki boyutlu nokta takip sistemi yüksek rezolüsyonlu kare sayısı görüntülemelerde miyokard dokusundaki noktaların bir görüntüden başka bir görüntüye kadar olan hareketini inceler. TDI'dan farklı olarak açı bağımsızdır ve yeniden hesaplamalar yapılabilir. 2D-STI ile elde edilen SR iki boyutlu strain verilerinin zamansal türevi ile hesaplanır ve iki boyutlu miyokardiyal hızları gösterir. 2D-STI için diğer önemli bir nokta da yüksek rezolüsyonlu görüntülere ihtiyaç duyması ve ölçümlerin kalp hızı yüksekliğinden etkilenmesidir.

3D Speckle Tracking

Üç boyutlu nokta takip sistemi özellikle apikal pencerelerden alınan sol ventrikül volüm değerleri ile hesaplama yapmayı sağlayan yeni bir ekokardiyografik tekniktir. İki boyutlu görüntülemelerdeki düzlem bağımlılığı üç boyutlu full volüm sol ventrikül datası ile aşılmaktadır. Mevcut kılavuzlarda kullanımı çok yaygın olmadığından rutin uygulama sınırlı olup büyük merkezlerde ve araştırma amaçlı kullanılmaktadır. İyi görüntü kalitesi bağımlılığı kısıtlılıklarındandır, ancak iki direksiyonel deformasyon datalarının birleştirildiği “alan strain” değeri longitudinal ve sirkumferensiyel straine göre sinyal gürültü oranının az olması nedeniyle hatalı ölçümleri azaltabilmektedir.

2.5.2.Sol Atriyum Genel Özellikleri ve Ekokardiyografik Olarak Değerlendirilmesi

Sol atriyum (LA) ovoid yapıya sahip ince duvarlı bir kalp odacığdır. Sol ventrikül (LV) üstünde, aort kökünün arkasında, yerleşim gösterir. Endokardiyal yüzeyi düzdür. Üstten sağ ve sol pulmoner venler LA'ya açılmaktadırlar. Anterolateralde atriyal appendiks ve inferiorda mitral orifis bulunur ⁶³. Sol atriyumun, kanın sol ventriküle iletimi, depolama ve kasılma gibi çeşitli görevleri vardır. Sol ventrikül kontraksiyonu sırasında pulmoner venlerden gelen kanın depolanmasında görev alır. Diyastolün birinci fazını oluşturan erken pasif doluş fazında, kendisinde depolanan kanın sol ventriküle geçişini sağlarken, diyastolün son evresinde ise kasılarak rezidü kanın aktif olarak ventriküle pompalanmasını sağlar ⁶⁷.

Ekokardiyografik olarak sol atriyum, parasternal uzun aks, parasternal kısa aks, apikal dört boşluk ve apikal iki boşluktan görüntülenebilir. Parasternal uzun aks, LA görüntülenmesinde en sık kullanılan planlardan biridir. Bu plandan alınan LA anterior-posterior çapının (D1) normal kabul edilen değeri 1,9-4,0 cm'dir. Superior-inferior çapı ise, mitral anulusun ortası ile atriyum superior duvarının ortası arasındaki uzunluktur. Bu ölçüm alınırken pulmoner venlerin içine kadar girilmemelidir. Apikal 4 boşluk görüntülerden ise, mitral anuler planın orta hattı ile superior duvarının ortası arasından alınan superior-inferior

(D2b) ve interatriyal septum ortası ile sol atriyum serbest duvarı ortası arasından alınan medial-lateral çaplar (D3b) ölçülebilir ⁶⁷.

Sol atriyum hacim ölçümleri direkt ölçümlerden elde edilir. Sol atriyumu elips olarak kabul eden yöntemde $\frac{4}{3}\pi \frac{D1 \times D3b \times D2b}{2}$ formülü, kısaca $0,523 \times D1 \times D3b \times D2b$ olarak ifade edilebilir. Diğer bir yöntem ise alan-uzunluk yöntemidir. Bu yöntemde, diyastol sonunda, mitral kapak açılımından hemen önce, LA alanı apikal dört boşluk (A1) ve apikal iki boşluktan (A2) planimetrik yöntemle hesaplanır. Daha sonra apikal dört boşluktan superior-inferior çap (D2b) ölçümü alınarak hacim $0,85 \times A1 \times A2 / D2b$ formülü ile hesaplanır. Atriyum yapısında deformasyon olması durumunda apikal 4 boşluk ve apikal 2 boşluktan Simpson yöntemi tercih edilmelidir ⁶⁷.

2.5.3. 2D Sol Atriyal Fazik Volümler ve Boşalma Fraksiyonları

Sol atriyum volümleri Simpson biplane yöntemi kullanılarak apikal dört boşluk ve apikal iki boşluk görüntülerinden sol atriyum appendiksi ve pulmoner venler çıkarılarak hesaplanmıştır. Maksimal LA volüm (LAV_{max}) ventriküler sistolün sonunda mitral kapağın açılmasından hemen önce (EKG’de T dalga sonu) ölçülen hacimdir. Minimal sol atriyal volüm (LAV_{min}) end-diyastolde mitral kapak kapandığında hesaplanan hacimdir. Aktif atriyal kontraksiyondan önceki volüm (LAV_{preA}) EKG’deki P dalgasının başlangıcında hesaplanan hacimdir.

Tüm volümler beden yüzey alanına bölünür; total, aktif ve pasif boşalma fraksiyonu (EF) hesaplanarak rezervuar, “conduit” ve “booster pump” fonksiyonları elde edilir.



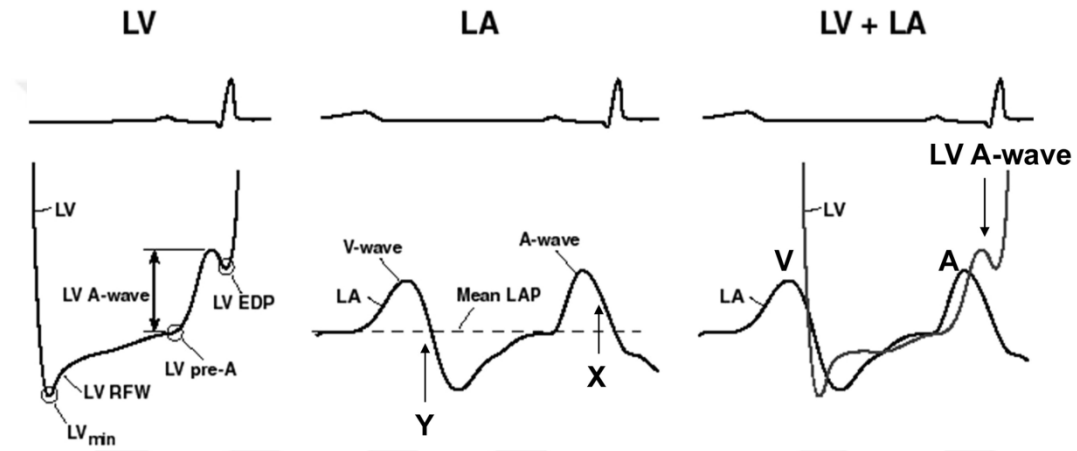
Şekil 6: İki boşluk görüntülemeye fazik atriyal volümler a) LAV_{max} , b) LAV_{min} , c) LAV_{preA} .*

*Petre I ve ark. Romanian Journal of Cardiology. 2018’den alınmıştır ⁶⁷.

Yaşlanma ile sol atriyumun ileti fonksiyonunda azalma olurken, rezervuar ve pompa fonksiyonlarında herhangi bir değişiklik izlenmez. Ancak 50 yaşın üzerinde, sol atriyal pasif boşalma hacmi azalırken, aktif boşalma hacmi artış gösterir⁶⁸.

2.5.4. Diyastolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Hastane ve toplum tabanlı çalışmalar, KY hastalarının %25-50'sinin ejeksiyon fraksiyonu korunmuş KY hastaları olduğunu göstermektedir. Diyastolik disfonksiyon nedenleri; HT, KAH, hipertrofik KMP, restriktif KMP, konstriktif perikardit ve kardiyak tamponad, dilate KMP, kardiyak transplant rejeksiyonudur.

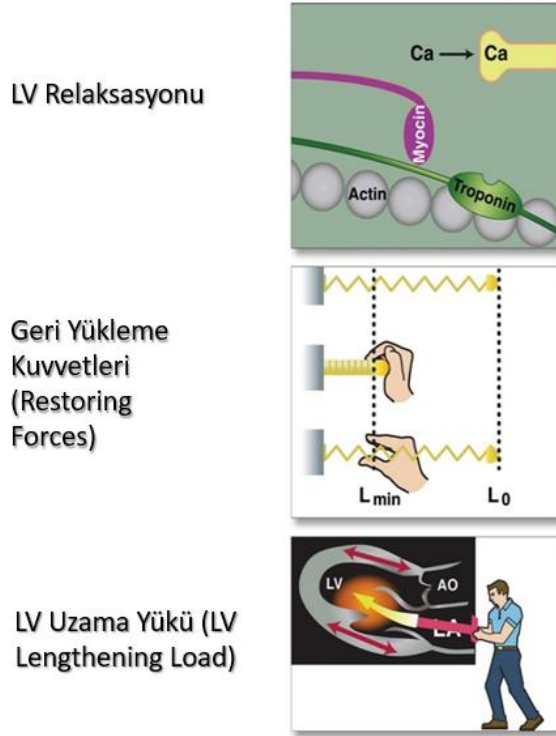


Şekil 7:(Sol) LV diyastolik basınç kaydı, Oklar LV minimal basıncını (min), LV hızlı doluş dalgasını (RFW), LV pre-A basıncını göstermektedir. A dalgası atriyal kontraksiyon ile yükselmektedir. (Orta) LAP kaydında V ve A dalgası ile X ve Y inişleri görülmektedir. (Sağ) Eş zamanlı LV ve LAP kaydı erken ve geç transmitral basınç gradyanlarını göstermektedir. Sol atriyum A dalgasının sol ventrikül A dalgasından önce geldiğine dikkat edilmelidir.*

*Nagueh SF. J Am Soc Echocardiogr. 2016'dan alınmıştır⁷³.

Normal diyastolik fonksiyon, istirahat ve egzersizde ventriküllerin diyastolik basınçlarında anormal artışlar olmadan, onların yeterli doluşuna imkân sağlar. Yeterli miktarda diyastolik doluş, Frank Starling mekanizması sonucu normal atım hacmini sağlamaktadır. Diyastolik olayın başlangıcı, miyokardiyal gevşemedir. Bu, enerji bağımlı bir olaydır ve kontraksiyon sonrası erken diyastol döneminde, LV içinde hızlı bir şekilde basınç azalmasına neden olmaktadır⁶⁹. Aktif miyokardiyal gevşeme sonucu, LV basıncı LA basınç düzeyinin altına iner ve mitral kapak açılır, erken diyastolik doluş başlar. Normalde erken diyastolik doluşun esas belirleyicileri, elastik recoil ve LV'nin normal gevşemesidir, LA

basıncı daha az önemlidir. LV doluşunun yaklaşık %80'i bu fazda gerçekleşmektedir. Hızlı doluşun sonucunda, LV basıncı artar ve LA basıncını geçer. Pozitif transmitral basınç gradyenti azalır ve bu durum mitral giriş akım hızının azalması ile sonuçlanır. Pozitif transmitral basınç gradyenti ve akım hızı, geç diyastolde gerçekleşen atriyum kasılması ile tekrar sağlanır. Geç diyastolde gerçekleşen atriyum kasılması, normal kişilerde LV doluşunun %15-20'sini oluşturur⁶⁹.



