

T.C  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
İSTANBUL EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ  
2. DAHİLİYE KLİNİĞİ  
Şef Dr. Mecdi Hikmet Ergüney

**SUBKLİNİK HİPOTİROİDİLİ HASTALARDA  
TİROİD HORMON REPLASMANIN SAĞ VE SOL  
VENTRİKÜL FONKSİYONLARINA ETKİSİNİN  
DOKU DOPLER EKOKARDİYOĞRAFI İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Fatma ALİBAZ ÖNER**  
**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**  
**İSTANBUL, 2010**

## TEŞEKKÜR

İç hastalıkları ihtisasım boyunca bilgi, beceri ve tecrübelerinden yararlandığım, hekimliğin öncelikle bir sanat olduğunu öğreten , bir baba şefkatiyle her koşulda yanımda olan ve hep yanımda olacağını bildiğim , 2. Dahiliye servisi Klinik Şefi değerli hocam sayın Dr. Mecdi Ergüney 'e,

Asistanlığımın ilk yıllarında; beni çok iyi bir dahiliye uzmanı olacağıma ikna ederek istifa etmekten vazgeçiren, asistanlık sürem boyunca kendisinden herşeyden önce okuma aşkını örnek aldığım ve öğrendiğim, üzerimde çok emeği olan sayın 3.Dahiliye şef vekili Dr. M.Emin Pişkinpaşa'ya

Bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan 5. Dahiliye Klinik Şefi sayın Dr. Esmâ Altunoğlu'na, 4. Dahiliye Klinik Şefi sayın Dr. Füsün Erdenen'e, 1.Dahiliye Klinik Şefi sayın Dr. Cüneyt Müderrisoğlu'na, 3-6 dahiliye emkli sefi sayın Dr. Burhan Bedir' e, 6. Dahiliye Klinik Şef vekili Dr. Fettah Sametoğlu'na ,

Bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım uzmanlarım, Dr. Doğan Orhan, Dr. Mehmet Yılmaz, Dr. Nesrin Ünalın, Dr. Metin Telli, Dr. Nafiz Karagözoğlu, Dr. Ender Ülgen' e, Dr. Sinan Tavazar'a

Tezimde büyük emekleri olan kardiyoloji uzmanlarımız Dr. Selen Yurdakul' a ve Dr. Ender Öner'e

Her zaman bilgi ve tecrübelerini paylaşmaya hazır olan nefroloji uzmanlarımız Dr. Mine Besler ve Dr. Sinan Trablus' a, hematoloji uzmanlarımız Dr. Şebnem İzmir Güner ve Dr. Güven Çetin' e, geriyatri uzmanımız Dr. Alper Döventaş'a, gastroenteroloji uzmanımız Dr. Muharrem Çoşkun'a, endokrinoloji uzmanımız Dr. Ayşe Kubat Üzüm'e

Rotasyonlarım süresince yetişmemde katkıları olan Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği Şefi sayın Dr.Muzaffer Fincancı, Biyokimya Kliniği Şefi sayın Dr.Güvenç Güvenen, Yedikule Göğüs Hastalıkları Hastanesi 2 . Klinik Şefi sayın Doç. Dr. Güngör Çamsarı'ya , Koşuyolu Eğitim ve Araştırma Hastanesi 6. Klinik Şefi sayın Prof. Dr. Cevat Kıрма 'ya,

Hastanemize ve eğitimimize sağladığı olanaklar nedeniyle başhekimimiz sayın Dr. Özgür Yiğit'e

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarım, hemşire ve sağlık personeline,

Bugünlere gelmemde en büyük emeğe sahip canım annem ve babama, bana her zaman destek olan sevgili kardeşlerime, asistanlığım süresince desteğini ve sevgisini hissettiğim sevgili eşim Dr. Orçun Öner'e ve canım oğlum Efe Deniz Öner ' e,

İçten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fatma ALİBAZ ÖNER

İstanbul, 2010

# İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	9
GENEL BİLGİLER	
1. TİROİD FONKSİYONLARININ KONTROLÜ.....	11
2. HİPOTİROİDİZM.....	15
İnsidans, Etyoloji ve Patogenez.....	17
Hipotiroidi semptom ve bulguları.....	17
3. SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ.....	20
Subklinik hipotiroidi semptomları.....	23
Subklinik hipotiroidi ve ateroskleroz.....	25
Subklinik hipotiroidi tedavisi.....	26
Subklinik hipotiroidi ve kardiyovasküler sisten.....	28
GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
BULGULAR.....	35
TARTIŞMA.....	43
SONUÇ.....	46
KAYNAKLAR.....	47

## KISALTMALAR

**SH** : Subklinik hipotiroidi

**PWTDI**: Pulse wave tissue doppler imaging

**LVED**: Sol ventrikül end-diyastolik çap

**LVES**: Sol ventrikül end-sistolik çap

**IVS**: İnterventriküler septum

**PW**: Arka duvar kalınlığı

**EF**: Ejeksiyon zamanı

**DT**: Deselerasyon zamanı

**ET**: Ejeksiyon zamanı

**IVRT**: İzovolumik gevşeme zamanı

**IVCT**: İzovolumik kasılma zamanı

**MPI**: Miyokars performans indeksi

**IVV**: İzovolumik velosite

**IVA**: İzovolumik akselerasyon

**E**: Erken diyastolik transmitral akım hızı

**A**: Geç diyastolik transmitral akım hızı

**E'**: Mitral akımın; doku dopler ekokardiyografi ile erken diyastolik akım hızı

**A'**: Mitral akımın; doku dopler ekokardiyografi ile geç diyastolik akım hızı

**TAPSE**: Triküspid kapağın anüler plan sistolik yer değiştirmesi

**S**: Mitral akım pik sistolik akım hızı.

## TABLÖLAR

**Tablo 1:** Hastaların ve kontrollerin başlangıç klinik ve demografik özellikleri

**Tablo 2:** Hastaların ve kontrollerin başlangıç sol ventrikül ekokardiyografik parametreleri

**Tablo 3:** Tiroid hormon replasmanının sol ventrikül fonksiyonlarına etkisi

**Tablo 4:** Hastaların ve kontrollerin başlangıç sağ ventrikül ekokardiyografik parametreleri

**Tablo 5:** Tiroid hormon replasmanının sağ ventrikül fonksiyonlarına etkisi

## ŞEKİLLER

**Şekil 1:** Subklinik hipotiroidili hastaların cinsiyet dağılımı

**Şekil 2:** Sağlıklı kontrollerin cinsiyet dağılımı

**Şekil 3:** Hasta ve kontrollerin tiroid fonksiyon testleri



## ÖZET

Subklinik hipotiroidizm, normal serum serbest T3 ve serbest T4 düzeyi , artmış TSH düzeyi ile karakterize bir klinik durumdur. Bu çalışmadaki amacımız; subklinik hipotiroidinin kardiyak fonksiyonlara etkisini araştırmak ve tiroid hormon replasmanı ile bu fonksiyonlardaki değişimi; konvansiyonel ekokardiyografi ve doku dopler ekokardiyografi ile değerlendirmektir. Yirmi yedi hasta ve 22 sağlıklı kontrol çalışmanın başında ve L-tiroksin tedavisiyle ötiroid hale getirildikten 4-6 hafta standart ekokardiyografi ile değerlendirilmiştir. Doku dopler ekokardiyografi ile hem mitral hem de triküspid anulustan sistolik ve diyastolik indeksler ölçülmüştür.

Subklinik hipotiroidili hastalarda sol ventrikül kaynaklı sistolik ve diyastolik parametreler, anlamlı derecede bozuk saptanırken; tedavi sonrası bu parametrelerde anlamlı derecede düzelme saptandı ( $p<0,001$ ). Hem sistolik hem diyastolik disfonksiyonu gösteren sol ventrikül MPI; hastalarda anlamlı derecede bozuk olmasına rağmen, tedaviyle düzelme saptanmamıştır. Sağ ventrikül sistolik fonksiyonları hasta ve kontrol grubunda benzerdi. Sağ ventrikül kaynaklı diyastolik parametreler ve MPI, sağlıklı kontrollere göre hasta grubunda anlamlı derecede bozuktur. Hastalar ötiroid hale gelince bu parametrelerde anlamlı derecede düzelme saptandı

Subklinik hipotiroidi her iki ventrikülde de diyastolik disfonksiyonla ilişkilidir. L-tiroksin tedavisi hem sağ ventrikül hem sol ventrikül fonksiyonlarındaki bozukluğu düzeltmektedir. Biz çalışmamızda SH'li hastalarda istirahatte sol ventrikül sistolik disfonksiyonu saptadık. Özellikle subklinik düzeydeki sistolik fonksiyon bozukluğunu gösteren IVA; sol ventrikülde anlamlı derecede bozuktur ve tedaviyle düzeldi. Sağ ventrikül kaynaklı IVA hasta ve kontrol grubunda benzerdi. Çalışmamızda ; IVA subklinik hipotiroidinin sol ventrikül sistolik fonksiyonlarına etkisinin erken tespitinde kullanılabilir bir parametre olarak bulunmuştur. Ayrıca subklinik hipotiroidili hastalarda tiroid hormon tedavisi; sol ventrikül sistolik disfonksiyonunu, hem sol hem sağ ventrikül diyastolik disfonksiyonunu aşikar hipotiroidi ortaya çıkmadan düzeltebilir.



## SUMMARY

Subclinical hypothyroidism (SH) is characterized by normal serum free T4 and free T3 levels and slightly increased serum TSH levels. The aim of this study was to assess the validity of tissue Doppler imaging (TDI) in evaluating cardiac effects of SH and to demonstrate the improving effects of thyroid hormone replacement therapy on TDI parameters. Twenty-seven patients with newly diagnosed SH and 22 healthy, age and sex-matched controls were evaluated by standard echocardiography and TDI. TDI-derived systolic velocities of both mitral and tricuspid annulus and diastolic indices were measured. 4-6 weeks later than euthyroidism was restored by L-thyroxine (L-T4) therapy, all measurements were repeated.

At baseline, TDI-derived left ventricular (LV) systolic velocities (IVV and IVA) diastolic indices were significantly impaired in SH. After therapy, we observed marked improvement in LV both diastolic and systolic functions in SH group ( $p=0.001$ ). LV myocardial performance index (MPI) remained unchanged after therapy. In addition, right ventricular (RV) systolic velocities were also similar and diastolic functions were impaired in SH group, at baseline ( $p=0.001$ ). Marked improvement was observed both in diastolic indices and MPI the RV after therapy, in SH patients.

SH is associated with biventricular diastolic dysfunction. L-T4 treatment has an improving effect on both left and right ventricle diastolic functions. In this study, we detected left ventricular systolic dysfunction in SH group. IVA which is an accurate estimate of subclinical cardiac systolic function especially in right ventricle, was found significantly impaired in left ventricle at baseline and was improved after TRT. In this study, we found that Isovolumic myocardial acceleration is able to detect effects of subclinical hypothyroidism on left ventricular systolic functions and TRT can improve biventricular dysfunction and left ventricular systolic dysfunction before overt hypothyroidism.

## GİRİŞ VE AMAÇ

Subklinik hipotiroidi, genellikle klinik belirtiler olmaksızın, normal serbest T3 ve T4 düzeyi, artmış TSH düzeyi ile karakterize yaygın bir endokrin bozukluktur. Erişkin popülasyonda sıklığı %1 ile %10 arasında değişmektedir(1). Özellikle 60 yaşın üzerindeki kadınlarda prevalansı % 20' lere çıkmaktadır (2,3). SH tiroid otoantikör artışıyla birlikte olduğunda; yıllık aşikar hipotiroidiye ilerleme riski %5 civarındadır (4).

Subklinik hipotiroidi (SH)' de tiroid hormon replasmanı tedavisi günümüzde hala tartışmalı bir konudur(5,6). Öte yandan, çeşitli çalışmalarda subklinik hipotiroidili hastalarda metabolik, nöromusküler ve nöropsikiyatrik değişiklikler gösterilmiştir (7,8). Hastalarda total ve LDL( low density lipoprotein ) kolesterol düzeyindeki artış TSH artışına paralel gibi gözükmetedir (9). Bu nedenle de SH ateroskleroz için gerçek bir risk faktörü gibi düşünülebilir(10,11). Rotterdam çalışmasında; postmenapozal kadınlarda, SH ile aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar arasında klasik risk faktörlerinden (sigara, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabet) bağımsız olarak kuvvetli bir ilişki saptanmıştır(12). Koroner arter hastalığı olan SH' li hastalarda; tiroid hormon replasmanı almayan grupta alanlara kıyasla koroner anjiyografik lezyonların progresyonu da bunu açıkça desteklemektedir (13).

Subklinik hipotiroidili hastalarda, sol ventrikülde hem sistolik hem diyastolik fonksiyon bozukluğu olduğu ve bu bozuklukların L-tiroksin(levotiroksin sodyum) tedavisiyle düzeldiği gösterilmiştir(14,15). Az sayıda çalışmada da, sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu gösterilmiştir(16,17). Bildiğimiz kadarıyla, erişkinlerde sağ ventrikül fonksiyonlarına L-tiroksin tedavisinin etkisini araştıran bir çalışma vardır (16).

Pulsed wave tissue doppler imaging(PWTDI), hem bölgesel hem de global olarak, ventriküler sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendiren yeni ve kuvvetli bir yöntemdir. Biz çalışmamızda SH'li hastalarla sağlıklı kontrolleri sağ ve sol ventrikül fonksiyonlarını açısından kıyaslamayı; hem sağ hemde sol ventrikül fonksiyonlarına L-

tiroksin tedavisinin etkisini etkisini konvansiyonel ve PWTDI ekokardiyografi ile araştırmayı amaçladık



## GENEL BİLGİLER

Tiroid glandı başlıca tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) hormonlarını salgılayarak organizmada çeşitli metabolik olaylara aracılık eder. Tiroid hastalıkları; tiroid hormonlarının salgılanma bozuklukları veya tiroid dokusunun büyümesi (guatr) yada her ikisinin birlikte bulunması ile kendini gösterebilir. Yetersiz hormon salgılanması hipotiroidizm veya mixödem; aşırı hormon salgılanması hipertiroidizm veya tirotoksikoz denilen ve tipik bulgular gösteren hastalıklar meydana getirir.

### 1. TİROİD FONKSİYONUN KONTROLÜ

Tiroid çalışma düzeni hipotalamus- hipofiz-tiroid bezi eksenini ve tiroid içi otoregülasyon mekanizmaları ile ayarlanır. Tiroid, hipotalamus-hipofiz eksenini ile klasik feedback ilişkisi gösterir. Tiroid bezinin yapısını ve fonksiyonunu ayarlayan başlıca düzenleyici tiroid stimulan hormon (TSH) dir (18).

**TSH** : Hipofiz bezinin anterior lobundaki tirotropik hücrelerden salgılanır. Bu salgılanma hipotalamustaki supraoptik ve paraventriküler nöronlarda yapılan tirotropin releasing hormon (TRH) uyarısı ile oluşur. TSH glikoprotein yapısında olup iki subunit içerir ; alfa ve beta. Alfa subunit' i FSH, LH ve aynı zamanda plasenta hormonu hCG ile ortak yapıdadır (19). Serum TSH konsantrasyonu ölçümleri hipotiroidizm ve tirotoksikozisin teşhis ve yönetiminde değerlidir. Şimdi immünometrik tahlil teknolojisi kullanılarak serum TSH'nin üst ve alt limitlerini tanımlamak mümkündür. Bundan dolayı tiroid bezi işlevi yetersiz olduğu zaman ve hormon sentezi aşırı olduğu zaman her ikisinde rahatlıkla tespit eder. Bazal ve TRH ile stimüle edilen TSH değerleri arasında açık ilişki vardır(19,20). İmmünometrik TSH tahlili çok sensitiftir ve radioimmünoassaydan daha hızlıdır. Serum TSH konsantrasyonunun normal aralığı farklı laboratuvarlarda değişmektedir. Referans hazırlama ve kullanılan metoda bağlı olarak çoğunlukla 0.5 ila 5 mU/L arasındadır(21,22).

**TSH Değerinin Klinik Değerlendirilmesi;**

1. Artan TSH düzeyleri;
  - a) Primer hipotiroidizm
  - b) Tirotropin üreten tümörler
  - c) Tirotoksikozis
2. Azalan TSH değerleri;
  - a) Hipertiroidizm
  - b) Sekonder ve tersiyer hipotiroidizm

**Total T4 ve T3:** Tiroksin (T4) tiroid tarafından salgılanan asıl hormondur. Periferde, monodeiodinasyonla, metabolik olarak aktif hormon olan triiodotironine (T3) ve inaktif bir metabolit olan reverse T3'e (rT3) dönüşür. Serumdaki bütün T4 tiroid bezinden salgılanırken, T3'ün yalnızca %20'si tiroid bezinden salgılanır (1). Dolaşımdaki T3'ün %80'i karaciğer, böbrek ve diğer organlarda T4'ün monodeiodinasyonu ile oluşur. T4'ün %99,97'si plazma proteinlerine, tiroksin bağlayan globulin [TBG (%60-75)], prealbumin [transthyretin (%15-30)] ve albümine (%10) bağlanırken, T3'ün %99,7'si serum proteinlerine bağlanır [TBG(>%75), albümin (<%25)]. Serum bağlayıcı proteinlerinde patoloji olduğu zaman, T4 ve T3 seviyeleri serbest hormon düzeyleri ile paralellik göstermezler ve tiroid durumunu yansıtmazlar. TBG yüksekse T3 ve T4 yüksek bulunur. Hamilelikte veya oral kontraseptif kullanımında, karaciğerde TBG üretimi arttığı için T3 ve T4 seviyeleri yüksek bulunur. Total serum T4 ve total serum T3 biyolojik olarak proteine bağlı inaktif hormonlardır. Biyolojik olarak aktif olan ve tiroid durumunu yansıtan kısm serbest T4 ve serbest T3'dür (19,23). Klinik hipotiroidide T4 ve T3 düşük seviyelerdedir. Subklinik hipo iroidide, T4 ve T3 genellikle normalin alt sınırındadır, fakat T3 normal seviyelerde olabilir. Bu nedenle; hipotiroidi tanısında T4 daha önemlidir. Özet olarak; düşük T3 ve T4 seviyeleri hipotiroidi için karakteristik olmasına rağmen, düşük bağlayıcı protein seviyelerinde ve sistemik hastalıklarda da görülebilir (23). Bu nedenle laboratuvar değerlendirmede yetersiz kalabilirler.

**Serbest T4 VE T3:** sT4, TSH salgılanmasının asıl belirleyicisidir. Genel olarak, proteine bağlı olmayan sT4 hücrelere girer, T3'e dönüşebilir, reseptörlere bağlanır ve

çeşitli endokrinolojik ve metabolik etkilerini gösterir. sT4 kişinin gerçek tiroid durumunu T4'den çok daha iyi bir şekilde yansıtır ve tiroid bağlayıcı protein bozukluklarından, ilaçlardan (heparin hariç) etkilenmez. sT4 biyolojik olarak daha inaktif hormon olmasına rağmen, genel tiroid durumunu sT3'den daha iyi yansıtır. sT4 seviyelerindeki küçük değişimler bile TSH salınımını önemli ölçüde etkiler (24,25).

### **T4 ve T3 Değerlerinin Klinik Değerlendirmesi;**

#### **1. Artan T4 değerleri;**

- a) Hipertiroidizm
- b) TBG'yi arttıran klinik durumlar
- c) Tirotoksikozis factitia
- d) Akut tiroiditis
- e) Hepatit, karaciğer hastalığı
- f) Yenidoğanlar
- g) L-Tiroksin tedavisi

#### **2. Azalan T4 değerleri;**

- a) Hipotiroidizm
- b) TBG'yi azaltan hastalıklar
- c) Hipoproteinemiler
- d) Triiodotironin ile tedavi

#### **3. Artan T3 değerleri;**

- a) Hipertiroidizm,
- b) T3 Tirotoksikozis
- c) Akut Tiroiditis
- d) TBG'yi arttıran klinik durumlar,
- e) Triiodotironin tedavisi.

#### **4. Azalan T3 düzeyleri;**

- a) Hipotiroidizm
- b) Açlık, beslenme bozuklukları, akut hastalık ve kronik hastalıklar.

T3, hedef hücrelerde tiroid reseptörüne T4'e oranla 10 misli bir affinite ile bağlandığından, molekülün daha güçlü olan metabolik aktif formudur. Dolaşımdaki T4'ün %80'i periferde T3 veya rT3'e dönüşür. Bu dönüşüm T3 üretiminin büyük kısmından sorumludur. Propiltiourasil ve propranolol T4'ün T3'e dönüşümünü azaltır. Tiroid hormon metabolizmasının diğer formları total deiyodinyasyon ve deaminasyon veya dekarboksilasyon ile inaktivasyonu kapsarlar. Tiroid hormonları hedef hücre nükleusunda spesifik yüksek afiniteli reseptörlere bağlanırlar. Tiroid hormonlarının genel metabolik işlevi oksijen sarfiyatını arttırmaktadır. T3/T4'ün diğer bir temel etkisi genel protein sentezini arttırmak ve pozitif azot dengesine neden olmaktır. T3'ün çok yüksek konsantrasyonları, protein sentezini kısıtlar ve negatif azot dengesine yol açar (23). Tiroid hormonlarının ancak serbest olan fonksiyonları hücre içine girebilirler. Triiodotironinin hücre içine girdiği ve nükleustaki reseptörüne bağlandığı gösterilmiştir. Reseptörüne bağlanan T3 bazı proteinlerin yapımı için gerekli olan m-RNA sentezini uyarır. Bunun sonucu olarak büyüme hormonu, alfa-gliserofosfat dehidrogenaz, membrana bağımlı Na+K+ATPase, vb enzimler sayılabilir. Bu enzimler aracılığıyla karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmalarını etkileyen tiroid hormonların büyüme ve gelişmenin sağlanmasında çok önemli rol oynarlar. Vücudun ve beynin gelişmesinde tiroid hormonlarının varlığı zorunludur. Tiroid hormonlarının doğuştan yokluğu sonucu ortaya çıkan kretenizm vücut ve beynin gelişmesinde tiroid bezinin ne kadar etkili olduğunu ortaya koymaktadır (26).

### **Tiroid Otoantikorları**

Anti-tiroid otoantikorlar, antitiroid peroksidaz (anti-TPO), antitiroglobuline (Anti Tg) ve TSH reseptör otoantikorları, otoimmün tiroid hastalıklarının teşhisinde ve tedavisinin etkinliği değerlendirmede önemlidir. Kronik tiroiditi teşhiste üç anti-tiroid otoantikorlar arasında en sık görüleni anti-TPO otoantikorlarıdır(27). Subklinik hipotiroidi düşünülen özellikle Hashimoto tiroiditinde yüksek pozitifliği tedavi açısından karar verdirici olabilir.