Şekil 8: Sol ventrikül üzerine etki eden kuvvetler*

*Flaschkampf FA ve ark. JACC Cardiovasc Imaging. 2015'ten alınmıştır⁷⁰.

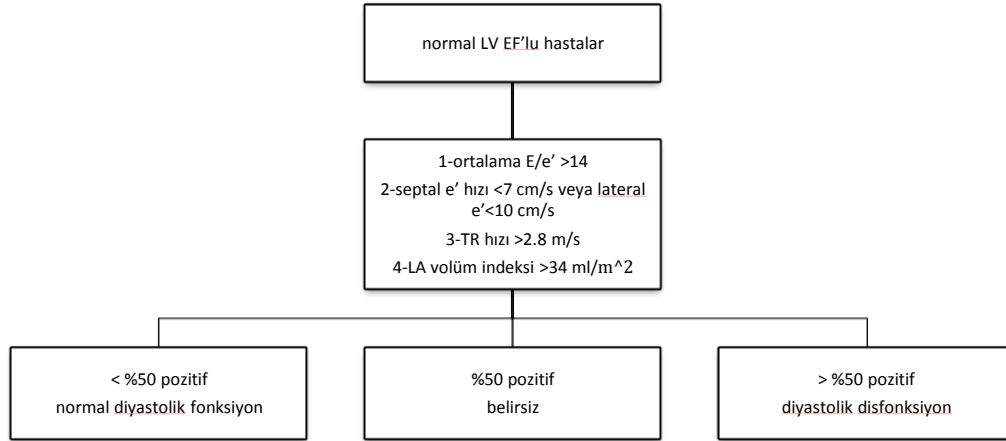
Üç tip miyokardiyal lif bulunduğu bilinmektedir. Bunlar longitudinal, radyal ve dairesel liflerdir. Normal miyokardiyal gevşeme, bu liflerin uyumlu hareketleri sonucu oluşmaktadır. Bu hareketler sonucu kalp bükülür (twisting) veya tersini yapar. Ekokardiyografide miyokardın longitudinal hareketleri kolayca izlenebilir. Miyokardiyal gevşeme sonucu, LV kavitesi uzar ve lateral olarak genişler⁶⁹.

Her bireyde, LV'nin erken ve geç diyastolde doluş oranları, elastik recoil (suction), miyokardiyal gevşeme hızı, odacık kompliyansı ve LA basıncına bağlıdır⁷¹. Kalp hastalığı durumunda bu değişkenler, hastalığın seyrine, bazal diyastolik özelliklere ve LV hacmine bağlı olarak etkilenebilirler. Çeşitli faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan transmitral basınç gradyenti, LV doluş paternini oluşturur. 2D ekokardiyografik işlem sonrası, LV

diyastolik doluşu mitral akım velositeleri incelenerek değerdendirilebilir. Bu velositeler, transmitral basınç gradyentini gösterirler ⁶⁹. Birçok hastada LV diyastolik doluş paterni, 2D ekokardiyografi ve mitral giriş akım kayıtları ile tespit edilebilir. Bununla birlikte, diyastolik doluşun tam değerdendirilebilmesi ve doluş basınçlarının tahmini için, doku Doppler, pulmoner ven Doppler, hepatik ven Doppler ve mitral giriş akımının renkli M-mod görüntülemesi gerekebilmektedir ⁵².

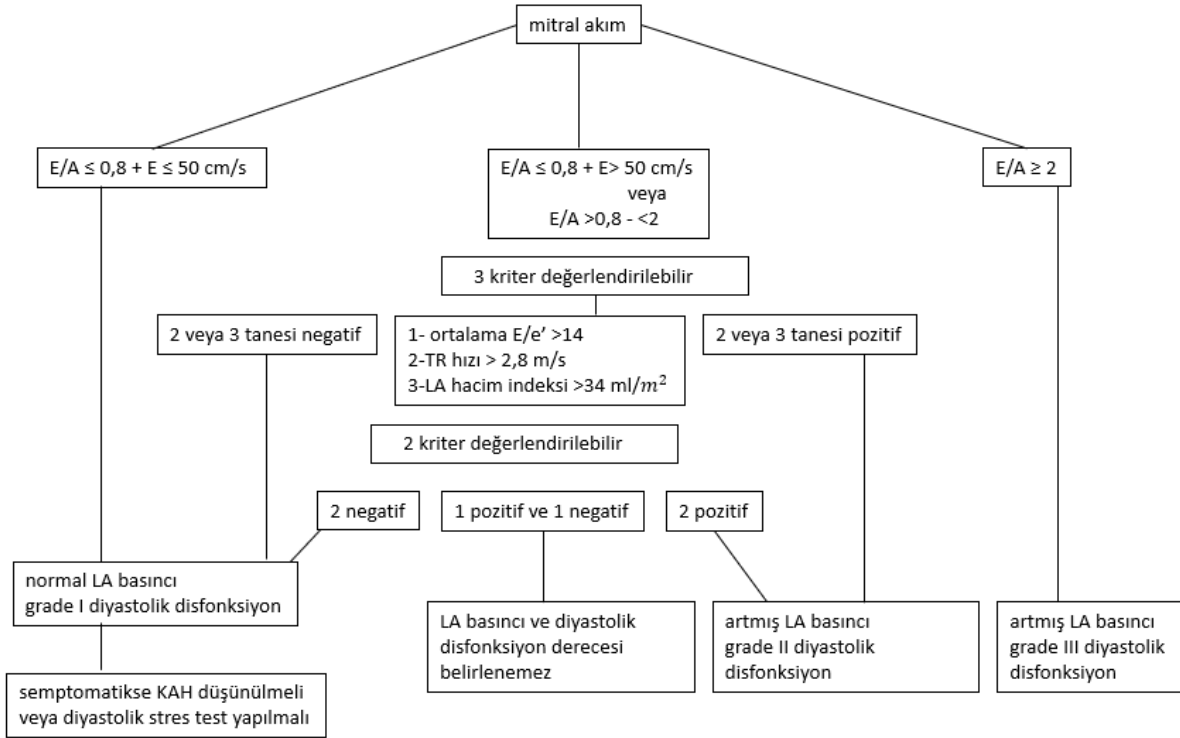
Doku Doppler yöntemi, nispeten ön yüke daha az bağımlıdır ve mitral akım velositelerindeki erken diyastolik akım velositesine (E) zıt olarak, doku Doppler ile tespit edilen erken diyastolik akım velositesi (E'), diyastolik fonksiyon bozukluğunun ilerleyen dönemlerinde azalır. Mitral anulusun longitudinal hareketi, miyokardiyal gevşemenin hızını yansıtır ⁷⁰. Mitral anulusun hızı, TDI ile kayıt edilebilir. Mitral anuler hızın saptanması, diyastolik fonksiyonun ekokardiyografik olarak değerdendirilmesinde temel bir parametre haline gelmiştir ⁵⁴. Lateral mitral anulustan ölçülen erken diyastolik hız (E_m), LV global diyastolik fonksiyonunu yansıtır. E_m , gevşeme bozukluğu durumlarında 8 cm/s altına iner. E_m , yaş ile birlikte azalır ve lateral anülüste, 60 yaşından sonra $E_m/A_m < 1$ olur, bu geçiş septal anülüste daha erken başlar ve 40–50'li yaşlarda saptanır ⁶⁰.

ASE'nin (American Society of Echocardiography) 2018 yılında yayınlanan sol ventrikül diyastolik fonksiyonları değerdendirilmesi üzerine öneriler içeren kılavuzda sol atriyal hacim indeksi (LAVI) ve triküspit yetersizlik akımı (TR velocity) de diyastolik fonksiyonlarının değerdendirilmesi için önerilmiş, sol ventrikül sistolik fonksiyonları normal ve azalmış iki grup için de diyastolik disfonksiyonun derecesinin belirlenmesi için algoritmalar oluşturulmuştur (Şekil-11 ve 12).



Şekil 9: Normal ejeksiyon fraksiyonlu hastalarda diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi*

*Nagueh SF. J Am Soc Echocardiogr. 2016'dan uyarlanmıştır⁷³.



Şekil 10: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu hastalarda diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi*

*Nagueh SF. J Am Soc Echocardiogr. 2016'dan uyarlanmıştır⁷³.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu gözlemsel çalışma, 2020 yılı Haziran ve Eylül ayları arasında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı bünyesinde gerçekleştirildi. İstanbul Tıp Fakültesi biyokimya laboratuvarında CLIA metodu ile (cobas® 8000, Roche, Switzerland)TSH değeri 4.2 mIU/L'nin üzerinde olan serbest T3 değeri 3.1-6.8 pmol/L ve serbest T4 değeri 12-22 pmol/L arasında olan subklinik hipotiroidi hastaları çalışma kapsamına alındı. Hastalar subklinik hipotiroidi ve tiroid fonksiyonları normal kontrol grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı. Sistolik kan basıncı 140 mmHg'nın, diyastolik kan basıncı 90 mmHg'nın üzerinde olanlar ya da antihipertansif kullanım hikâyesi olanlar hipertansif olarak kabul edildi. Açlık kan şekeri 126 mg/dl' nin üzerinde olanlar ile bilinen diabetes mellitus tanısı nedeniyle tedavi görmekte olanlar diyabetik olarak kabul edildi. Koroner anjiyografi ile aterosklerotik plak tespiti yapılmış hastalar koroner arter hastası olarak kabul edildi. Tüm hastalar yazılı izinleri alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Çalışma için İstanbul Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alındı. Hastalar ve kontrol grubuna kardiyak değerlendirme sonrası yapılan 2D transtorasik ekokardiyografi, doku Doppler, strain görüntüleme ve 24 saatlik ritm holter tetkikleri analiz edildi.

Çalışma dışlama kriterleri

1. Romatizmal kalp kapak hastalığı
2. Protez kapak bulunuşu
3. Kardiyomyopati
4. Konjenital Kalp Hastalığı
5. Akut Koroner Sendrom
6. Aşık hipotiroidi ve hipertiroidi
7. Son 6 ay içinde yapılan kan tetkiklerinde böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk ve elektrolit imbalansı
8. Aktif enfeksiyon varlığı
9. Atrioventriküler blok olması, sol veya sağ dal bloğu
10. Perikardit veya miyokardit özgeçmişi
11. 18 yaşından küçük, 80 yaşından büyük olma
12. Gebelik
13. TTE'de, LVEF <%50 olması veya duvar hareket kusuru tespiti

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

1. 18 yaşından büyük, 80 yaşından küçük olmak
2. TSH değerinin 4.2 mIU/L'nin üzerinde, serbest T3 değeri 3.1-6.8 pmol/L ve serbest T4 değeri 12-22 pmol/L arasında olması
3. Belirtilen dışlanma kriterlerine sahip olmamak

3.1. Ekokardiyografik Değerlendirme

Ekokardiyografi ve Doppler incelemeleri, Phillips iE33 system (Amsterdam, The Netherlands) ekokardiyografi cihazı ile 2,5 MHz'lik transdüser kullanılarak yapıldı. Bütün ekokardiyografik işlemler aynı operatör tarafından gerçekleştirildi. İncelemeden önce boy ve ağırlık değerleri beden-kütle indeksi (BMI) ve vücut yüzey alanı (BSA) hesaplamaları için ölçüldü. Hastalar sol lateral dekübitis pozisyonuna alındı, elektrokardiyografik olarak monitörize edildikten sonra, ekokardiyografik görüntüler uygun ayarları yapılarak, parasternal uzun aks, kısa aks, apikal iki, dört ve üç boşluk yaklaşımları kullanılarak elde edildi. Kardiyak ölçüm ve hareketlerin değerlendirilmesinde, M-Mod, 2D, pulsed wave Doppler ve renkli Doppler teknikleri kullanıldı. Ölçümler, Amerikan Ekokardiyografi Birliği'nin önerileri doğrultusunda yapıldı.

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon değerlendirmesi, sistolik ve diyastolik çap ölçümleri için parasternal uzun eksen görüntüleri kullanıldı. Parasternal uzun aks üzerinde mitral kapak ile papiller kas arasından uygun M-mod görüntüleri elde edildi. Ultrason ışınının interventriküler septum ve sol ventrikül arka duvarına dik bir şekilde gelmesine özen gösterildi. Bu şekilde sol ventrikülün diyastol ve sistol sırasındaki çaplarının net olarak görülmesi sağlandı. Diyastol ve sistol sonu iç çapları endokardın en uç noktalarından ölçüldü ve Teicholz yöntemiyle sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu hesaplandı. LVEF'nin erkeklerde <%52, kadınlarda <%54 olması anormal sol ventrikül sistolik fonksiyonları olarak değerlendirildi ⁷⁰. Sol ventrikül volüm değerlendirmesi apikal dört boşluk görüntülerde biplane modifiye Simpson metodunun disk ekleme yöntemi ile yapıldı. Sol ventrikül duvar kalınlıkları parasternal uzun eksen de mitral kapak seviyesinde ölçüldü.

Sağ ventrikül çapları diyastolde parasternal uzun eksenden ve apikal dört boşlukta triküspit anulus seviyesi ile midventriküler bölgeden alındı. TAPSE apikal dört boşluk

penceresinde apeks ile triküspit lateral anulusunu kapsayacak şekilde M-mode görüntüsünün alınması ile hesaplandı. 17 mm'nin altı anormal olarak kabul edildi ⁷².

Sol atriyum değerlendirmeleri sırasında pulmoner venler ile appendiks hariç tutuldu. Sol atriyum uzun eksen (antero-posterior) çapı parasternal uzun eksen penceresinde sistolde sinüs valsvalva ile sol atriyum posterior duvarı arası uzaklık ölçülerek hesaplandı. Horizontal ve vertikal çaplar apikal dört boşluk penceresinden sistolde ölçüldü. Mitral anulus seviyesinden sol atriyum superior duvarına olan uzaklık vertikal (superior-inferior) çap, interatriyal septum ortasından sol atriyum lateral duvar arasındaki mesafe de horizontal (medial-lateral) çap olarak değerlendirildi. Sol atriyum volüm indeksi vertikal çap, apikal iki boşluk ve apikal dört boşluktan hesaplanan planimetrik alan değerleri ile elde edilen sol atriyum volümünün vücut yüzey alanına bölünmesi ile hesaplandı. LA hacim indeksinin $>34\text{mL/m}^2$ olması anormal kabul edildi ⁷².

$$\text{LAV} = \frac{8}{\pi} \times \frac{A_1 \times A_2}{L}$$

$$\text{LAVI} = \frac{\text{LA hacmi}}{\text{Vücut yüzey alanı}}$$

Maksimal sol atriyal volüm (LAV_{max}) ventriküler sistolün sonunda mitral kapağın açılmasından hemen önce (EKG'de T dalga sonu) Simpson metodu ile ölçüldü. Minimal sol atriyal volüm (LAV_{min}) end-diyastolde mitral kapak kapanması sırasında apikal dört boşluk penceresinden alındı. Aktif atriyal kontraksiyondan önceki volüm (LAV_{preA}) EKG'deki P dalgasının başlangıcında ölçüldü. Sol atriyum maksimum hacmi ile minimum hacminin farkının sol atriyum maksimum hacmine bölünmesi ile total boşalma fraksiyonu, maksimum hacim ile atriyal kontraksiyondan önceki hacim farkının maksimum hacme bölünmesi ile pasif boşalma fraksiyonu, atriyal kontraksiyondan önceki hacim ile minimum hacim farkının atriyal kontraksiyon öncesi hacme bölünmesi ile de aktif boşalma fraksiyon değerleri elde edildi.

Tablo 3: volumetrik sol atriyum fonksiyonları*

*Petre I ve ark. Romanian Journal of Cardiology. 2018'den uyarlanmıştır ⁶⁷.

LA Fonksiyonu	LA Boşalma Fraksiyonu	Hesaplama
Rezervuar Fonksiyonu	Total EF	$(LAV_{max}-LAV_{min}) / LAV_{max}$
Conduit Fonksiyonu	Pasif EF	$(LAV_{max}-LAV_{preA}) / LAV_{max}$
Booster Pump Fonksiyonu	Aktif EF	$(LAV_{preA}-LAV_{min}) / LAV_{preA}$

Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi için apikal görüntü penceresinde sol atriyal volüm indeksi, triküspit yetersizlik akımı ile mitral kapağın üzerine pulsed wave Doppler işareti konarak, hızların en yüksek, akımların en net izlenebildiği bölgeden E ve A dalgası hızları, E/A oranları ölçülerek kaydedildi.

TDI (septal e', a' ile lateral e' a' dalgaları) apikal dört boşluk görüntülemeye mitral anulusun septum ve lateral duvarlarla birleştiği kesimlerden elde edildi. Hasta ve kontrol gruplarında, segmenter duvar hareket bozukluğuna neden olabilecek etmenler mümkün olduğunca elimine edildiğinden, TDI ölçümleri iki nokta ile sınırlı tutuldu. Triküspit lateral anuler sistolik hız dalgası (S') doku Doppler inceleme ile triküspit lateral anulus bölgesinden elde edildi.

Mitral E/e' >14, LA hacim indeksi(LAVI) >34 mL/m² ve TY jetinin pik hızının >2,8 m/s anormal olarak değerlendirildi. Eğer ikiden fazla parametre anormal ise sol atriyal basınç yüksek olarak değerlendirildi ve hastadaki LV diyastolik disfonksiyonu 2. derece olarak kabul edildi. Eğer parametrelerin yarısından azı anormal ise sol atriyal basınç normal olarak değerlendirildi ve hastadaki LV diyastolik disfonksiyonu 1. derece olarak kabul edildi. Restriktif doluş paterni ile birlikte azalmış mitral annüler e' hızının varlığı (septal <7 cm/s, lateral <10 cm/s) 3. derece diyastolik disfonksiyon olarak değerlendirildi ⁷³.

Strain Analizi

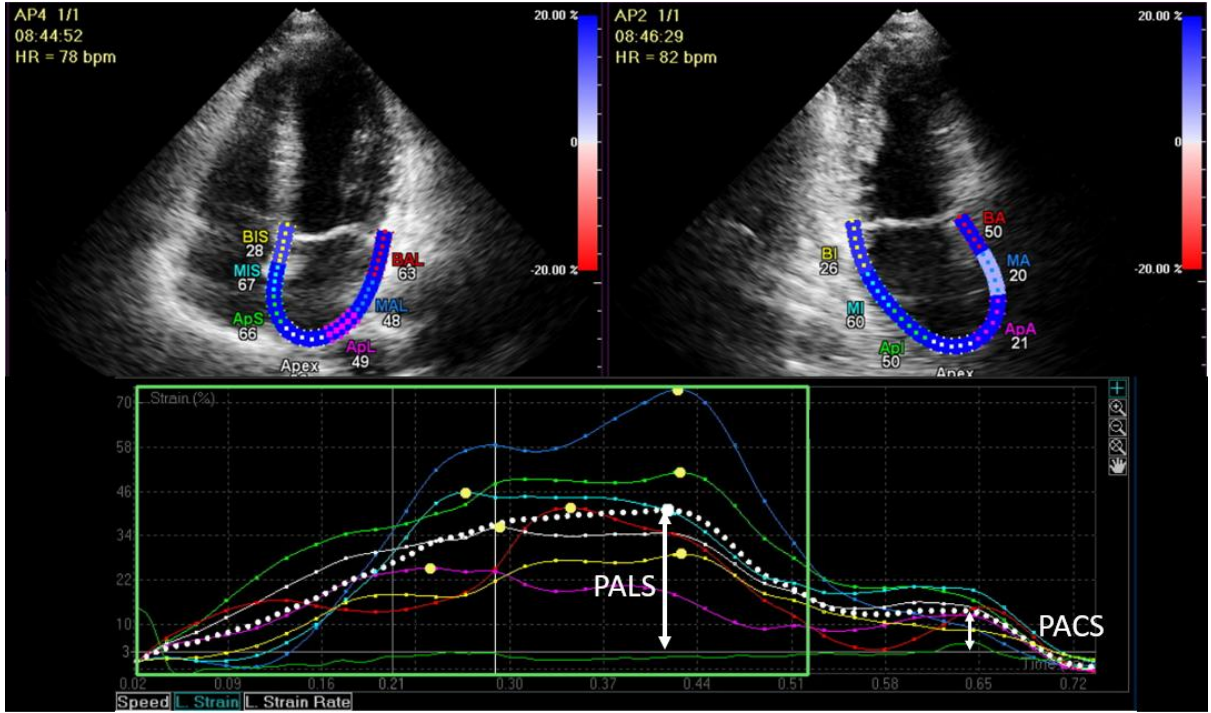
Sol ventrikül ve sol atriyal longitudinal strain ve strain rate ölçümleri için, elektrokardiyografik monitorizasyon yapıldıktan ve hasta sol lateral dekübitis pozisyona getirildikten sonra doku hız görüntüleme modunda ekspiryum sonunda nefes tutma sırasında, apikal dört boşluk ve iki boşluk görüntülerden, en az dört kardiyak siklusu içerecek şekilde ve 160–210 frame/s hızında olmak üzere hareketli görüntü alınarak kayıt yapıldı ⁷³. Sol ventrikül

global longitudinal strain, sol atriyal peak longitudinal, sol atriyal peak kontraksiyonel strain, peak sistolik, erken diyastol ve geç diyastol strain rate ölçümleri yapıldı. Sol ventrikül ve atriyal strain değerlendirmesi için kayıtlar Strain Quantification (Phillips Co. USA) yazılımı bünyesindeki CMQ (Cardiac Motion Quantification) eklentisinde ROI sekmesinde (Range Of Interest) çalışıldı. Apikal iki, üç ve dört boşluk görüntülerinde mitral anulusun endokardiyal sınırları ile apeksin endokardiyal sınırı işaretlenip otomatik iz takibi yapıldı. Endokardiyal sınırlar end-sistolik görüntüde tekrar izlendi. Sonrasında görüntüler hareketlendirilerek iz takibi doğrulandı. İz takibi yapılamayan hastalar dışlandı. Peak sistolik strain ölçüldü ve global longitudinal miyokardiyal fonksiyon (GLS) değerlendirilmek üzere ortalandı.