## 2.HİPOTİROIDİZM

Hipotiroidizm; tiroid bezinden tiroid hormonunun salınımının azalmasından kaynaklanan bir klinik durumdur(28). Eksik tiroid hormonu sekresyonu tiroid bezi yetmezliği (primer hipotiroidizm), hipofiz (sekonder hipotiroidizm) veya hipotalamik hastalık (tersiyer hipotiroidizm) nedeniyle olabilir (29). Kretenizm; doğumdan itibaren başlayan, entelektüel ve fiziksel gelişmede anormalliklere neden olan hipotiroidizm formudur.

### İnsidans, Etyoloji ve Patogenez

İnsidans coğrafi bölgelere göre değişmektedir. ABD gibi yeterli iyod kaynağı olan bölgelerde %0.8-1.0.dir, iyot eksikliği olan bölgelerde 10-20 kat daha fazla görülür (29).

### Nedenleri

#### Primer Hipotiroidizm

1. Tiroid dokusunun azalması; dokunun otoimmün proçes tarafından yıkımı, örneğin; Hashimoto tiroiditi (atrofik ve guatrlı formları), Graves hastalığının son evresinde oluşur.
2. Dokunun iatrojenik proçesler tarafından yıkımı; I 131 tedavisi, cerrahi (tiroidektomi), eksternal radyasyon.
3. Dokunun infiltratif proçesler tarafından yıkımı; Amiloidoz, Lenfoma, Skleroderma gibi hastalıklar.
4. Tiroid hormon biyosentezinde defektler; konjenital enzim defektleri, TSH reseptöründe konjenital defektler, iyod eksikliği veya fazlalığı, ilaç kaynaklı; (thionamid ler, lithium, sulfonamid vb. ), interlökinler, tümör nekrotizan faktör vb.

#### Sekonder ve Tersiyer Hipotiroidizm

1. Pituitar kaynaklı; panhipopitüitarizm, örneğin; neoplazm, radyasyon, cerrahi, sheehan sendromunda.
2. İzole TSH eksikliği.
3. Hipotalamik; konjenital, infeksiyon,sarkoidoz vb. granüloamatöz hastalıklar.



4. Geçici hipotiroidizm; sessiz ve subakut tiroidit ler, tiroksin tedavisinin kesilmesi.
5. Tiroid hormonuna generalize rezistans.

Hipotiroidizm olgularının 90-95%'i primer hipotiroidizmdir. Erişkinde en sık hipotiroidizm nedeni otoimmün kaynaklıdır. Otoimmün kaynaklı hipotiroidizmde, tiroidperoksidaz, tiroglobulin, TSH reseptörüne karşı antikorlar gelişir. Anti-TPO ve anti-Tg antikorları otommünite markırlarıdır. Genelde hipotiroidi gelişmesiyle sonuçlanır. Trioid hormon yapımını azaltabileceği gibi arttıradabilir. Antitiroid antikorlarına ek olarak, pankreas, adrenal, paratiroid ve gonadlardaki proteinlere karşıda otoantikorlar oluşabilir. Etkilenen hastalarda poliglandüler endokrin eksikliği durumları ortaya çıkar. Bunlarda aile anamnezi önemlidir. Otoimmün tiroid hastalığı; Pernisiyöz anemi, SLE, RA, Sjögren sendromu, Kronik hepatit , Myastenia gravis gibi nonendokrin hastalıklarla artmış ilişki mevcuttur. Hipotiroidizmde, TSH hipersekresyonu tiroidde aşırı büyüme sonucu guatr oluşumuna neden olabilir.

Hipotalamik hipotiroidizm, azalmış TRH sekresyonuna bağlı TSH sentezinde bozulma sonucunda ortaya çıkmaktadır. TRH uyarısı olmadan oluşan TSH normal glikolizasyon gösteremez, biyolojik aktivitede azalma vardır. Diğer bir hipotalamo hipofizer nedende genellikle diğer hormon eksiklikleri ile beraber olan, sarkoidoz, histiositosis gibi granüloamatöz hastalıklar, bu bölgenin tümörleri, operasyonu ya da radyoterapisidir (28).

### **Patolojik Değişiklikler**

Nedene bağlıdır. Atrofik, yağlı ve fibroz doku normal dokunun yerini almış olabilir. İyod eksikliğine bağlı guatrlı hipotiroidizmde ise, tiroid bezi uzun kolumnar epitelli hiperplastik görünümündedir. Artan glikozaminoglikan bir ikimi ise, ciltte balmumu görünümü yapar. Ciltte kalınlaşma ve karoten rengi görünümü olabilir. Uzun süreli hipotiroidizmde, artmış kapiller permeabiliteye bağlı olarak proteinöz sıvı bir ikimine neden olabilir (28).

## **HİPOTİROİDİNİN SEMPTOM VE BULGULARI**

Semptomlar;

- Yorgunluk,
- Deri kuruluğu,
- Üşüme,
- Saç dökülmesi,
- Konsantrasyon güçlüğü,
- Unutkanlık,
- Konstipasyon,
- İştah azalması, kilo artışı,
- Dispne,
- Ses kalınlaşması,
- Menoraji (daha sonra oligomenore veya amenore),
- Parastezi,
- İşitme kaybı.

Bulgular;

- Kuru ve kaba deri,
- Yüz, el ve ayaklarda şişme,
- Diffüz alopesi,
- Periferik ödem,
- Tendon refleks relaksasyonunda gecikme,
- Karpal tünel sendromu,
- Seröz boşluklarda sıvı toplanması (29).

Hipotermiye ilerleyebilen stupor durumu miksödem komasına kadar ilerleyebilir. Miksödem komaya yatkınlık yapan faktörler soğuşa çıkma, travma, infeksiyon ve narkotiklerin tüketilmesidir. Solunum depresyonununa arteriyel PCO<sub>2</sub>'deki artma sebep olabilir.

Tiroid; nedene bağlı olarak normal, büyük olabilir veya hiç palpe edilemez. Hipotiroidide kardiovasküler değişikler; bradikardi, perikard efüzyonu, %10 hastada hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve koroner arter hastalığını içerir. Anginal semptomlar genellikle tedavi başlangıcında uygun replasman yapılmazsa görülebilir.

Demir emiliminin azalmasına bağlı demir eksikliği anemisi gelişebilir. Folik asit emilimi de azalmıştır, gastrik mukozal atrofi ve gastrik mukozaya karşı antikorlar sonucu pernisiyöz anemi oluşur. Gelişen anemi angina semptomlarına katkıda bulunabilir.

Pulmoner fonksiyon yüzeysel ve yavaş solunum hiperkapni ve hipoksiye azalmış cevap ile karakterizedir. Hastalar sedatiflere çok duyarlıdır. Solunum depresyonuna neden olabilir. Sonuçta CO<sub>2</sub> retansiyonu sonucu koma gelişir. Gastrointestinal motilite azalması sonucu konstipasyondan paralitik ileus'a ve miksödem megakolonuna kadar semptom ve bulgular oluşturabilir.

Böbreklerin serbest su ekskresyonu yeteneğinin bozulması sonucunda, uygunsuz ADH sendromu gelişerek hiponatremi oluşabilir.

Yenidoğanlardaki hipotiroidizm acil olarak tedavi gerektirir. Aksi takdirde mental retardasyon, kısa boy ve sağırlık dilsizlik oluşabilir (28).

## **Teşhis**

Azalan serum T<sub>4</sub> düzeyi, hipotiroidizmin tüm çeşitlerinde ortaktır. Serum TSH'ı primer hipotiroidizmde artmıştır, sekonder hipotiroidizmde normal veya azalmıştır. Serum kolesterol, kreatinin fosfokinaz ve laktik dehidrojenaz yükselebilir. EKG'de bradikardi, düşük ampltdl QRS kompleksleri ve yassılaşan veya dönen T dalgaları görülebilir (29). Hipotiroidizmden klinik olarak şüphelenildiğinde, önce serbest T<sub>4</sub> ve TSH'a bakılır. Hasta, sT<sub>4</sub> ve TSH normal ise tiroiddir. FT<sub>4</sub> azalmış ve TSH artmış ise bu primer hipotiroidizm için diagnostiktir, T<sub>3</sub> düzeyleri kullanışlı değildir, çünkü hafif hipotiroidide normal bulunur. FT<sub>4</sub> azalmış ve TSH normal veya azalmış ise sekonder veya tersiyer hipotiroidizmdir. Hastada, FT<sub>4</sub> artmış ve TSH artmış ise tiroid hormon rezistansı vardır. Hipofizer hipotiroidizmle beraber sıklıkla diğer hipofizer yetmezlik bulgularıda mevcuttur. Bu durum ACTH eksikliğinin neden olduğu sekonder adrenal

yetmezliği belirlemede önemlidir. Böyle olduğunda kortizol replasmanına başlamadan tiroid hormon replasmanına başlanamaz. Anti-Tiroid antikorların varlığı Hashimoto hastalığı ile uyumludur ve hipotiroidizm gelişmesinde bir risk faktörüdür.

Hipotiroidizm erken fazlarında FT4 ve T4 normalin çok az altında T3 normal ve TSH artmış bulunur. Bu duruma subklinik hipotiroidizm denir. Hastalar çok az belirti verir veya belirti yoktur. Çünkü normal T3 seviyeleri normal metabolik durumlarını sürdürmek için yeterlidir.

### **Ayrıcı Tanı**

Tamamıyla gelişmiş olan hipotiroidizm çok az hastalık tarafından taklid edilir. Nefrotik sendrom ve hipoalbuminemide ödemli yüz, periferik ödem, soluk cilt , anemi, hiperkolesterolemi oluşur. Renal hastalıkta guatr ve tiroid nodülü artmış sıklıktadır. Azalmış TBG seviyeleri sonucunda T4 azalır. Ancak FT4 normaldir ve TSH yükselmemiştir. Çocuklarda Down sendromunu hipotiroidizmi taklid edebilir. Bu ocuklarda Hashimoto hastalığı insidansi artmıştır, hipotiroidi gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Trioid hastalığı olmayanlarda tiroid hormon seviyeleri normaldir (30).

### **Tedavi**

Levotiroksin tercih edilen tedavidir. Yetişkinlerde düşük doz başlanıp (25 microgram/gün gibi) giderek arttırılır. TSH normale gelene kadar doz titre edilir. Sekonder hipotiroidizmden şüphelenildiği zaman adrenal yetersizliğe dikkat etmek gerekir, L-tiroksin tedavisine kortikosteroid tedavisinden sonra geçilmelidir (29). T3 ve T4 seviyeleri 2-3 haftada normale döner. TSH seviyeleri 3-4 haftada veya daha uzun sürede normalleşir. Kontrol aralığı en erken 4-6 hafta sonra olmalıdır.

Klinik iyileşme 2-3 haftada başlar. Tam iyileşme birkaç ay alabilir. Hastaların takibi yılda 1-2 kez fiziki muayene, sT4, sT3, TSH düzeyleri ile yapılmalıdır. TSH seviyesi uygun replasmanın iyi bir göstergesidir.

Miksödem koması hayatı tehdit eden acil bir durumdur. Tedavi edilmemiş hipotiroidinin son evresi olarak gelişebilir veya presipite edici faktörlere bağlı olarak ortaya çıkabilir. Stupor, koma, çok ve ölümle sonuçlanır. Spontan soğuğa maruz kalmakla ve enfeksiyona bağlı olarak solunum yolları hastalığı sonucu akciğer ödemi, pnomoni, plevral effüzyon gelişebilir. Aynı zamanda ileus, aşırı sıvı verilmesi ve

sedatif ve narkotiklerin verilmesi ile açığa çıkabilir. Hipotansiyon, hipoglisemi, bradikardi görülebilir. Angina pektoris genelde tiroid hormon replasmanı ile belirginleşmektedir. Bu kardiyak talepte O<sub>2</sub> tüketiminde artma nedeniyledir. Bu hastalarda uygun replasman tavsiye edilmektedir veya düşük dozda tedaviye başlayıp yeterli olarak doza ulaşıncaya kadar titrasyon yapılmalıdır (28).

### **3.SUBKLİNİK HİPOTİROİDİZM**

Serum tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyinin yüksek ve serum serbest tiroksin (ST<sub>4</sub>) düzeyinin normal olması durumunda subklinik hipotiroidi tanısı konulur. Subklinik hipotiroidi olgularında ya hiç klinik belirti yoktur veya çok az klinik belirti vardır. En sık görülen tiroid fonksiyon bozukluğu olan subklinik hipotiroidi hafif tiroid yetmezliği, kompanse hipotiroidi, azalmış tiroid rezervi, erken, latent, minimal semptomatik ve preklinik hipotiroidizm gibi terimler kullanılmıştır (31,32). TSH salgılayan tümör, tiroid direnç sendromu dışında serum TSH düzeyinin artması tiroid hormon konsantrasyonunun dolaşımdaki yetersizliğini gösterir (33). Subklinik hipotiroidi en sık görülen tiroid fonksiyon bozukluğudur (34). Subklinik hipotiroidi pek çok toplum çalışmasında erişkin nüfustaki prevalansı %1-10 arasında bulunan yaygın bir bozukluktur (2,35). Yaşlılarda yapılan çalışmalarda prevalansı %7-26 olarak bulunmuştur (36,35, 37). Whickam çalışmasında kadınlarda sıklığı % 7,5 ve erkeklerde ise % 2,8 olarak belirlemiştir (2,38). Yaşla birlikte sıklığın dramatik olarak arttığı 65 yaş üzeri kadınlarda ortalama %7,4'e yükseldiği, ancak daha ileri yaşlarda subklinik hipotiroidinin azaldığı ve 80 yaş üzeri kadınlarda %6.2 'ye indiği belirtilmektedir.

Subklinik hipotiroidi en az 5 durumda bulunabilir.

- 1 ) Hafif, tanımlanmamış tiroid yetmezliği
- 2 ) Yeterince tedavi edilememiş klinik hipotiroidi
- 3 ) Fazla tedavi almış aşikâr hipertiroidi
- 4 ) Tiroid aksındaki geçici bozukluklar
- 5 ) Ötiroid varyantlar (39,40).

### **Tiroid yetersizliği dört evreye ayrılabilir.**

Evre - a: En erken evre olup TRH 'ya abartılı yüksek cevap veren normalin üst sınırında TSH ve ST4 normaldir.

Evre - b: TSH 'ın 5-10  $\mu$ IU/ml arasındaki hafif yükseklikleri ve

Evre - c: TSH'ın 10  $\mu$ IU/ml üzerinde olduğu tiroid yetersizliğinin devam ederek ilerlediği evrelerdir.

Evre - d: TSH 10  $\mu$ IU/ml üzerine yükseldiği aşıkarpotiroidinin geliştiği dönemdir. Tespit edilen subklinik hipotiroidinin %55-85 'i evre b 'de hafif yüksek TSH (5-10  $\mu$ IU/ml ) değerine sahiptir (41) .

### **Subklinik hipotiroidinin ayırıcı tanısına giren durumlar :**

#### **1 )Hafif asemptomatik tiroid yetmezliği**

- Kronik otoimmün tiroidit
- Boyun bölgesine eksternal radyoterapi
- Diğer nedenler

#### **2 ) Ötiroid varyantlar**

TSH referans aralığı dışında kalan %2.5 'lik sağlıklı toplum

#### **3 ) Geçici TSH yüksekliği**

- Tiroid dışı nedenler ( Ötiroid hasta sendrom )
- Amiodarone, lityumlu ve iyotlu maddelerle karşılaşma
- Antidopaminerjik ajanların kullanılması
- Postpartum ve lenfositik tiroidit
- De Quervain tiroiditi
- Pulsatil sirkadian TSH sekresyonu

#### **4) Yetersiz tedavi edilmiş klinik hipotiroidi**

- L- tiroksin tedavisinin yetersiz kalması

#### **5) Fazla tedavi edilmiş klinik hipertiroidi**

- Tionamid tedavisi
- Tiroidektomi
- Radyoaktif iyot ablasyonu

Tiroid otoantikörlerinin varlığı subklinik hipotiroidi gelişimi için oldukça önemli bir göstergedir (42). Yüksek TSH değerine sahip kişilerin % 20-30 oranında tiroid otoantikörleri için seropozitif olduğu belirtilmektedir (41). Epidemiyolojik çalışmalar, evre-b subklinik hipotiroidi vakalarının yaklaşık %17-50 'sinde tiroid antikörlerinin pozitif olduğunu gösterir (15, 20, 21,28 ).

Serum TSH 'ları yüksek olan seronegatif bireylerin %80-95 ' i evre-b dir (32, 43,44). Geniş toplum çalışmaları, yüksek tiroid antikor titrelerini tiroid yetmezliği için gösterge olarak kullanabileceğini ve seronegatif subklinik hipotiroidilerde aşırı hipotiroidi gelişme riskinin daha düşük olduğunu desteklemektedir (45,38).

#### **Serum TSH seviyesini yükselten nedenler:**

- 1-Primer tiroid yetersizliği
- 2-Nontiroidal hastalığın iyileşme fazı
- 3-Renal yetersizlik
- 4-Adrenal yetersizlik
- 5-Metoklopramid
- 6-Domperidon
- 7-Tiroid hormon rezistansı
- 8-TSH sekrete eden hipofiz tümörü
- 9-Ölçüm farklılığı

#### **SUBKLİNİK HİPOTİROİDİNİN SEYRİ**

Subklinik hipotiroidi klinik hipotiroidizmin gelişimine neden olan tiroid rahatsızlığının ilk adımını oluşturur. Subklinik hipotiroidili hastaları yılda yaklaşık %3-18 'i klinik hipotiroidiye ilerler (37,46). Bir çalışmada 154 bayan hasta 10 yıl boyunca subklinik hipotiroidinin doğal gelişimi ile ilgili olarak izlendi. Bu hastaların %57 'si subklinik hipotiroidi olarak devam etmiş, %9 'u ise normal TSH seviyesindedir. Ancak bu %9 'un ne kadarının tiroiditin (sessiz, subakut, postpartum geçici tiroidit gibi ) bir formuna sahip olduğu açık değildir (46 ).

### **Subklinik hipotiroidinin klinik hipotiroidiye ilerlemesine neden olan faktörler :**

- 1-Antitiroid antikorları
- 2-Serum TSH değerinin 20 µIU/ml den daha büyük olması
- 3-Graves hastalığı için radyoiodot tedavisi öyküsü
- 4-Nontiroid malignansı için radyoterapi tedavisi
- 5- Kronik lityum tedavisi (37,47,48,49)

### **SUBKLİNİK HİPOTİROİDİNİN SEMPTOMLARI**

Subklinik hipotiroidi genellikle asemptomatiktir, ancak %30 hastada tiroid hormon yetersizliğini düşündürecek semptomlar olabilir (50,51). Yirmibeşbin kişiyi kapsayan Colorado (Colorado Thyroid Disease Prevalence Study) (52) çalışmasında artan serum TSH oranının %9.5 olduğu görüldü ve bunların %75 'inde serum TSH değerinin 5-10 µIU/ml olduğu tespit edildi. Tiroid hormon eksikliği semptomlarını belirlemek için yapılan bu araştırmaya göre, subklinik hipotiroidi olduğu belirlenen 2336 vakada ötiroid vakalara göre aşağıdaki belirtiler daha fazla görülmüştür. Buna göre; %28 hastada cilt kuruması, %24 hastada hafızada zayıflama, %22 düşünce zayıflaması, %22 kas güçsüzlüğü, %18 halsizlik, %17 kas krampları, %15 soğuk intoleransı, %12 gözlerde şişlik, %8 kabızlık, %7 hastada ses kabalaşması tespit edilmiştir. Tüm bu semptomlar subklinik hipotiroidili grubun %13.7 'sinde, ötiroid grubun ise %12.1 'inde, hipotiroidili grubun %16.6 'sında görülmüş olup bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu durum hipotiroidili grubun %16.6 tiroid hormon seviyesi ile semptomlar arasındaki bağlantıyı da ortaya koymuştur. Teorik olarak asemptomatik olduğu ifade edilen subklinik hipotiroidili olgularda değişen derecelerde çeşitli yakınmalar gelişmektedir. Öte yandan benzer yakınmaların ötiroidik grupta da görülmesi ve konuyla ilgili tedavi cevabını gösteren ayrıntılı geniş çalışmaların olmaması tedavi için farklı görüşlerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

### **Nöromusküler fonksiyonlar:**

Subklinik hipotiroidili hastalarda depresyon (52,53), hafıza kaybı (50,52, 54), kognitif fonksiyonlarda zayıflık ve çeşitli nöromusküler şikayetler (55,56) bildirilmiştir. Periferik sinirlerde iletim genişliğinin azalması ve anormal stapedial refleks ile ortaya



çıkan objektif periferel sinir disfonksiyonu subklinik hipotiroidili hastalarda gösterilmiştir (57,58).

#### **İskelet kas anormallikleri:**

Artmış serum kreatin fosfokinaz seviyeleri (59), egzersiz süresince artmış laktat seviyesi ve elektromiyografi yüzeyinde tekrarlamalı boşalmalar rapor edilmiştir (56).

#### **Kalp ve Akciğer fonksiyonları:**

Tespit edilen kalp fonksiyon anormalileri şunlardır:

1-Miyokardın kasılmasında bozulma (60,66)

2-Diyastolik disfonksiyon (67,69)

Bu değişiklikler hem dinlenmede (60,61,64,45,66), hemde egzersizde geçerlidir (62,63). Egzersiz kapasitesi ile ilgili karşılaştırmalı bir çalışmada subklinik hipotiroidili vakalarda maksimal aortik akım hızı, kardiyak indeksde anlamlı zayıflık, vital kapasitenin ve oksijen up-takenin azaldığı görülmektedir (65). Bu bilgiler açık bir şekilde ispatlar ki; subklinik hipotiroidili hastalarda kardiyovasküler fonksiyon yavaşlar ve bu durum ötiroid durum ile benzer değildir (33).

### **SUBKLİNİK HIPOTİROİDİ VE ATEROSKLEROZ**

Subklinik hipotiroidi ateroskleroz için risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Bu durum serum total kolesterol seviyesi ile LDL kolesterol seviyesinin artması ve HDL kolesterol seviyesinin azalması ile bağlantılıdır (36,65,67,68). Bazı yayınlarda yüksek normal serum TSH değerinin bile serum lipid ve lipoprotein seviyesini ters yönlü etkilediği gösterilmiştir (69,70,71).