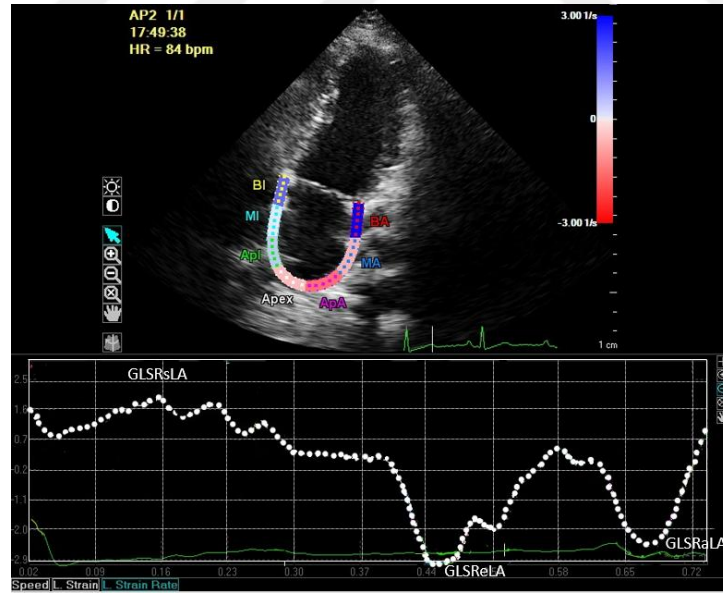
Sol atriyal strain değerlendirmesi için stabil elektrokardiyografi kaydı sırasında nefesin tutulmasıyla apikal dört ve iki boşluk pencerelerinden görüntüler alındı. Miyokard dokusunun iyi değerlendirilebilmesi için görüntü kalitesinin iyi olması gerektiğinden görüntü kalitesi iyi olmayan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Uygun temporal ve spasyal rezolüsyon elde edebilmek için gerekli ayarlamalar yapıldı. Üç kalp siklusu, sol atriyum görüntülenerek kare sayısı saniyede 50-80 kare olacak şekilde ayarlanarak kaydedildi.

Sol atriyum endokard sınırı iki apikal görüntüde end-diyastolde manuel olarak epikardiyal yüzeyin sistem tarafından taranmasıyla her apikal görüntüde altı segment (ROI, region of interest) elde edecek şekilde hesaplamalar yapıldı. Yazılım her atriyal segment için strain grafiği oluşturduktan sonra bütün kardiyak siklusta sol atriyumun ventrikül sistolünün sonunda yüksek pozitif bir dalga (PALS) ve onu takip eden geç sistolde, erken diyastolde farklı bir dalga (PACS) hesaplandı. Ortalama değerler her segmentin ortalaması alınarak beyaz bir grafik olarak yazılım tarafından oluşturuldu. PALS değeri sol atriyal rezervuar strain, PACS sol atriyal kontraksiyonel strain, aralarındaki fark conduit strain olarak değerlendirildi.

Sol atriyum peak longitudinal strain ve bu değere yönelik strain rate değerleri apikal dört boşluk ve iki boşluk pencerelerinden elde edildi. Sol atriyum peak strain rate sol ventrikül sistolik fazda ölçülürken erken ve geç sol atriyum strain rate değerleri erken ve geç sol ventrikül diyastolik fazında ölçüldü. Şekil 11 ve 12 ölçüm zamanlarını göstermektedir.



Şekil 11: peak longitudinal atriyal strain (PALS) ve peak atriyal kontraksiyon strain (PACS) ın örnek bir grafikte gösterimi



Şekil 12: Sol atriyal sistolik, erken diyastol ve geç diyastol strain rate değerlerinin grafikte gösterimi

3.2. Ritm Holter Değerlendirmesi

Sinüs ritmi gözlenen hastalarda 24-saatlik ritm holter kaydı yapıldı. Kayıtlar Cardioscan (DMS, USA) programı ile incelendi. Kayıtlar sırasında ortalama, minimum ve maksimum kalp hızı, supraventriküler ve ventriküler erken vuru, SV-run ve V-run sayısı, maksimum SV-run vuru sayısı değerlendirildi. Sayısı üç veya üçten fazla, düzensiz, önünde P dalgalarının olmadığı supraventriküler erken vuruların ardışık olarak gözlenmesi paroksizmal atriyal fibrilasyon olarak değerlendirildi.

3.3. İstatistik Değerlendirme

Çalışmaya alınan hasta verileri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 26.0 programı kullanılarak değerlendirildi. T testi kullanılarak çalışmada α (iki yönlü) için 0.05; 0.80'lik bir güç ve %10'luk fark için belirlenen örnekleme atriyal strain için gerekli hasta sayısı 64 (32 kontrol; 32 vaka) olarak saptandı.

Tanımlayıcı istatistiklerin dağılım genişliklerinin belirlenmesinde Kolmogrov Smirnov testi kullanıldı. Verilerin gösteriminde ortalama, standart sapma (SS) değerleri kullanıldı. Niteliksel verilerin gösterimi ise vaka sayısı (n) ve yüzdelik dilim (%) ile gösterildi. Parametrik verilerin analizinde student t test, non-parametrik verilerin analizi Mann Whitney-U testi ve niteliksel verilerin analizinde Pearson ki-kare testleri kullanıldı. Niceliksel verilerin ilişkisinin incelenmesinde Pearson korelasyon analizi, PAF'a etki eden faktörlerin analizinde ise lojistik regresyon analizi kullanıldı. Uygun kesim değerlerinin belirlenmesi ve bu kesim değerlerinde duyarlılık ve özgüllüğünün tespiti için Roc eğrisi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı $46,9 \pm 12,5$ yıl idi. Subklinik Hipotiroidi saptanan hastaların yaş ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0,05$) (Tablo-3). Subklinik hipotiroidi ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı ($p>0,05$). Subklinik hipotiroidi grubunda koroner arter hastalığı daha fazla gözlemlendi ($p<0,05$). Çalışmaya alınan hasta ve kontrol gruplarının arasında paroksizmal atriyal fibrilasyon gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo-6).

Tablo 4: Çalışmaya alınan grupların demografik özellikleri ve PAF gelişiminin değerlendirilmesi

		Toplam (n: 85)	Subklinik Hipotiroidi (n: 42)	Kontrol (n: 43)	p
yaş (yıl)		$46,9 \pm 12,5$	$50,1 \pm 11,9$	$43,8 \pm 12,5$	0,019 *
cinsiyet, n	Erkek	28 (33)	13 (31)	15 (35)	0,818 †
(%)	Kadın	57 (67)	29 (69)	28 (65)	
boy (cm)		$166,2 \pm 9,0$	$164,9 \pm 9,2$	$167,5 \pm 8,7$	0,186 *
vücut ağırlığı (kg)		$75,5 \pm 12,6$	$75,7 \pm 11,6$	$75,3 \pm 13,7$	0,875 *
VYA (m ²)		$1,8 \pm 0,2$	$1,8 \pm 0,2$	$1,8 \pm 0,2$	0,735 **
DM, n (%)		14 (16)	6 (14)	8 (18)	0,771 †
HT, n (%)		25 (29)	15 (35)	10 (23)	0,240 †
KAH, n (%)		8 (9)	7 (16)	1 (2)	0,030 †
PAF, n (%)		18 (21)	12 (28)	6 (13)	0,117 †

VYA: vücut yüzey alanı, DM: diabetes mellitus, HT: hipertansiyon, KAH: koroner arter hastalığı, PAF: paroksizmal atriyal fibrilasyon, *: student T testi, **: Mann Whitney U Testi Ortalama $\pm$ SS, †:ki kare testi

Çalışmamızda sol atriyum hacmi, sol atriyum çapları ve sol atriyum hacim indeksi subklinik hipotiroidili hastalarda kontrol grubuna göre daha büyük hesaplandı ($p<0,05$) (Tablo-7).

Tablo 5: Gruplar arası sol atriyum boyutlarının karşılaştırılması

	Toplam (n:85)	Subklinik Hipotiroidi (n:42)	Kontrol (n:43)	p
Sol atriyum hacmi (mL)	40,1±13,2	43,9 ± 14,5	36,8 ± 11,0	0,021**
Sol atriyum çapı (mm)				
Uzun aks	34,1 ± 4,5	35,2 ± 4,7	32,2 ± 4,1	0,017*
Vertikal	35,1 ± 4,6	36,4 ± 4,4	33,9 ± 4,5	0,012*
Horizontal	48,4 ± 6,8	49,9 ± 6,9	46,9 ± 6,6	0,048*
Sol atriyum hacim indeksi (ml/ m ²)	20,6 ± 6,4	22,9 ± 6,3	18,3 ± 5,7	0,001*

Ortalama ± SS, *: student T testi, **: Mann Whitney U testi

Çalışmamızda subklinik hipotiroidili hastalarda E/A oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p<0,05$). Subklinik hipotiroidi varlığı ile diyastolik parametreler olan mitral E dalgası, Lateral e' dalgası, E/e' oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı ($p>0,05$) (Tablo-8).

Tablo 6: Sol ventrikül diyastolik parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması

	Toplam (n:85)	Subklinik Hipotiroidi (n:42)	Kontrol (n:43)	p
Mitral E dalgası (m/s)	68,9±16,2	68,6±18,7	69,2±13,7	0,858 *
Lateral e' dalgası (m/s)	9,4 ± 3,0	8,7 ± 3,0	9,9 ± 3,0	0,077**
E/e' oranı	8,1 ± 3,1	8,7 ± 3,7	7,5 ± 2,5	0,141**
E/A oranı	1,11±0,41	1,07±0,47	1,18±0,34	0,043**

Ortalama ± SS, *: student T testi, **: Mann Whitney U Testi

Subklinik hipotiroidi saptanan hastalarda sol ventrikül global longitudinal strain kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük gözlemlendi ($p<0,05$). Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül end-diyastolik ve end-sistolik hacimleri iki grup arasında farklılık göstermedi ($p>0,05$) (Tablo-9).

Tablo 7: Sol ventrikül fonksiyonlarının gruplar arası karşılaştırılması

	Toplam (n:85)	Subklinik Hipotiroidi (n:42)	Kontrol (n:43)	p
LVEF (%)	64,1 ± 5,8	64,0 ± 7,0	64,3 ± 4,4	0,884**
LVEDV (ml)	93,9 ± 22,8	98,4 ± 26,2	92,9 ± 19,2	0,392**
LVESV (ml)	33,3 ± 12,9	34,1±15,8	32,5±9,4	0,717**
LV GLS	-17,5 ± 3,4	-16,6 ± 3,6	-18,4 ± 2,9	0,012*

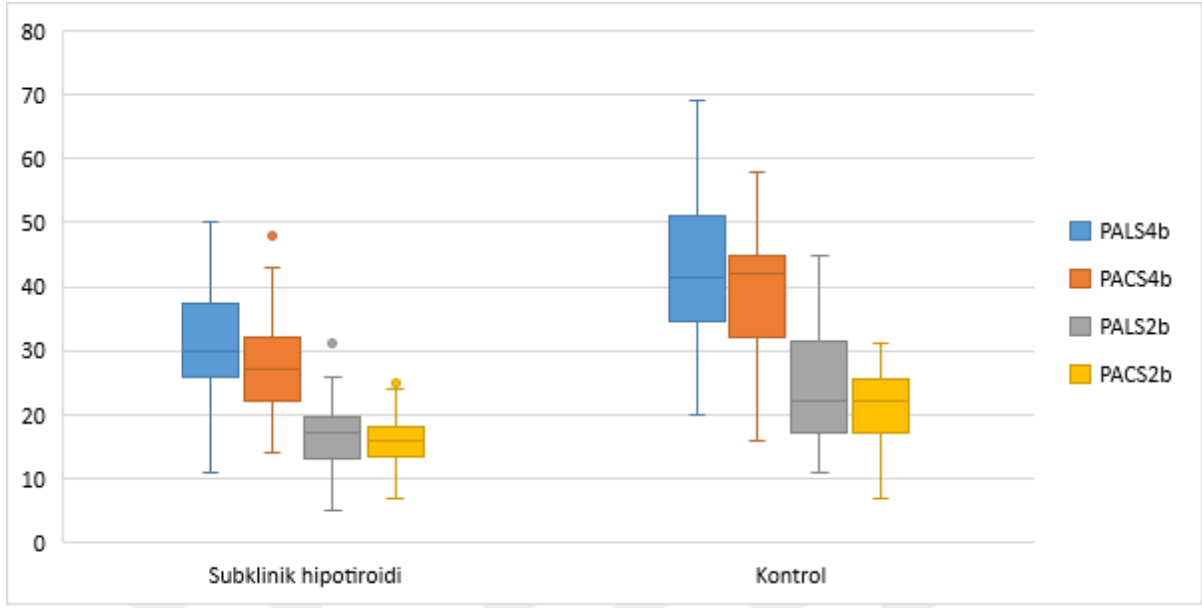
LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LVEDV: sol ventrikül end-diyastolik hacim, LVESV: sol ventrikül end-sistolik hacim, LV GLS: sol ventrikül global longitudinal strain, ortalama ± SS, *: student T testi, **: Mann Whitney U testi

Çalışmamızda subklinik hipotiroidi ile sol atriyum boşalma fonksiyonları (total EF, aktif EF, pasif EF) arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($p>0,05$), dört boşluk ve iki boşluk görüntülerinden alınan peak atriyal longitudinal strain ve peak atriyal kontraksiyonel strain (PALS ve PACS) değerleri ile ortalama PALS, PACS, ($p<0,001$) sistolik strain rate ile erken diyastolik strain rate değişkenleri iki grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,05$) (Tablo-10).