Serum TSH değerinin 1  $\mu$ IU/ml artması; serum total kolesterol konsantrasyonunu kadınlarda 0.09 mmol /lt (3,5 mg/dl), erkeklerde 0,16 mmol /lt (6,2 mg/dl) arttırmaktadır (72). TSH ve LDL kolesterol arasındaki bu ilişki insulini direnci olan hastalarda daha da anlamlıdır (71).

Rotterdam çalışmasında (72), subklinik hipotiroidinin aort aterosklerozu ve miyokard infarktüsü için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir, bununla beraber 20 yıllık takibe dayalı Whicham (38) araştırmasında, subklinik hipotiroidi ile koroner arter hastalığı gelişimi arasında bir ilişki bulunamamıştır.

İlk klinik ve otopsi çalışmaları, subklinik hipotiroidi ile koroner kalp hastalığı arasında ilişki olduğunu göstermiştir (48). Bazı çalışmalarda serum kolesterol seviyeleri subklinik hipotiroidili olgularda anlamlı şekilde yüksek bulunmuş (73), bunun yanında yapılan bazı çalışmalarda ötiroid sağlıklı kontrol bireyleri arasında farklılık tespit edilmemiştir (74). Subklinik hipotiroidili hastaların levotiroksin tedavisi serum kolesterolü yaklaşık 0.2-0.4 mmol/l ve LDL kolesterolü yaklaşık 0.26 mmol/l düşürmüştür. Levotiroksin tedavisi ile kolesterol azalması, yüksek başlangıç kolesterol seviyesine sahip hastalarda daha yüksektir (68). Yüksek yoğunluk lipoprotein kolesterol ya da trigliseridler üzerine faydalı etkiler raporlanmıştır (67,68). Son çalışmalar göstermiştir ki; normalden yüksek serum TSH değerleri serum kolesterol seviyesindeki ılımlı artışla bağlantılıdır (69,70,71).

### **SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ VE TEDAVİ**

Serum TSH değerleri levotiroksin replasman ile normal seviyenin alt sınırına indirildiğinde serum kolesterol seviyesi düzelir. Ayrıca yüksek normal TSH 'lı bireyler endotelial disfonksiyona sahip olabilir. L-tiroksin tedavili hastalarda optimal TSH sınırı 0,5-2  $\mu$ IU/ml olmalıdır. Verilecek levotiroksin replasmanı ile hastanın yaklaşık 6 aylık aralarla görülmesini gerekli kılan, muhtemelen ömür boyu sürecek ve kardiyak aritmi riski nedeniyle hekimi rahatsız edecek bir yol seçimi olacaktır. Tüm bunlar göz önünde bulunsada tedavi karşıtı düşüncelerde savunulmaktadır (41). Subklinik hipotiroidinin tedavisi ile ilgili çok sayıda çalışma vardır. Yapılan kontrollü bir çalışmada hafıza anlamlı bir şekilde düzelmiş (75), nöromusküler şikayetlerde azalma anormal olan elektromiyografide düzelme saptanmıştır (56). L-tiroksin tedavisinin kardiyak fonksiyon üzerindeki etkisini belirlemek için yapılan çalışmalarda anlamlı sonuçlar bulunmuştur (76).

Subklinik hipotiroidi tedavisinin avantajları 3 grupta incelenebilir:

- 1- Aşık hipotiroidinin gelişimini engellemek
- 2- Lipid profili üzerindeki iyileştirici etkisinin kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanan mortalite riskini azaltması
- 3- Hafif hipotiroidizm semptomlarında azalma sağlanması

Subklinik hipotiroidide tiroksinin başlangıç dozu 0,05-0,75 µgr /gün dür. Koroner arter hastalığı olanlarda 0,0125 - 0,025 µg/gün olarak başlanmalıdır (75,77). Serum tirotropin değerleri tedaviye başlandıktan sonra 4-6 hafta sonra ölçülmeli ve herhangi bir doz değişikliğinde seviyeler sabitse yılda bir ölçülmelidir (78). Subklinik hipotiroidinin, aşikar hipotiroidiye aşamalı olarak ilerlemesine neden olan risk faktörlerinin bilinmesi, tedavi verilmesi gereken hastaların belirlenmesi için gereklidir.

**Subklinik hipotiroidinin aşikar hipotiroidiye ilerlemesine neden olan risk faktörleri:**

- 1-60 yaş ve üzeri olmak
- 2-Kadın cinsiyeti
- 3-Gebelik veya gebelik beklentisinin olması
- 4-Hiperlipidemi
- 5-Manik depresyon ve bipolar bozukluğun bulunması
- 6-İnfertilite veya anovulasyon bulunması
- 7-TSH 'ın progressif olarak artması
- 8-Çocuk ve adolesan olmak

TSH' nın 5-10 µU/ml arasındaki hafif yükseklikleri içeren, hasta popülasyonunun %55-85 'ini kapsayan evre-b 'deki hastalarda ise tedaviyi destekleyen bulgular şunlardır (42,49):

- 1-Tiroid antikörlerinin pozitif olması
- 2-Guatr bulunması
- 3-Gebelik veya gebelik beklentisinin olmaması
- 4-Hiperlipidemi
- 5-Manik depresyon ve bipolar bozukluğun bulunması
- 6-TSH 'ın progressif olarak artması
- 7-Çocuk ve adolesan olmak

Yapılan bir çalışmada 9.2 yıl boyunca izlenen 82 vakanın %28 'inde klinik hipotiroidi geliyiyor, %68 'i subklinik evrede kalıyor, %4 ' ise normal hale geliyor (79). Whickham

çalışmasında serum TSH açık hipotiroidinin gelişmesinde önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir (35). Tiroid rezervi (TRH sonrası ST3 artışı) klinik hipotiroidinin gelişiminde bir risk olarak görülür ve subklinik hipotiroidinin ilk evrelerinde azalmış olarak tespit ediliyor (80,81,82). TRH sonrası serum ST3 artışı bazal TSH ile iyi bir ilişki sergiler (80,81). İleri tiroid hastalığında paralel olarak iki parametre etkilenir. TSH artışı derecesi tiroid zararı ve fonksiyon kaybını yansıtır (81). Tiroid antikoları tiroidin lenfositik infiltrasyonu ile ilişkilidir (83). Subklinik hipotiroidili hastalarda sigaranın serum TSH ve metabolitlerini arttırdığı görüldü (82). Sigara kullanımı zaman içinde overt hipotiroidi gelişiminde risk faktörü değildir (80).

Overt hipotiroidi gelişiminde rol oynayan faktörler şunlardır:

**1-Bazal serum TSH ( En güçlü tahmin edici faktördür.)**

**2-Mikrozomal antikoların pozitif olması**

**3-Bozulmuş tiroid rezervi**

Evre-1 subklinik hipotiroidi vakalarının çoğu tiroid hormon terapisi gerektirmez. Evre-3 subklinik hipotiroidi vakalar ( TSH > 12  $\mu$ IU/ml ) tiroid hormonu ile tedavi edilmelidir. Evre-2 'deki vakalar için ise ( TSH 6-12  $\mu$ IU/ml) tedavi planı mikrozomal ya da tiroperoksidaz ve tiroid rezervi ölçümü ile yapılabilir.

## **SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ VE KARDİYOVASKÜLER SİSTEM**

Biondi ve arkadaşları subklinik hipotiroidide 6 aylık levotiroksin replasman tedavisinden sonra sol ventrikül diyastolik disfonksiyonun düzeldiğini göstermiştir (66). Kardiyovasküler sistem tiroid hormonlarının etkisine hassastır. Aşırı tiroid hormon bozukluğu olan hastalarda çok sayıda kardiyak anomali olabileceği bilinse de, subklinik seviyede tiroid fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda ne derecede kardiyak tutulum olduğu sorusuna son yirmi-otuz yıldır cevap aranmaktadır (84). Subklinik hipotiroidide kardiyak tutulumla ilgili yayınlar özellikle iki parametreye dikkat çeker (84):

**1-Gecikmiş relaksasyon ile ispatlanan, istirahatte sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu**

**2-Zayıf egzersiz kapasitesine sebep olan, eforla bozulan sistolik fonksiyon**

Subklinik hipotiroidi istirahatte sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu, eforla sistolik disfonksiyon ve artmış ateroskleroz ve miyokard infarktüs riski ile beraberdir (33). Kalp tiroid hormonunun kan seviyelerinde meydana gelen minimal ama devamlı değişimlere tipik olarak da subklinik tiroid disfonksiyonuna duyarlıdır. Yani bu durum kompanse edilmiş bir biyokimyasal durum değildir ve kardiyovasküler olumsuz etkileri önlemek için zamanında tedavi edilmesi gerektiği rapor edilmiştir (85).

Hashimoto tiroiditine bağlı subklinik hipotiroidili kadınlarda yapılan ilk çift kör çalışmada, primer subklinik hipotiroidili 20 rastgele seçilen kadın 6 ay levotiroksin ve 6 ay plasebo aldı (86). Sol ventrikül sistolik fonksiyonu, levotiroksin tedavisinden önce ve sonra sistolik zaman aralıklarına göre değerlendirildi. Tedaviden sonra kalp atımına göre düzeltilen preejeksiyon zamanı ve preejeksiyon zamanı / sol ventrikül ejeksiyon zamanı oranı önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır. Bir diğer çalışmada ekokardiyografi ile alınan sistolik zaman aralıklarına göre değerlendirilen sol ventrikül fonksiyonları 22 subklinik hipotiroidili hastalarda kontrol grubuna kıyasla değişiklik göstermediği rapor edilmiştir (62). Rastgele seçilen 10 hastada 6 aylık günlük 68 µg/gün dozda levotiroksin tedavisinden sonra bu değerlendirilme tekrarlanmış. Sol ventrikül yapısında anlamlı bir anormallik görülmedi ancak sol ventrikül sistolik fonksiyonunun güvenilir bir göstergesi olan dopplerle alınan ortalama aort akselerasyonu bu hastada kontrol grubuna göre anlamlı biçimde düşük olduğu saptanmıştır. Bu akselerasyon levotiroksin terapisiyle normale dönmüş. Dahası, hastalarda izovolümetrik relaksasyon zamanı uzamış olduğu bildirilmiştir. Dopplerle alınan transmitral pik akım hızlarının erken-geç oranları kontrol grubuna göre daha düşük olarak saptanmış. Doppler ekokardiyografi ve ultrasonik miyokard yapısı analizleri 16 subklinik hipotiroidili hastada bu bulguları doğrulamış. Bu hastaların sol ventrikül kitleleri önemli ölçüde artmıştı ve siklik varyasyon ölçümleri (sistolik / diyastolik değişimleri % ) hem interventriküler septumda hemde sol ventrikül arka duvarında daha düşük olduğu rapor edilmiş (87). Radyonüklid ventrikülografi subklinik hipotiroidili 10 hastada, 10 normal kontrole kıyasla daha uzun pik dolum oranları olduğu gösterilmiş. Diyastolik fonksiyonunun bu göstergesi levotiroksin tedavisi ile normale döndüğü bildirilmiş. Kahaly ve arkadaşları stres doppler ekokardiyografi ve kardiyopulmoner testleri kullanarak subklinik hipotiroidili

20 hasta ve 20 kontrol grubunu levotiroksin tedavisinden önce ve sonra değerlendirmiş (40). Dinlenmede bakılan kardiyak parametreler tedavi edilmeyen hastalarda kontrol grubu ve ötiroid hastalarinkine yakın olduğu tespit edilmiş. Ancak hastalarda önemli ölçüde uzamış preejeksiyon zamanı bulunduğu bildirilmiştir. Ötiroidi ile bunların hepsi düzelmiş ve atım volümünü gösteren oksijen nabızı ( her kalp atımındaki oksijen uptake 'i ) hem anerop eşikte hem de maksimal çalışma kapasitesinde önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir. Bu ölçümler de tiroid hormonu replasmanı ile normale döndüğü rapor edilmiştir (84).

Serum kolesterol seviyeleri subklinik hipotiroidili hastalarda normal kontrol grubuna oranla önemli ölçüde yüksek bulunmuştur (65,72,73). Aşık hipotiroidide tarif edilen diğer aterosklerotik risk göstergeleride (LDL oksidasyonunda artış, lipoprotein-a seviyesinde yükselme ve hiperhomosisteinemi) subklinik hipotiroidi ve koroner arter hastalığı birlikteliğinden sorumlu olabileceği bildirilmiştir (86,87). Subklinik hipotiroidili hastalarda yapılan bir kantitatif taramada, levotiroksinle ötiroid sağlanmasının hem total kolesterol hemde LDL-kolesterolü düşürdüğü gösterildi. Bu düşüş tedavi öncesi kolesterol seviyeleri ve TSH konsantrasyonları daha yüksek olanlarda daha belirgin olduğu (76) ve levotiroksin tedavisinin aşık ve subklinik hipotiroidili hastalarda lipoprotein-a ve homosistein seviyelerini önemli ölçüde düşürdüğü tespit edilmiştir (65,73).

Subklinik hipotiroidili hastaların aterosklerotik kardiyovasküler ölüm açısından daha fazla risk taşıdığına dair çarpıcı kanıtlar Rotterdam çalışması gösterdi. Bu geniş epidemiyolojik çalışma yaşlı kadınlarda subklinik hipotiroidinin daha yüksek aort ateroskleroza ve miyokard infarktüsü ile birlikte olduğunu gösterdi (86).

Subklinik hipotiroidili hastalarda vasküler reaktivite anormaldir, bu endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulmuş olmasıyla gösterilmiştir (84,87,88). Patolojik immun vasküler hasar ( tiroid otoimmünitesine bağlı) ile koroner arter hastalığı arasında ilgi olup olmadığı tartışmalıdır (82,89). Bu konuya dikkat çeken iki geniş epidemiyoloji çalışması otoimmün tiroid hastalığı ile koroner arter hastalığı gelişimi ve mortalitesi arasında bir ilişki bulamamıştır (38,44). Bu durum TSH normal veya artmış olsun, patolojik immun damar hasarının otoimmün tiroidit- koroner arter hastalığı

beraberliğinde önemli bir faktör olabileceği hipotezini zayıflatmıştır (86). Subklinik hipotiroidinin sol ventrikül yapı ve fonksiyonları üzerine olan etkilerini inceleyen çalışmaların sonuçları tartışmalıdır. Subklinik hipotiroidinin dinlenmede diyastolik, eforla sistolik fonksiyonu bozarak zayıf egzersiz kapasitesine neden olduğu net bir biçimde gösterilmiştir. Subklinik hipotiroidide dinlenmede diyastolik disfonksiyon genellikle ilk belirti olarak ortaya çıktığı bildirilmektedir (90,91).

### **Subklinik Hipotiroidi ve Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyonu**

Subklinik hipotiroidili hastalarda sol ventrikül diyastolik fonksiyonda bozulma olduğu ve bunun kısa süreli levotiroksin tedavisi ile düzeldiği gösterilmiştir. Subklinik hipotiroidili hastalarda kalp fonksiyonları sistolik zaman aralıklarında ölçülmüş ve çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır (36,72,44,93). Subklinik hipotiroidili hastalarda bazı yazarlar levotiroksin tedavisi ile düzelebilen uzamış sistolik zaman aralıkları bildirmişlerdir. Buna karşın, Seng ve arkadaşları subklinik hipotiroidili hastalarda izovolümetrik kasılma zamanı, preeksiyon periyodu ve preeksiyon periyod/sol ventrikül ejeksiyon zamanı normal olduğunu göstermiştir. Arem ve arkadaşları, subklinik hipotiroidili 8 hastada istirahat ve egzersizde doppler ekokardiyografi kullanarak normal kalp yapısı ve egzersizde hafif uzamış preeksiyon periyodu ve istirahatte biraz azalmış sol ventrikül diyastolik fonksiyonu tespit etmiştir (44). Bell ve arkadaşları radyonüklid ventrikülografide levotiroksin tedavisi sonrası subklinik hipotiroidili hastalarda istirahatte normal, maksimum egzersizde artmış sol ventrikül ejeksiyon fonksiyon tespit etmiştir (62). Forfar ve arkadaşları ejeksiyon fonksiyonunda egzersizde hafif artmış, ama levotiroksin tedavi sonrası ciddi düzelmiş bir ejeksiyon fraksiyonu tespit etmiştir. Ayrıca, Foldes ve arkadaşları normal gruba kıyasla subklinik hipotiroidili hastalarda egzersizde ve istirahatte azalmış ejeksiyon fraksiyonu olduğunu bulmuştur (63).

Biondi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada subklinik hipotiroidinin bozulmuş diyastolik fonksiyon, subklinik hipotiroidinin kompanse edilmiş bir durumdan ziyade minimal doku hipotiroidizmi olduğunu gösterilmiştir (66). Bozuk diyastolik fonksiyon çoğu kalp hastasında sık görülen bir tablodur ve sistolik disfonksiyon yapar (40). Kalp yetmezliği olan hastaların %30-40 'ında diyastolik disfonksiyon bulunmuştur. Bu

çalışmada görülen diyastolik disfonksiyon daha ciddi kardiyak fonksiyon bozukluğu ve fiziksel performans bozukluğuna neden olmuştur. Subklinik hipotiroidide sarkoplazmik kalsiyum ATP-az aktivitesi azalması ile diyastolik fonksiyon direkt olarak etkilenir ve ventrikül diyastolik fonksiyon bozulur (42) .





## GEREÇ-YÖNTEM

### Hasta seçimi

Çalışmaya, endokrinoloji polikliniğimizde yeni tespit subklinik hipotiroidi tanısı konulan; hipotiroidi semptomları, hiperlipidemi veya yüksek antitiroid antikorları nedeniyle tiroid hormon replasmanı tedavisi verilmesi planlanan 27 (3 erkek, 24 bayan) hasta ve 22 (2 erkek,20 bayan) sağlıklı kontrol alındı. SH tanısı, artmış serum TSH düzeyi ve normal serbest T3 , T4 düzeyi ile konuldu ( 4 hafta arayla bakılan iki tiroid fonksiyon testinde). Normal serum değerleri hastane biyokimya laboratuvarı ölçütlerine uygun olarak; TSH: 0,27-4,20 mIU/mL, serbest T3:1,80-4,60 pg/ml, serbest T4:0,93-1,70 ng/dl arasında kabul edildi. Subklinik hipotiroidili olgular TSH'ın 4,20 mIU/mL'den büyük iken serbest T4 değerinin normal sınırlar arasında olmasıyla belirlendi. Çalışmadan dışlanma kriterleri; gebelik, karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu, hipertansiyon, kalp yetersizliği, iskemik veya valvüler kalp hastalığı, solunum sistemi hastalıkları, diyabetes mellitus, önemli psikolojik veya nörolojik bozukluk , kalp ritmine veya tiroid hormon düzeyini etkileyebilecek ilaç kullanımı, malinite ve sigara kullanımı.

Tüm hastaların fizik muayeneleri, tıbbi anamnezi, elektrokardiyografisi ve akciğer grafisi normaldi. En az 8-12 saatlik açlık sonrası tüm hastalardan venöz kan örnekleri alındı. Tüm hastaların; boy, kilo, bel ve kalça çevresi ölçüldü.

Çalışmaya alınan hastalara günde 0,5µg/kg dozdan oral L-tiroksin başlandı. Hastalar ötiroid olana kadar 4 haftada bir kontrole çağrıldı. Hastalara L-tiroksin tedavisi başlanmadan önce ve ötiroidi sağlandıktan 4-6 hafta sonra doku dopler ekokardiyografi yapıldı.

Çalışmamız, hastanemizin etik kurul onayı ve tüm hastaların aydınlatılmış onamı alınarak yapılmıştır.

### Ekokardiyografi

Tüm hastalar, 2,5 MHz prob kullanılarak, sol lateral dekubit pozisyonunda M-mod , 2 boyutlu Doppler ve doku Doppler ekokardiyografi ile değerlendirildi(GE Vingmed, Vivid 7, Horten, Norway). Sol ventrikül boyutları ve duvar kalınlıkları Amerikan

Ekokardiyografi Birliği önerilerine göre M-mod ekokardiyografi ile ölçüldü. Sol ventrikül sistol sonu, diyastol sonu çapları ve ejeksiyon fraksiyonu, modifiye Simpson metoduyla hesaplandı. Sağ ventrikül sistol sonu çapı M-mod kullanarak parasternal uzun eksen görüntüsünden ölçüldü. Pulmoner arter basıncı, Bernoulli eşitliği kullanılarak devamlı-dalga (CW) Doppler görüntülermeden tahmin edildi. TAPSE (Triküspid kapağın anüler plan sistolik yer değiştirmesi), triküspid kapak ile sağ ventrikül serbest duvar kavşasında, apikal 4 boşluk görüntüsünden M-mod kullanarak ölçüldü ve sistol sırasındaki maksimum yer değiştirme değerlendirildi. Planimetrik yöntem ile, sağ ventrikülün sistol ve diyastol sonu alanları hesaplandı ve sağ ventrikül fraksiyonel kısalması apikal 4 boşluk görüntüsünden hesaplandı [(diyastol sonu alan – sistol sonu alan)/ diyastol sonu alan) x100]. Pulmoner akım akselerasyon zamanı (PAT) , basınç akımı (PW) Doppler görüntüler üzerinden pulmoner akımın başlangıç noktası ile pik noktası arasındaki zaman aralığı olarak ölçüldü. Pik erken(E) ve geç(A) diyastolik mitral ve triküspid anüler akımlar analiz edildi.

### **Doku Doppler Ekokardiyografi**

Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde pulsed – wave örnekleme volümü mitral annulus –septal bileşke ve mitral annulus lateral duvar bileşkesine konularak bazal, mid ve apikal bölgelerde uygun doku Doppler traseleri alındı ve sırasıyla İVV, Sa, akselerasyon zamanı ölçüldü. Bu parametrelerden İVA hesaplandı. İVA EKG'deki R dalgasının pikinden hemen önce ortaya çıkan ve doku Doppler trasesindeki sistolik dalganın önünde yer alan dalganın maksimum hızının, zirve hıza ulaşınca kadar geçen zaman aralığına bölünmesiyle hesaplandı. ( IVA=IVV/AT) Sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi için ise aynı değerlendirme triküspid kapak lateral anulusundan yapıldı.