Tablo 8: Sol atriyum boşalma fonksiyonları, strain ve strain rate değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

		Toplam (n:85)	Subklinik Hipotiroidi (n:42)	Kontrol (n:43)	p
Total EF		0,58 ± 0,11	0,55±0,13	0,58±0,10	0,141*
Aktif EF		0,38 ± 0,13	0,34 ± 0,14	0,38±0,12	0,119**
Pasif EF		0,34 ± 0,11	0,34±0,13	0,33±0,09	0,677**
PALS	4 boşluk (%)	38,4 ± 11,9	31,3±8,1	43,0±12,4	<0,001*
	2 boşluk (%)	34,2 ± 10,8	27,9 ± 7,6	39,02 ± 10,0	<0,001**
PACS	4 boşluk (%)	22,6 ± 8,2	16,6 ± 5,6	23,5±8,7	<0,001**
	2 boşluk (%)	19,8 ± 5,6	15,5 ± 4,8	20,8 ± 6,0	<0,001
Ortalama	PALS (%)	34,3 ± 10,3	29,3±7,2	39,08±10,7	<0,001*
	PACS (%)	17,9 ± 7,8	15,7 ± 5,1	20,1 ± 9,2	0,001**
	SRs (s^{-1})	2,4±1,16	1,90±0,65	2,92±1,35	0,002**
	SRe (s^{-1})	-2,37±1,06	-1,82±0,92	-2,94±0,91	<0,001*
	SRa (s^{-1})	-2,47±0,96	-2,25±0,75	-2,69±1,11	0,095*

Total EF: total boşalma fraksiyonu (emptying fraction), aktif EF: aktif boşalma fraksiyonu, pasif EF: pasif boşalma fraksiyonu, PALS: peak atriyal longitudinal strain, PACS: peak atriyal kontraksiyonel strain, SRs: sistolik strain rate, SRe: erken diyastolik strain rate, SRa: geç diyastolik strain rate, ortalama ± SS, *: student T testi, **: Mann Whitney U testi



Şekil 13: PALS ve PACS değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

Hastaları paroksizmal atriyal fibrilasyon saptanan ve saptanmayan iki grup olarak değerlendirdiğimizde PAF saptanan grubun yaş ortalaması kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ($p<0,001$), sol atriyum uzun aks, horizontal çapları ve sol atriyum hacim indeksi PAF grubunda daha büyük saptanmıştır ($p<0,05$). Diyastolik disfonksiyon göstergesi olan E/A oranı PAF gözlenen hastalarda anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ($p<0,05$). Sol atriyum boşalma fraksiyonları (total EF, aktif EF, pasif EF) iki grup arasında istatistiksel açıdan farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). İki boşluktan elde edilen PALS ve PACS değerleri PAF grubunda anlamlı olarak düşük hesaplanmakla birlikte ($p<0,01$) erken ve geç diyastolik strain rate değerleri ile ortalama PALS ve PACS değerleri gruplar arasında istatistiksel farklılık göstermemektedir (Tablo-11).

Tablo 9: Sol ventrikül ventriküler veatriyal fonksiyonların PAF saptanan ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması

		Toplam (n:85)	PAF (n:18)	Kontrol (n:67)	p
yaş		45,0 ± 10,0	57,2 ± 10,1	44,3 ± 11,8	<0,001*
LVEF		64,8±4,5	66,2±4,8	63,7±6,0	0,106*
LV GLS (%)		-17,6±3,3	-16,7±3,5	-17,7±3,3	0,254*
Sol atriyum	uzun aks	34,0 ± 4,6	36,4±4,6	33,5±4,3	0,025*
çapı (mm)	horizontal	35,1±4,6	37,2±4,4	34,6±4,5	0,033**
	vertikal	48,4 ± 6,8	49,8±6,9	48,0±6,8	0,170**
Sol atriyum hacmi (ml)		35,6±11,2	45,0±15,4	38,8±12,4	0,080*
Sol atriyum hacim indeksi(ml/m ²)		18,7±5,1	23,3±8,1	19,8±5,7	0,049*
E/A oranı		1,11±0,41	0,94±0,32	1,15±0,42	0,038**
Total EF		0,59±0,12	0,53±0,16	0,57±0,10	0,352**
Aktif EF		0,40±0,12	0,31±0,16	0,37±0,12	0,070*
Pasif EF		0,33±0,09	0,37±0,16	0,33±0,09	0,320*
PALS	4 boşluk (%)	41,7±11,8	33,3±14,3	38,1±11,1	0,130*
	2 boşluk (%)	37,7±10,3	27,1±10,4	34,9±9,9	0,007*
PACS	4 boşluk (%)	24,5±8,5	17,1±6,6	20,7±8,2	0,106*
	2 boşluk (%)	21,3±5,5	14,7±4,9	18,9±5,8	0,009*
Ortalama	PALS (%)	31,5±9,0	34,3±8,7	30,6±7,9	0,265*
	PACS (%)	15,9±6,1	18,7±7,4	16,2±4,9	0,200*
	SRs (s ⁻¹)	2,4±1,16	1,80±0,71	2,5±1,21	0,031**
	SRe (s ⁻¹)	-2,3±1,06	-1,7±0,94	-2,5±1,05	0,40*
	SRa (s ⁻¹)	-2,4±0,96	-2,4±0,59	-2,4±1,04	0,947*

PAF: paroksizmalatriyal fibrilasyon, LV GLS: sol ventrikül global longitudinal strain, Total EF: total boşalma fraksiyonu (emptying fraction), aktif EF: aktif boşalma fraksiyonu, pasif EF: pasif boşalma fraksiyonu, PALS: peakatriyal longitudinal strain, PACS: peakatriyal kontraksiyonel strain, SRs: sistolik strain rate, SRe: erken diyastolik strain rate, SRa: geç diyastolik strain rate, ortalama ± SS, *: student T testi, **: Mann Whitney U testi

PAF varlığı göstermede yaş, sol atriyum hacim indeksi, sol atriyum aks ve horizontal çapı, iki boşluktan ölçülen PALS ve PACS değerleri arasında regresyon analizi yapıldığında yaşın PAF varlığını göstermede bağımsız bir belirleyici olduğu belirlendi (Tablo-12).

Tablo 10: Paroksizmal atriyal fibrilasyona etki eden faktörlerin lojistik regresyon analizi

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
yaş	-0,136	0,050	7,302	1	0,007	0,873
Sol atriyum hacim indeksi (ml/m ²)	-0,002	0,062	0,001	1	0,976	0,998
PALS 2 boşluk (%)	-0,032	0,064	0,250	1	0,617	0,968
PACS 2 boşluk (%)	0,089	0,101	0,777	1	0,378	1,093
Sol atriyum çapı uzun aks (mm)	0,123	0,127	0,942	1	0,332	1,131
Sol atriyum çapı horizontal (mm)	-0,188	0,128	2,143	1	0,143	0,829
Constant	10,392	5,006	4,309	1	0,038	32597,060

PALS: peak atriyal longitudinal strain, PACS: peak atriyal kontraksiyonel strain

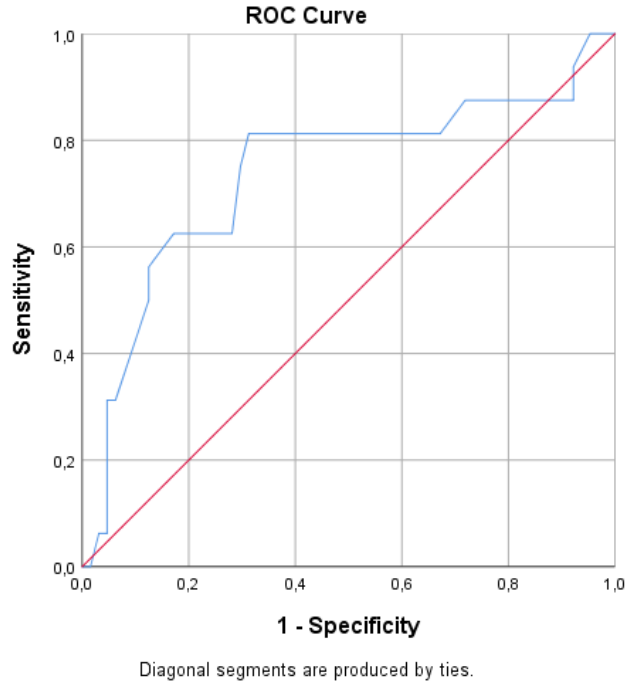
Yaş, sol atriyum hacmi, sol atriyum hacim indeksi, E/e' oranı, total kolesterol trigliserid, HDL, LDL, TSH, serbest T3 ve serbest T4 değerlerinin peak atriyal longitudinal strain ile ilişkisi Pearson korelasyon analizi ile incelendiğinde PALS ile yaş, sol atriyum hacmi ve sol atriyum hacim indeksinin yüksek derecede negatif korelasyon gösterdiği gözlenmiştir (p<0,001), E/e' oranı (p<0,01) ile LDL değerlerinin (p<0,05) de negatif korelasyon gösterdiği hesaplanmıştır (Tablo-13).

Tablo 11: yaş, sol atriyum hacmi, sol atriyum hacim indeksi, E/e' oranı, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, TSH, serbest T3 ve serbest T4 değerlerinin PALS ile ilişkisi

	Peak atriyal longitudinal strain (%)	
	r	p
Yaş	-,534**	<0,001
Sol atriyum hacmi (ml)	-,547**	<0,001
Sol atriyum hacim indeksi (ml/ m ²)	-,496**	<0,001
E/e'	-,315**	0,005
Total kolesterol (mg/dl)	-0,173	0,135
Trigliserid (mg/dl)	-0,144	0,215
HDL (mg/dl)	-0,035	0,766
LDL (mg/dl)	-,230*	0,047
TSH (mIU/L)	0,101	0,387
Serbest T3 (pmol/L)	0,017	0,884
Serbest T4 (pmol/L)	0,021	0,858

** : korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır, * : korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır

Yaş, sol atriyum hacmi, sol atriyum hacim indeksi, E/e' oranı, total kolesterol, HDL, LDL, TSH, serbest T3 ve serbest T4 değerleri ile peak atriyal longitudinal strainin ilişkisi, Pearson korelasyon analizi



Şekil 14: Peak atriyal longitudinal straininin paroksismal atriyal fibrilasyon varlığını göstermedeki duyarlılığı

İki boşluktan ölçülen peak atriyal longitudinal strainin 20,5'in altında olması %31 duyarlılık ve %94 özgüllükle [eğri altında kalan alan 0,737 (%95 GA:0,580-0,894)] paroksismal atriyal fibrilasyon varlığını göstermektedir.

5.TARTIŞMA

Subklinik tiroid disfonksiyonu, kardiyoloji polikliniklerinde sık rastlanılan TSH değerlerinin normal aralığın dışında olması, serbest T3 ve serbest T4 değerlerinin normal aralıkta olması durumudur ve artmış kardiyovasküler risk ve mortalite ile ilişkilidir ¹². Koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği ve aritmiler nedeniyle ötiroid hastalara göre kardiyak risk ve mortalite artmıştır.

Hipertansiyon subklinik hipotiroidide sık gözlenen bir kardiyovasküler etkidir. Altta yatan mekanizmanın artmış sistemik vasküler direnç olduğu öne sürülmektedir. Sadece diyastolik kan basıncı artışının ön planda olduğunu ve hem sistolik hem diyastolik kan basıncı değerlerinin yüksek olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur ^{75,76}. Çalışmamızda hipertansiyon sıklığı gruplar arasında farklılık göstermedi. Bu durumun hastaların kan basıncı değerlerinin ambulator ölçüm cihazıyla alınmamasından kaynaklanıyor olabileceğini düşünmekteyiz.

Subklinik hipotiroidide kardiyak disfonksiyonun nedeni tam olarak aydınlatılamamakla birlikte ekstrasellüler matriks proteinlerinin üretimi ile oluşan fibrozisin bu duruma katkı sağladığı düşünülmektedir. Miyokardiyal interstisyumdaki ekstrasellüler kollajen ve mukopolisakkaritlerin miyokardiyal dokuların genişlemesi, miyokardiyal fibrozis ve ödem ile diffüz interstisyel alan artışına neden olduğu belirtilmektedir. Yao ve ark. yaptıkları çalışmada artmış TSH değerlerinin MR’da artmış T1 değerleri ile korele olduğunu göstermiş ve bunun miyokardiyal hasar ile ilişkili olduğunu belirtmiştir ⁵.

Subklinik hipotiroidide istirahat sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının korunduğu, efor ile sistolik fonksiyonlarının azaldığı tespit edilmiştir ⁷⁷. Tadic ve ark. yaptığı çalışmada subklinik hipotiroidi saptanmış hastalarla kontrol grubu arasında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları arasında fark gözlenmemiş, iki boyutlu sol ventrikül longitudinal ve sirkumferensiyel strain ve üç boyutlu global longitudinal, sirkumferensiyel, radyal ve global alan strain değerlerinin subklinik hipotiroidi grubunda anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir ⁷⁸. Levotiroksin tedavisiyle bütün strain değerlerinde olmamakla birlikte iki boyutlu longitudinal, üç boyutlu global longitudinal, sirkumferensiyel, radyal ve global alan strain değerlerinin iyileştiği gözlenmiştir. Çalışmamızda da iki grubun sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları farklılık göstermemekle birlikte iki boyutlu sol ventrikül global longitudinal strain değerleri subklinik hipotiroidi hastalarında daha düşük hesaplandı.

Subklinik hipotiroidide sol ventrikül sistolik fonksiyonlarından önce diyastolik fonksiyonlarının bozulduğu bildirilmiştir ²². Çalışmamızda gruplar arasında sol ventrikül

ejeksiyon fraksiyonu arasında fark gözlenmezken, diyastolik fonksiyon göstergesi olan E/A oranı subklinik hipotiroidi hastalarında daha düşük hesaplandı. Diyastolik disfonksiyonda aktin ve myozin arasındaki ilişkinin modifikasyonu, artmış kollajen depozisyonu, kardiyak viskoelastik yapıların değişimi anormal sol ventrikül relaksasyonu ve azalmış sol ventrikül kompliyansına neden olmaktadır. Bizim çalışmamızda da gözlenen grade I diyastolik disfonksiyonda sol atriyumun aktif kontraksiyonunun ve bunu gösteren mitral A dalgasının arttığı bildirilmiştir. Diyastolik disfonksiyonda kompensatuar mekanizmaların bozulmasıyla birlikte atriyal remodelling başlar. Sol ventrikül doluşuyla birlikte sol atriyal basınç artar bu durum atriyal duvarlarda gerilmeye neden olur miyokardiyal stretching ve atriyal dilatasyon gözlenir⁷⁹. Çalışmamızda da sol atriyum çapları ve sol atriyum hacmi subklinik hipotiroidili hastalarda daha büyük gözlendi. Canpolat ve ark. yaptıkları çalışmada, AF'si olan hastalarda sol atriyumun uzun aks çapının ve maksimum hacim indeksinin anlamlı düzeyde arttığını belirtmişlerdir. Aynı zamanda çalışmamızda da paroksizmal atriyal fibrilasyon saptanan grupta sol atriyum çapları ve hacmi daha büyük olarak hesaplandı.

Gadolinium kontrastlı kardiyak MR, atriyal fibrozisin tanımlanmasında önemli bir araçtır⁷⁹. Kardiyak MR'ın dezavantajları yüksek maliyeti ve gadoliniumun başta böbrek fonksiyon bozukluğu olmak üzere olası yan etkileridir⁸¹. Sol atriyal strain, atriyal katılığı ve duvar fibrozunu belirlemede yüksek sensitiviteye sahiptir. Biz de literatüre uygun olarak subklinik hipotiroidili hastalarda sol atriyal longitudinal strain ve sol atriyum kontraksiyonel strain değerlerini anlamlı olarak daha düşük tespit ettik.

Tadic ve ark subklinik hipotiroidili hastalarda levotiroksin tedavisi ile sol atriyum fonksiyonlarını değerlendirdikleri çalışmada sol atriyum total ve pasif boşalma fraksiyonu değerlerinin kontrol grubuna kıyasla azalmış olduğunu, aktif boşalma fraksiyonunun artmış olduğunu belirtmişler, bu durumun sol ventriküler sertlik artışının ve diyastolik disfonksiyonunun bir sonucu olduğunu ifade etmişlerdir. Çalışmamızda subklinik hipotiroidili hastalarda sol atriyum boşalma fraksiyonları kontrol grubundan fark göstermedi. Çalışmamızda ortalama TSH değerleri Tadic ve ark yaptığı çalışmadan daha düşüktür. Aynı zamanda peak atriyal longitudinal ve kontraksiyonel strain değerleri anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Buradan hareketle TSH değerleri 10 mIU/L'ye ulaşmadan da sol atriyum boşalma fraksiyonları bozulmadan da diyastolik disfonksiyonun sonucu olarak atriyal remodelling ve fibrozis gözlenmekte, bu durum sol atriyal strain ile gösterilebilir kanısındayız.

Atriyal fibrilasyonda atriyum fibrozu ve inflamasyon arasında çift yönlü bir ilişki

olduğu; meydana gelen fibrotik değişikliklerin yapısal yeniden şekillenmeye yol açtığı, sol atriyum substratında değişikliğe neden olarak reentriye yol açtığı ve aritminin yayılmasına neden olduğu bilinmektedir⁶. MR'da sol atriyum fibrozis yükü ve sol atriyum straini arasında ters orantı gösterilmiştir⁸¹. Sol atriyum peak sistolik strainin normal aralığının $42,2 \pm 6,1$ olduğu ve sol atriyum peak sistolik strainin yaşla birlikte azaldığı gösterilmiştir^{83,84}. Çalışmamızda hastaları paroksismal atriyal fibrilasyon saptanan ve saptanmayan iki grup olarak değerlendirdiğimizde iki boşluktan ölçülen peak sol atriyal longitudinal strain ve peak sol atriyal kontraksiyonel strain değerleri paroksismal atriyal fibrilasyon grubunda anlamlı olarak düşük saptanmakla birlikte sol atriyal peak longitudinal strain değerinin yaş, sol atriyum hacmi, sol atriyum hacim indeksi ve E/e' oranı ile negatif korelasyon gösterdiği gözlemlendi ve paroksismal atriyal fibrilasyon için iki boşluktan ölçülen peak atriyal longitudinal strain değerinin kesim değeri %20,5 için %31 duyarlılık ve %94 özgüllükle hesaplandı. Sasaki ve ark. yaptığı çalışmada PAF varlığında, peak sistolik strainin kesim değerini %19 olarak almış ve bu kesim değerinde özgüllüğünü %92 ve duyarlılığını %86 olarak bildirmiştir⁸². Çalışmamızdaki duyarlılık değerinin düşük olması 18 hastada paroksismal atriyal fibrilasyon gözlenmesiyle açıklanabilir. Örneklem büyüklüğü arttırıldığında duyarlılık değerinin daha yüksek hesaplanacağını düşünmekteyiz.

Prospektif Wickham Survey çalışmasında 60 yaş üzerindeki kadınlarda subklinik hipotiroidi prevalansı %11,6 olarak bulunmuştur⁸³. Atriyal fibrilasyon sıklığının da yaş ile arttığı ve her 10 yılda bir riskin 2 katına çıktığı bildirilmiştir⁸⁷⁻⁸⁹. Bu risk 25-35 yaş arası bireylerde %0,05'ten az iken, 80 yaş üzeri hastalarda %23'lere kadar çıkmaktadır^{87,89}. Duman ve ark. yaptıkları çalışmada, PAF saptanan hastaların yaş ortalamasının, sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir⁹⁰. Çalışmamızda PAF gelişen hastaların literatür ile uyumlu olarak, yaş ortalaması daha yüksek bulunmuştur. İlerleyen yaşlarda subklinik hipotiroidinin de katkıda bulunduğu bozulan damar endoteli, artmış katabolik süreç, artan komorbiditeler ve bu komorbiditelere bağlı oluşan kalp yetmezliği gibi patolojilerin AF'ye predispozisyon sağlamaktadır. Ancak 30085 hasta katılımlı 11 prospektif çalışmanın değerlendirildiği meta-analizde ötiroid hastalarda TSH'dan daha ziyade serbest T4 değerlerinin artmış atriyal fibrilasyon riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (HR=1,45)⁴⁴. Çalışmamızda da subklinik hipotiroidili hastalarla kontrol grubu arasında paroksismal atriyal fibrilasyon sıklığının farklılık göstermediği, TSH değerlerinin paroksismal atriyal fibrilasyon gelişimi ile korele olmadığı saptandı. Her ne kadar çalışmamızda da paroksismal atriyal fibrilasyon subklinik hipotiroidili hastalarda daha sık gözlenmesi de sol atriyum fibrozisin artışıyla remodellinginin sonucu olarak bu hasta grubunda özellikle peak atriyal longitudinal

ve peak atriyal kontraksiyonel strainlerinin düşük olarak saptanması halinde hastaların daha sık ritm holter tetkiki ile izlenmesi gerektiği kanısındayız.



6. SONUÇLAR

Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı $46,9 \pm 12,5$ yıl idi. Hasta ve kontrol gruplarının komorbidite durumları ve paroksizmal atriyal fibrilasyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Sol atriyum hacmi, sol atriyum çapları ve sol atriyum hacim indeksi subklinik hipotiroidili hastalarda kontrol grubuna göre daha büyük hesaplandı ($p<0,05$).