Pik erken(Ea) ve geç(Aa) diyastolik mitral ve triküspid anüler akımlar analiz edildi. MPI izovolumetrik kasılma zamanı (IVCT) ve izovolumetrik gevşeme zamanı (IVRT) toplamının ejeksiyon zamanına bölünmesiyle hesaplandı. Bütün ölçümler ardışık üç siklus ve bu üç siklusun ortalamaları kaydedildikten sonra hesaplandı

### **Biyokimyasal analiz**

Tüm hastaların; çalışmanın başlangıcında s T3, sT4, TSH düzeyi, serum total kolesterol ve trigliserid, LDL ve HDL kolesterol düzeyi bakıldı. Ötiroidi sağlanana kadar tiroid fonksiyon testleri 4 haftada bir tekrarlandı. T3,T4,TSH, ANTI-TPO,ANTI-TG elektrokemilüminesans immunoassay (ECLIA) yöntemi ile çalışan Roche Elecsys Modular Analytics E170 ( Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany ) otoanalizöründe; total kolesterol, trigliserit ve LDL-C enzimatik, HDL-C immünoinhibisyon yöntemleriyle Abbott Aeroset ( Chicago,IL,USA ) otoanalizöründe çalışıldı.

### **İstatistiksel analiz**

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistikler (ortalama,standart sapma), nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi, tedavi öncesi ve tedavi sonrası parametrelerin karşılaştırılmasında parametrik test koşulları sağlanamadığından Wilcoxon işaret sıralama testi, korelasyon değerlendirilmesinde parametrik test koşulları sağlanamadığından Spearman Korelasyon testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak alınmıştır. İstatistiksel analizler Epi Info Version 3.5.1 kullanılarak yapılmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya; 3 erkek, 24 bayan toplam 27 hasta; 2 erkek 20 bayan 22 sağlıklı kontrol alındı. Hastaların ve kontrollerin çalışmanın başlangıcındaki klinik ve demografik özellikleri Tablo 1’ de özetlenmiştir.

Tablo 1: Hastaların ve kontrollerin başlangıç klinik ve demografik özellikleri

Parametreler	Subklinik hipotiroidili hastalar ( n:27)	Sağlıklı kontroller ( n:22)	P değeri
Yaş (yıl)	35,4±11,4	34,77±8,6	0,680
Cinsiyet(kadın/erkek)	24/3	20/2	0,816
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	27,61± 5,47	26,09±3,09	0,282
Bel/kalça oranı	0,80±0,07	0,82±0,07	0,239
SAB(mm/hg)	115,7±7,39	113± 8,	0,013
DAB(mm/hg)	69,3±5,79	71,55±8,31	0,118
KTA(vuru/dk)	69,7±3,48	69,67±8,06	0,707
Total kolesterol(mg/dl)	188,11±38,26	167,91±21,65	0,025
LDL kolesterol(mg/dl)	113,43±38,56	100,55±18,93	0,135
HDL kolesterol(mg/dl)	50,11±10,69	50,05±10,09	0,983
Trigliserid(mg/dl)	106,89±55,11	85,27±38,02	0,125
Serbest T3(pg/ml)	3,25±0,57	3,11±0,27	0,271
Serbest T4(ng/dl)	1,12±0,18	1,33±0,19	<0,001
TSH(u IU/ml)	7,09±2,36	2,02±1,04	<0,001
Anti-TPO( IU/ml)	123,43±167,72	-	
Anti-TG( IU/ml)	153,14±208,78	-	
Ötiroidizm süresi(hafta)	10,85±3,70	-	

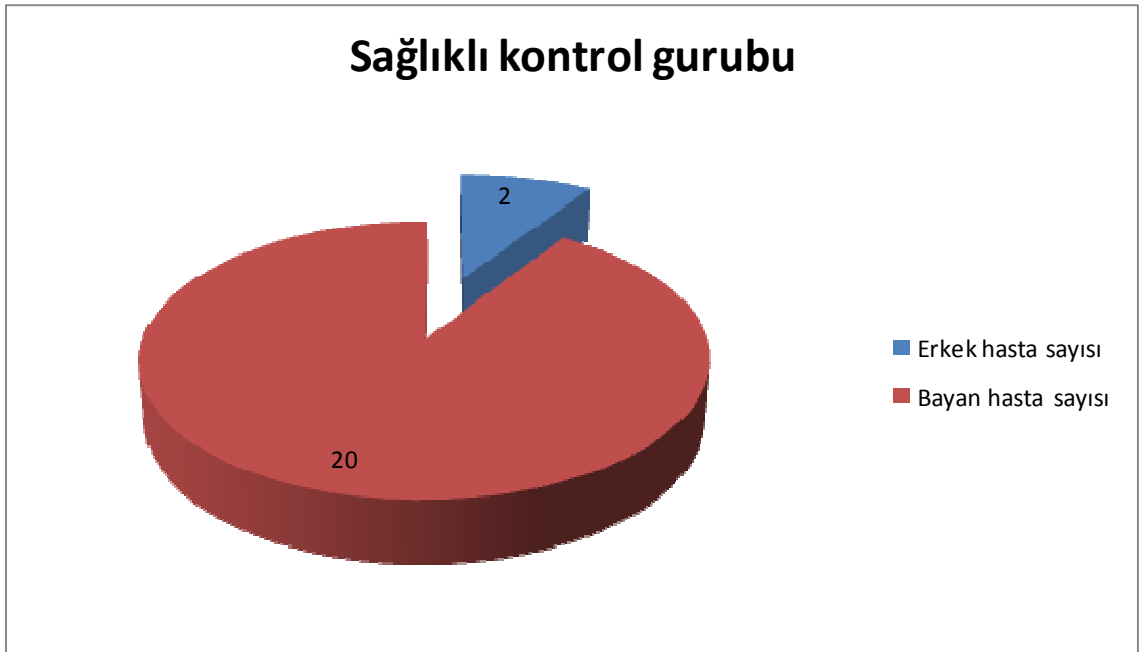
BMI:body mass indeks,SAB:sistolik arter basıncı, DAB:diyastolik arter basıncı, KTA: kalp tepe atımı, LDL: low density lipoprotein, HDL: high density lipoprotein, TSH: tirois stimulan hormon,

Subklinik hipotiroidili hastalar ile sağlıklı kontrol grubu , klinik ve demografik özellikler açısından birbirine benzerdi. Subklinik hipotiroidili hastalarda; kontrol grubuna göre FT4 düzeyi anlamlı olarak düşük (p<0,001), TSH düzeyi anlamlı olarak yüksekti(p<0,001).

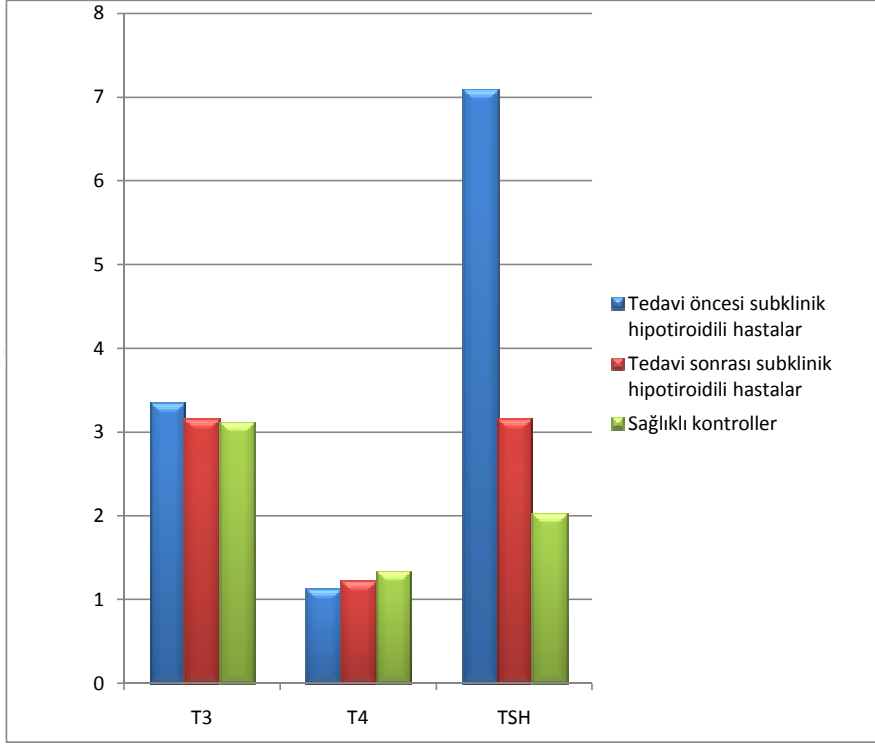
**Şekil 1:** Subklinik hipotiroidili hastalarda cinsiyet dağılımı



**Şekil 2:** Sağlıklı kontrol grubunun cinsiyet dağılımı



**Şekil 3:** Hastaların ve kontrollerin tiroid fonksiyon testleri



Tablo 2: Hastaların ve kontrollerin başlangıç sol ventrikül ekokardiyografik parametreleri

Parametreler	Subklinik hipotiroidili hastalar ( n:27)	Sağlıklı kontroller ( n:22)	P değeri
<b>Konvasiyonel ekokardiyografi</b>			
LVED(mm)	4,52±0,47	4,46±0,37	0,391
LVES(mm)	2,76±0,46	2,76±0,32	0,879
IVS(mm)	0,98±0,12	0,92±0,09	0,071
PW(mm)	0,96±0,11	0,90±0,10	0,063
EF(%)	70,07±6,90	67,86±6,04	0,324
FS(%)	39,37±6,37	37,45±5,01	0,250
E(cm/sn)	0,88±0,14	0,90±0,17	0,952
A(cm/sn)	0,75±0,17	0,65±0,12	<b>0,022</b>
E/A	1,22±0,33	1,41±0,21	<b>0,021</b>
DT(msn)	204,30±56,10	186,91±25,97	0,145
IVRT-1(msn)	91,44±19,04	84,50±11,28	0,095
ET(msn)	294,78±22,42	294,00±25,27	0,840
IVCT(msn)	63,89±7,84	57,95±7,11	<b>0,012</b>
IVRT-2 (msn)	66,70±14,05	59,25±6,77	<b>0,025</b>
MPI	0,44±0,06	0,40±0,04	<b>0,004</b>
<b>Doku Dopler Ekokardiyografi</b>			
S (m/sn)	0,10±0,02	0,10±0,02	0,131
IVV(m/sn)	0,08±0,02	0,10±0,02	<b>0,004</b>
IVA(m/sn <sup>2</sup> )	2,35±0,34	3,71±1,06	<b>&lt;0,001</b>
E' (cm/sn)	0,13±0,03	0,16±0,03	<b>0,019</b>
A' (cm/sn)	0,10±0,03	0,10±0,02	0,887
E'/A'	1,39±0,61	1,52±0,31	0,060
E/ E'	6,90±1,67	5,85±1,20	<b>0,017</b>

LVED:left ventrikül end diyastolik çap, LVES: left ventrikül end sistolik çap, IVS: interventriküler septum, PW: posterior wall, EF: ejeksiyon fraksiyonu, FS: fraksiyone shortening, E: erken diyastolik transmitral akım hızı, A: geç diyastolik transmitral akım hızı, DT: deselasyon zamanı, ET: ejeksiyon zamanı, IVRT: izovolumik relaksasyon time, IVCT: izovolumik kontraksiyon time, IVA:izovolumik akselasyon, IVV:izovolumik velosite, E':mitral akımın; doku dopler ekokardiyografi ile erken diyastolik akım hızı, A':mitral akımın; doku dopler ekokardiyografi ile geç diyastolik akım hızı, S:mitral akım pik sistolik akım hızı.