Çalışmamızda subklinik hipotiroidili hastalarda E/A oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p<0,05$). Subklinik hipotiroidi varlığı ile diğer diyastolik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı ($p>0,05$).

Subklinik hipotiroidi saptanan hastalarda sol ventrikül global longitudinal strain kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük gözlemlendi ($p<0,05$). Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül end-diyastolik ve end-sistolik hacimleri iki grup arasında farklılık göstermedi ($p>0,05$).

Subklinik hipotiroidi ile sol atriyum boşalma fonksiyonları anlamlı ilişki gözlenmedi ($p>0,05$), ortalama PALS, PACS, ($p<0,001$) sistolik strain rate ile erken diyastolik strain rate değişkenleri iki grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p<0,05$).

PAF saptanan grubun yaş ortalaması kontrol grubuna göre yüksek bulundu ($p<0,001$), sol atriyum çapları ve sol atriyum hacim indeksi PAF grubunda daha büyük saptandı ($p<0,05$). Sol atriyum boşalma fraksiyonları iki grup arasında istatistiksel açıdan farklılık göstermedi ($p>0,05$). İki boşluktan elde edilen PALS ve PACS değerleri PAF grubunda anlamlı olarak düşük hesaplanmakla birlikte ($p<0,01$) erken ve geç diyastolik strain rate değerleri ile ortalama PALS ve PACS değerleri gruplar arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi.

Regresyon analizi sonucunda yaşı PAF varlığını göstermede bağımsız bir belirleyici olduğu belirlendi.

PALS ile yaş, sol atriyum hacmi ve sol atriyum hacim indeksinin yüksek derecede negatif korelasyon gösterdiği ($p<0,001$), E/e' oranı ($p<0,01$) ile LDL değerlerinin ($p<0,05$) de negatif korelasyon gösterdiği gözlemlendi.

İki boşluktan ölçülen peak atriyal longitudinal strainin $20,5$ 'in altında olması $\%31$ duyarlılık ve $\%94$ özgüllükle [eğri altında kalan alan $0,737$ ($\%95$ GA: $0,580-0,894$)] paroksizmal atriyal fibrilasyon varlığını göstermekte olduğu hesaplandı.

Sonuç olarak subklinik hipotiroidi saptanan hastalarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve sol atriyum boşalma fraksiyonlarında değişim gözlenmeden sol ventrikül global longitudinal strain, sol atriyum peak longitudinal strain ve peak kontraksiyonel strain değerleri kontrol grubuna göre daha düşüktür. Paroksizmal atriyal fibrilasyon sıklığında farklılık gözlenmemesine rağmen sol atriyumdaki fibrozis ve remodellingin paroksizmal atriyal fibrilasyon gelişime katkıda bulunabilir. Bu ilişkinin ortaya konulması için daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.



7.KISITLILIKLAR

Çalışmamızda paroksismal atriyal fibrilasyon tetkiki için 24 saatlik ritm holter tetkiki kullanılmıştır, kayıt altına alınamayan zaman diliminde gelişen paroksismal atriyal fibrilasyonun tanısı konulamamıştır.

Çalışmamızda örneklem sayısı azdır. Çalışmamızda paroksismal atriyal fibrilasyon gelişen hasta sayısı kısıtlıdır. Daha geniş vaka serilerinde yapılan incelemelerde özellikle PALS değerinin paroksismal atriyal fibrilasyonu göstermedeki duyarlılık değerinin artacağını düşünmekteyiz.

Çalışmaya katılan hastalarda koroner arter hastalığı mevcuttur, subklinik hipotiroidi grubunda daha fazla gözlenmesi özellikle global sol ventrikül strain değerlerinin yorumlanmasında kısıtlılığa yol açmaktadır.

KAYNAKÇA

- [1] Manolis A, Manolis T, Melita H, Manolis A. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular consequences: An alarming wake-up call? Trends Cardiovasc Med. 2020;30(2): 57-69
- [2] Cooper D, Biondi B. Subclinical thyroid disease Lancet 2012; 379: 1142–54
- [3] Balzan S, Del Carratore R, Nicolini G, Beffy P, Lubrano V, Forini F. Proangiogenic effect of TSH in human microvascular endothelial cells through its membrane receptor. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97: 1763–70
- [4] Huang W, Xu J, Jing F, Chen W, Gao L, Yuan H. Functional thyrotropin receptor expression in the ventricle and the effects on ventricular BNP secretion. Endocrine 2014;46: 328–39
- [5] Yao Z, Gao X, Liu M, Chen Z, Yang N, Jia Y. Diffuse myocardial injuries are present in subclinical hypothyroidism: a clinical study using myocardial T1-mapping quantification. Sci Rep. 2018; 8: 4999
- [6] Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. Cardiovascular research 2002; 54(2): 230-46
- [7] Özdemir D, Hipotiroid ve hipertiroid hastalarda insülin direnci ve adiponektin. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi 2008; 4-12
- [8] <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/17665-hashimotos->
- [9] Çiftçili S, Ünal P. Akılda tutulması gereken bir tanı subklinik hipertiroidi. STED. 2003; 63-67
- [10] Aytürk S. Ötiroid bireylerde metabolik sendrom komponentleri ile tiroid. Başkent Üniversitesi Tıp, 2009; 32-50
- [11] Akarsu E. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2017; cilt 12: 3-5
- [12] Manolis AA, Manolis TA, Melita H, Manolis AS. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular consequences: An alarming wake-up call?. Trends Cardiovasc Med. 2020;30(2):57-69. doi:10.1016/j.tcm.2019.02.011
- [13] Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid

- antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):489-499. doi:10.1210/jcem.87.2.8182
- [14] Teng W, Shan Z, Teng X, et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *N Engl J Med.* 2006;354(26):2783-2793. doi:10.1056/NEJMoa054022
- [15] Papi G, Uberti E, Betterle C, Carani C, Pearce EN, Braverman LE and Roti E, Subclinical hypothyroidism. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity* 2007;14:197–208
- [16] Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Prog Horm Res.* 2004;59:31-50. doi:10.1210/rp.59.1.31
- [17] Mahajan AS, Lal R, Dhanwal DK, Jain AK, Chowdhury V. Evaluation of autonomic functions in subclinical hypothyroid and hypothyroid patients. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(3):460-464. doi:10.4103/2230-8210.111642
- [18] Syamsunder AN, Pal P, Pal GK, Sadishkumar Kamalanathan C, Parija SC, Nanda N, Sirisha A. Decreased baroreflex sensitivity is linked to the atherogenic index, retrograde inflammation, and oxidative stress in subclinical hypothyroidism. *Endocrine Research* 2017; 42:1, 49-58, DOI: 10.1080/07435800.2016.1181648
- [19] Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med.* 2000;132(4):270-278. doi:10.7326/0003-4819-132-4-200002150-00004
- [20] Niknam N, Khalili N, Khosravi E, Nourbakhsh M. Endothelial dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism and the effects of treatment with levothyroxine. *Adv Biomed Res.* 2016 Mar 16;5:38. doi: 10.4103/2277-9175.178783. PMID: 27099851; PMCID: PMC4815523.
- [21] Viswanathan G, Balasubramaniam K, Hardy R, Marshall S, Zaman A, Razvi S. Blood thrombogenicity is independently associated with serum TSH levels in post-non-ST elevation acute coronary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jun;99(6):E1050-4. doi: 10.1210/jc.2013-3062. Epub 2014 Mar 14. PMID: 24628547.
- [22] Meena CL, Meena RD, Nawal R, Meena VK, Bharti A, Meena LP. Assessment of

- left ventricular diastolic dysfunction in sub-clinical hypothyroidism. *Acta Inform Med.* 2012 Dec;20(4):218-20. doi: 10.5455/aim.2012.20.21-218-220. PMID: 23378686; PMCID: PMC3558289.
- [23] Bielecka-Dabrowa A, Godoy B, Suzuki, T et al. Subclinical hypothyroidism and the development of heart failure: an overview of risk and effects on cardiac function. *Clin Res Cardiol.* 2019; 108:225–233. doi: 10.1007/s00392-018-1340-1
 - [24] Rodondi N, Bauer DC, Cappola AR, et al. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. The Cardiovascular Health study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(14):1152-1159. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.009
 - [25] Frey A, Kroiss M, Berliner D, et al. Prognostic impact of subclinical thyroid dysfunction in heart failure. *Int J Cardiol.* 2013;168(1):300-305. doi:10.1016/j.ijcard.2012.09.064
 - [26] Ripoli A, Pingitore A, Favilli B, et al. Does subclinical hypothyroidism affect cardiac pump performance? Evidence from a magnetic resonance imaging study [published correction appears in *J Am Coll Cardiol.* 2005 Mar 15;45(6):968]. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(3):439-445. doi:10.1016/j.jacc.2004.10.044
 - [27] Tadic M, Ilic S, Kostic N, Caparevic Z, Celic V. Subclinical hypothyroidism and left ventricular mechanics: a three-dimensional speckle tracking study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(1):307-314. doi:10.1210/jc.2013-3107
 - [28] Tseng FY, Lin WY, Lin CC, et al. Subclinical hypothyroidism is associated with increased risk for all-cause and cardiovascular mortality in adults. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(8):730-737. doi:10.1016/j.jacc.2012.03.047
 - [29] Seo SM, Koh YS, Park HJ, et al. Thyroid stimulating hormone elevation as a predictor of long-term mortality in patients with acute myocardial infarction. *Clin Cardiol.* 2018;41(10):1367-1373. doi:10.1002/clc.23062
 - [30] Thompson GR, Soutar AK, Spengel FA, Jadhav A, Gavigan SJ, Myant NB. Defects of receptor-mediated low density lipoprotein catabolism in homozygous familial hypercholesterolemia and hypothyroidism in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1981;78(4):2591-2595. doi:10.1073/pnas.78.4.2591
 - [31] Hoogerbrugge N, Jansen H, Staels B, Seip MJ, Birkenhäger JC. Growth hormone normalizes hepatic lipase in hypothyroid rat liver. *Metabolism.* 1993;42(6):669-671. doi:10.1016/0026-0495(93)90230-1

- [32] Sinha RA, Singh BK, Yen PM. Direct effects of thyroid hormones on hepatic lipid metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(5):259-269. doi:10.1038/nrendo.2018.10
- [33] Li X, Wang Y, Guan Q, Zhao J, Gao L. The lipid-lowering effect of levothyroxine in patients with subclinical hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;87(1):1-9. doi:10.1111/cen.13338
- [34] Duntas LH. Thyroid disease and lipids. *Thyroid*. 2002;12(4):287-293. doi:10.1089/10507250252949405
- [35] Polat Canbolat I, Belen E, Bayyigit A, Helvaci A, Kilickesmez K. Evaluation of Daily Blood Pressure Alteration in Subclinical Hypothyroidism. *Acta Cardiol Sin*. 2017;33(5):489-494. doi:10.6515/acs20170220b
- [36] Inal S, Karakoç MA, Kan E, Ebinç FA, Törüner FB, Aslan M. The effect of overt and subclinical hypothyroidism on the development of non-dipper blood pressure. *Endokrynol Pol*. 2012;63(2):97-103.
- [37] Jian WX, Jin J, Qin L, et al. Relationship between thyroid-stimulating hormone and blood pressure in the middle-aged and elderly population. *Singapore Med J*. 2013;54(7):401-405. doi:10.11622/smedj.2013142
- [38] Pesic MM, Radojkovic D, Antic S, Kocic R, Stankovic-Djordjevic D. Subclinical hypothyroidism: association with cardiovascular risk factors and components of metabolic syndrome. *Biotechnol Biotechnol Equip*. 2015;29(1):157-163. doi:10.1080/13102818.2014.991136
- [39] Cai Y, Ren Y, Shi J. Blood pressure levels in patients with subclinical thyroid dysfunction: a meta-analysis of cross-sectional data. *Hypertens Res*. 2011;34(10):1098-1105. doi:10.1038/hr.2011.91
- [40] Wilson KL, Casey BM, McIntire DD, Halvorson LM, Cunningham FG. Subclinical thyroid disease and the incidence of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2012;119(2 Pt 1):315-320. doi:10.1097/AOG.0b013e318240de6a
- [41] Adalet K: Klinik Kardiyoloji Tanı ve Tedavi, 2. Baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri;2019
- [42] Tsang TS, Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ. Epidemiological profile of atrial fibrillation: a contemporary perspective. *Prog Cardiovasc Dis*. 2005;48(1):1-8.

doi:10.1016/j.pcad.2005.06.001

- [43] Kim EJ, Lyass A, Wang N, et al. Relation of hypothyroidism and incident atrial fibrillation (from the Framingham Heart Study). *Am Heart J*. 2014;167(1):123-126. doi:10.1016/j.ahj.2013.10.012
- [44] Baumgartner C, da Costa BR, Collet TH, et al. Thyroid Function Within the Normal Range, Subclinical Hypothyroidism, and the Risk of Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2017;136(22):2100-2116. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028753
- [45] Martínez-Comendador J, Marcos-Vidal JM, Gualis J, et al. Subclinical Hypothyroidism Might Increase the Risk of Postoperative Atrial Fibrillation after Aortic Valve Replacement. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;64(5):427-433. doi:10.1055/s-0035-1555753
- [46] Bakiner O, Ertorer ME, Haydardedeoglu FE, Bozkirli E, Tutuncu NB, Demirag NG. Subclinical hypothyroidism is characterized by increased QT interval dispersion among women. *Med Princ Pract*. 2008;17(5):390-394. doi:10.1159/000141503
- [47] Masaki M, Komamura K, Goda A, et al. Elevated arterial stiffness and diastolic dysfunction in subclinical hypothyroidism. *Circ J*. 2014;78(6):1494-1500. doi:10.1253/circj.cj-13-1556
- [48] Chaker L, Baumgartner C, den Elzen WP, et al. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Stroke Events and Fatal Stroke: An Individual Participant Data Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2181-2191. doi:10.1210/jc.2015-1438
- [49] Andersen MN, Olsen AS, Madsen JC, et al. Long-Term Outcome in Levothyroxine Treated Patients With Subclinical Hypothyroidism and Concomitant Heart Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(11):4170-4177. doi:10.1210/jc.2016-2226
- [50] Villar HC, Saconato H, Valente O, Atallah AN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2007(3):CD003419. Published 2007 Jul 18. doi:10.1002/14651858.CD003419.pub2
- [51] Zhao T, Chen B, Zhou Y, et al. Effect of levothyroxine on the progression of

- carotid intima-media thickness in subclinical hypothyroidism patients: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(10):e016053. Published 2017 Oct 22. doi:10.1136/bmjopen-2017-016053
- [52] LeFevre ML; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for thyroid dysfunction: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2015;162(9):641-650. doi:10.7326/M15-0483
- [53] Mirsky I, Parmley WW. Assessment of passive elastic stiffness for isolated heart muscle and the intact heart. *Circ Res*. 1973;33(2):233-243. doi:10.1161/01.res.33.2.233
- [54] Dağdeviren B. Strain görüntüleme.Klinik Ekokardiyografi ve Diğer Görüntüleme Yöntemleri, Ankara, MN medikal 2007; 71-94
- [55] Hernandez-Suarez DF, López-Candales A. Strain Imaging Echocardiography: What Imaging Cardiologists Should Know. *Current Cardiology Reviews*. 2017; 13:118-129
- [56] Sengupta PP, Korinek J, Belohlavek M, et al. Left ventricular structure and function: basic science for cardiac imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(10):1988-2001. doi:10.1016/j.jacc.2006.08.030
- [57] Elitok A, Oz F, Cizgici AY, et al. Effect of carvedilol on silent anthracycline-induced cardiotoxicity assessed by strain imaging: A prospective randomized controlled study with six-month follow-up. *Cardiol J*. 2014;21(5):509-515. doi:10.5603/CJ.a2013.0150
- [58] Yılmaz R ,Baykan M, Erdöl C. Pulsed wave doku Doppler ekokardiyografi.Anadolu Kardiyol Derg. 2003; 3: 54-9
- [59] Isaaz K. What are we actually measuring by Doppler tissue imaging?. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(3):897-899. doi:10.1016/s0735-1097(00)00800-7
- [60] Oğuzhan A, Doku Doppler görüntüleme. Klinik Ekokardiyografi ve Diğer Görüntüleme Yöntemleri, Ankara, MN Medikal2007; 53-69.
- [61] Yuda S, Inaba Y, Fujii S, et al. Assessment of left ventricular ejection fraction using long-axis systolic function is independent of image quality: a study of tissue Doppler imaging and m-mode echocardiography. *Echocardiography*. 2006;23(10):846-852. doi:10.1111/j.1540-8175.2006.00331.x
- [62] Pellerin D, Sharma R, Elliott P, Veyrat C. Tissue Doppler, strain, and strain rate

- echocardiography for the assessment of left and right systolic ventricular function. *Heart*. 2003;89 Suppl 3(Suppl 3):iii9-iii17. doi:10.1136/heart.89.suppl_3.iii9
- [63] Khraiche D, Pellerin D. Tissue Doppler, Doppler strain, and non-Doppler strain: tips, limitations, and applications. In: Nihoyannopoulos P, Kisslo J (eds) *Echocardiography* 2009; Springer, London, 79–100
- [64] Biering-Sørensen T, Mogelvang R, Jensen JS. Prognostic value of cardiac time intervals measured by tissue Doppler imaging M-mode in the general population. *Heart*. 2015;101(12):954-960. doi:10.1136/heartjnl-2014-307137
- [65] Cevik A, Kula S, Olgunturk R, Saylan B, Pektas A, Oguz D, Tunaoglu S. Doppler Tissue Imaging in Congenital Intracardiac Shunts. *Congenit Heart Dis*. 2013; 8: 527-534. doi:10.1111/chd.12030
- [66] Dandel M, Lehmkuhl H, Knosalla C, Suramelashvili N, Hetzer R. Strain and strain rate imaging by echocardiography - basic concepts and clinical applicability. *Curr Cardiol Rev*. 2009;5(2):133-148. doi:10.2174/157340309788166642
- [67] Petre I, Iancovici S, Onciul S, Tautu OF, Nastasa A, Dorobantu M. Left atrial function - novel echocardiographic markers for detecting atrial fibrillation in hypertensives. *Romanian Journal of Cardiology*, 2018;28(3)
- [68] Erol Ç, Özkan M. Klinik ekokardiyografi ve diğer görüntüleme yöntemleri, Ankara, MN Medikal 2007; 185-191
- [69] Jae KO, Seward JB, Jamil TA. Diyastolik fonksiyonun değerlendirilmesi ve diyastolik kalp yetmezliği. *The Echo Manual* 3.Basım, İzmir, Güven Kitabevi, 2009; 120-141
- [70] Flachskampf FA, Biering-Sørensen T, Solomon SD, Duvernoy O, Bjerner T, Smiseth OA. Cardiac Imaging to Evaluate Left Ventricular Diastolic Function. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(9):1071-1093. doi:10.1016/j.jcmg.2015.07.004
- [71] Ho Y. Essential echocardiography chapter 6 echocardiographic assessment of diastolic function. Humana press inc. 2007; 119-131
- [72] Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular

- Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39.e14.
doi:10.1016/j.echo.2014.10.003
- [73] Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(4):277-314. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011.
- [74] Aksakal E, Sevimli S, Gürlertop H. Assessment of the left atrial longitudinal myocardial function by the strain and strain rate echocardiography in patients with rheumatic mitral stenosis. *Turk J Med Sci.* 2011; 41: 965-974
- [75] Nagasaki T, Inaba M, Kumeda Y, et al. Increased pulse wave velocity in subclinical hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2006 Jan;91(1):154-158. doi: 10.1210/jc.2005-1342.
- [76] Asvold BO, Bjørø T, Nilsen TI, Vatten LJ. Association between blood pressure and serum thyroid-stimulating hormone concentration within the reference range: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(3):841-845. doi:10.1210/jc.2006-2208
- [77] Bell GM, Todd WT, Forfar JC, et al. End-organ responses to thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1985;22(1):83-89. doi:10.1111/j.1365-2265.1985.tb01068.x
- [78] Tadic M, Ilic S, Kostic N, Caparevic Z, Celic V. Subclinical hypothyroidism and left ventricular mechanics: a three-dimensional speckle tracking study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(1):307-314. doi:10.1210/jc.2013-3107
- [79] El Aouar LM, Meyerfreud D, Magalhães P, et al. Relationship between left atrial volume and diastolic dysfunction in 500 Brazilian patients. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(1):52-58. doi:10.5935/abc.20130109
- [80] Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, et al. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 2009;119(13):1758-1767. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.811877
- [81] Grobner T. Gadolinium--a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? [published correction

- appears in *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Jun;21(6):1745]. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(4):1104-1108. doi:10.1093/ndt/gfk062
- [82] Kuppahally SS, Akoum N, Burgon NS, et al. Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3(3):231-239. doi:10.1161/CIRCIMAGING.109.865683
 - [83] Cameli M, Caputo M, Mondillo S, et al. Feasibility and reference values of left atrial longitudinal strain imaging by two-dimensional speckle tracking. *Cardiovasc Ultrasound*. 2009;7:6. Published 2009 Feb 8. doi:10.1186/1476-7120-7-6
 - [84] Saraiva RM, Demirkol S, Buakhamsri A, et al. Left atrial strain measured by two-dimensional speckle tracking represents a new tool to evaluate left atrial function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(2):172-180. doi:10.1016/j.echo.2009.11.003
 - [85] Sasaki S, Watanabe T, Tamura H, Nishiyama S, Wanezaki M, Sato C, Yamaura G, Ishino M, Arimoto T, Takahashi H, Shishido T, Miyamoto T, Kubota I. Left atrial strain as evaluated by two-dimensional speckle tracking predicts left atrial appendage dysfunction in patients with acute ischemic stroke. *BBA Clin*. 2014; 2:40-47.
 - [86] Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, 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. doi:10.1111/j.1365-2265.1995.tb01894.x
 - [87] American College of Cardiology Foundation; American Heart Association; European Society of Cardiology; Management of patients with atrial fibrillation (compilation of 2006 ACCF/AHA/ESC and 2011 ACCF/AHA/HRS recommendations): a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;127(18):1916-1926. doi:10.1161/CIR.0b013e318290826d
 - [88] Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006;27(8):949-953. doi:10.1093/eurheartj/ehi825

- [89] Lairikyengbam SK, Anderson MH, Davies AG. Present treatment options for atrial fibrillation. *Postgrad Med J.* 2003;79(928):67-73.
doi:10.1136/pmj.79.928.67
- [90] Duman H , Değirmenci H, Bakirci E, Demirelli S, Hamur H, Demirtaş L. Paroksismal Atrial Fibrilasyonda Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı ve Sol Atriyum Global Longitudinal Strain Arasındaki İlişki. *MN Kardiyoloji*2015;22(1):14-20.