Subklinik hipotiroidili hastaların sağlıklı kontrollere kıyasla ; sol ventrikül kökenli A değeri anlamlı derecede yüksek (p:0,022) ; E/A düzeyi anlamlı derecede düşük (p:0,021), E' değeri anlamlı derecede düşük (p:0,019), E/ E' değeri anlamlı derecede yüksek (p:0,017), IVRT değeri anlamlı derecede yüksek (p:0,025) idi. Bu sonuçlar diyastolik fonksiyon bozukluğuyla uyumludur.

Ayrıca subklinik hipotiroidili hastalarda kontrol grubuna kıyasla , sol ventrikül kaynaklı IVV değeri anlamlı derecede düşük (p:0,004), IVA değeri anlamlı derecede düşük (p<0,001), IVCT değeri anlamlı derecede yüksek (p:0,012) idi. Bu bulgular sistolik fonksiyon bozukluğuyla uyumludur. Hem sistolik hem diyastolik fonksiyon bozukluğunun hassas bir göstergesi olan MPI 'de hasta grubunda anlamı bozuk saptandı (p:0,004).



Tablo 3: Tiroid hormon replasmanının sol ventrikül fonksiyonlarına etkisi

Parametreler	Tiroid hormon replasmanı öncesi ( n:27)	Tiroid hormon replasmanı sonrası ( n:27)	P değeri
Serbest T3(pg/ml)	3,25±0,57	3,16±0,33	0,259
Serbest T4(ng/dl)	1,12±0,19	1,22±0,16	<b>0,001</b>
TSH (u IU/ml)	7,01±2,36	3,16±0,33	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Konvansiyonel ekokardiyografi</b>			
LVED(mm)	4,52±0,47	4,59±0,44	0,305
LVES(mm)	2,76±0,46	2,84±0,32	0,196
IVS(mm)	0,98±0,12	1,00±0,12	0,346
PW(mm)	0,96±0,11	0,94±0,16	0,756
EF(%)	70,07±6,90	67,93±5,71	0,161
FS (%)	39,37±6,37	37,62±4,90	0,217
E(cm/sn)	0,88±0,14	1,00±0,15	<b>&lt; 0,001</b>
A(cm/sn)	0,75±0,17	0,74±0,16	0,647
E/A	1,22±0,33	1,42±0,38	<b>&lt; 0,001</b>
DT (msn)	204,30±56,10	201,26±44,56	1,000
IVRT-1(msn)	91,44±19,04	98,15±26,47	0,269
ET (msn)	294,78±22,42	303,41±21,73	0,081
IVCT(msn)	63,89±7,84	56,96±9,24	<b>0,005</b>
IVRT-2(msn)	66,70±14,05	72,30±0,06	0,064
MPI	0,44±0,06	0,42±0,06	0,227
<b>Doku Dopler Ekokardiyografi</b>			
S(m/sn)	0,10±0,02	0,10±0,02	0,477
IVV(m/sn)	0,08±0,02	0,08±0,02	0,708
IVA(m/sn <sup>2</sup> )	2,35±0,34	3,31±1,46	<b>0,002</b>
E'(cm/sn)	0,13±0,03	0,14±0,03	0,203
A' (cm/sn)	0,10±0,03	0,11±0,02	0,190
E'/A'	1,39±0,61	1,40±0,54	0,893
E/ E'	6,90±1,67	7,28±2,12	0,296

Subklinik hipotiroidili hastaların; tiroid hormon replasmanı sonrası sol ventrikül E değeri anlamlı derecede artmış (p: **< 0,001**), E/A değeri anlamlı derecede artmıştır (p< **0,001**). IVCT değeri anlamlı derecede düşmüş (p:0,005), IVA değeri anlamlı derecede yükselmiştir (p:0,002). Çalışmamızda tedavi sonrası hem sistolik hem de diyastolik fonksiyon bozukluğu anlamlı derecede düzelmiştir. MPI değeri tedavi sonrasında düşüş gösterse de , bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tablo 4: Hastaların ve kontrollerin başlangıç sağ ventrikül ekokardiyografik parametreleri

Parametreler	Subklinik hipotiroidili hastalar ( n:27)	Sağlıklı kontroller ( n:22)	P değeri
<b>Konvasiyonel ekokardiyografi</b>			
RVED(mm)	2,91±0,50	3,01±0,60	0,629
RVES(mm)	1,74±0,33	1,90±0,37	0,233
EF(%)	68,19±9,00	70,82±8,42	0,300
FS(%)	39,81±12,90	39,42±14,22	0,928
TAPSE(cm)	1,62±0,27	1,73±0,22	0,101
PAT (msn)	156,30±27,17	141,64±19,63	0,051
E(cm/sn)	0,59±0,11	0,64±0,11	0,129
A(cm/sn)	0,50±0,08	0,48±0,09	0,349
E/A	1,20±0,23	1,36±0,22	<b>0,014</b>
ET(msn)	273,67±30,56	273,36±31,11	0,936
IVRT(msn)	78,70±24,25	59,86±16,90	<b>0,003</b>
IVCT(msn)	68,26±11,88	63,95±11,67	0,284
MPI	0,54±0,11	0,45±0,09	<b>0,017</b>
<b>Doku Dopler Ekokardiyografi</b>			
S(m/sn)	0,13±0,02	0,13±0,01	0,600
IVV(m/sn)	0,12±0,04	0,12±0,03	0,823
IVA(m/sn <sup>2</sup> )	3,42±1,33	3,17±0,93	0,455
E'(cm/sn)	0,13±0,03	0,15±0,03	<b>0,028</b>
A'(cm/sn)	0,13±0,04	0,13±0,04	0,992
E'/A'	1,08±0,46	1,27±0,42	0,093
E/ E'	4,98±1,66	4,4±1,33	0,185

TAPSE:triküspid annuler pik sistolik esneme mesafesi, PAT:pulmoner akselasyon zamanı

Subklinik hipotiroidili olgularda; sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında, sağ ventrikül E/A oranı (p:0,014) ve E' anlamlı derecede düşük (p:0,028) iken; IVRT ve MPI anlamlı derecede yüksektir (p:0,003, p:0,017). Bu bulgular sağ ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu ile uyumludur.

Tablo 5: Tiroid hormon replasmanının sağ ventrikül fonksiyonlarına etkisi

Parametreler	Tiroid hormon replasmanı öncesi (n:27)	Tiroid hormon replasmanı sonrası (n:27)	P değeri
Serbest T3(ng/ml)	3,25±0,57	3,16±0,33	0,259
Serbest T4(pg/dl)	1,12±0,19	1,22±0,16	<b>0,001</b>
TSH(u IU/ml)	7,01±2,36	3,16±0,33	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Konvansiyonel ekokardiyografi</b>			
RVED(mm)	2,91±0,50	2,74±0,37	0,303
RVES(mm)	1,74±0,33	1,72±0,36	0,665
EF(%)	68,19±9,00	73,4±48,00	<b>0,016</b>
FS(%)	39,81±12,90	36,41±11,08	0,292
TAPSE(cm)	1,62±0,27	1,62±0,19	0,968
PAT(msn)	156,30±27,17	141,51±17,62	<b>0,022</b>
E(cm/sn)	0,59±0,11	0,64±0,11	0,056
A(cm/sn)	0,50±0,08	0,49±0,10	0,746
E/A	1,20±0,23	1,35±0,33	0,050
ET(msn)	273,67±30,56	285,04±27,48	0,056
IVRT(msn)	78,70±24,25	74,59±20,81	0,349
IVCT(msn)	68,26±11,88	62,00±11,40	0,096
MPI(msn)	0,54±0,11	0,46±0,10	<b>0,011</b>
<b>Doku dopler ekokardiyografi</b>			
S(m/sn)	0,13±0,02	0,14±0,03	0,562
IVV(m/sn)	0,12±0,04	0,11±0,03	0,087
IVA(m/sn <sup>2</sup> )	3,42±1,33	3,31±1,60	0,792
E'(cm/sn)	0,13±0,03	0,14±0,04	<b>0,011</b>
A'(cm/sn)	0,13±0,04	0,14±0,04	0,182
E'/A'	1,08±0,46	1,16±0,53	0,532
E/ E'	4,98±1,66	4,77±1,62	0,520

Subklinik hipotiroidili olgularda; tiroid hormon replasmanı sonrasında , MPI anlamlı derecede düşeken (p:0,011) ; EF ve E' anlamlı derecede artmıştır (p:0,016, p:0,011). Tedavi sonrası sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarında anlamlı düzelme saptanmıştır. Ayrıca; Hastaların; tiroid hormon replasmanı başlamadan önceki konvansiyonel ve doku dopler ekokardiyografî bulguları ile; FT3,FT4 ve TSH düzeyleri arasında bir ilişki saptanmamıştır.

## TARTIŞMA

Kalp, tiroid hormonlarının major hedef organlarından biridir. Bu nedenle de tiroid fonksiyon bozukluğu; sarkoplasmik retikulum, kontraktil proteinler ve myosit hücre membranı gen ekspresyonunu etkileyerek kardiyovasküler sistemi etkiler (93,10,94). Tiroid hormon yetersizliği; miyokardiyal kasılma, gevşeme, kalp debisi ve kalp hızında azalmaya neden olur (95,96).

Bugüne kadar yapılmış bir çok çalışmada; subklinik hipotiroidili hastalarda, hem istirahatte hem de efor sırasında diyastolik fonksiyon bozukluğu; efor sırasında sistolik fonksiyon bozukluğu olduğu gösterilmiştir (66,97,98). Az sayıdaki çalışmada da sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında istirahat sırasında bozulma tespit edilmiştir (99,100,14). Ayrıca sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarındaki bozukluğun L-tiroksin tedavisiyle düzeltilebileceği de yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (66,100,14,101). Sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu; Monzani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (14) L-tiroksin tedavisiyle düzelerken, Yazıcı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (100) düzelme saptanmamıştır.

Bizim çalışmamızda; subklinik hipotiroidili A değeri kontrol grubuna göre yüksek, E/A oranı ise anlamlı derecede düşük, E' anlamlı düşük saptandı. Diyastolik fonksiyon bozukluğu ile uyumlu bu parametrelerde L-tiroksin tedavisi sonrasında anlamlı düzelme görüldü. Bu bulgular literatür uyumlu (66,100,14,102). Diyastolik disfonksiyon parametrelerinden biri olan E/E' değeri kontrol grubuyla benzerdi. SH' li hastalarda hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonları gösteren bir parametre olan MPI değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ancak L-tiroksin tedavisi sonrası MPI' inde azalma saptandıysada bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunun nedeni çalışmamızda hastaların ötiroid olduktan 4-6 hafta sonra değerlendirilmiş olması olabilir. Çünkü literatürdeki diğer çalışmalarda bu süre en az 6 aydır. Çalışmamızda sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını değerlendirmek amacı ile doku Doppler parametreleri olan Sm, IVV ve IVA değerlerini kullandık. Daha önce yapılan çalışmalarda sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını değerlendirmek amacı ile aortik akım preejeksiyon zamanı (PEP), ejeksiyon zamanı (ET) ve PEP/ET oranına

bakılmıştır (100,14). Mariootti ve arkadaşları da çalışmalarında Sa(pik sistolik velosite) ve DR Sa( Sa'nın deselerasyon hızı) ile değerlendirdikleri sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında azalma ve L-tiroksin tedavisiyle düzelme saptamışlardır (101). IVA ventrikül miyokardının izovolumik kontraksiyonu sırasındaki kontraktil güçteki değişimi yansıtır. IVA preload ve afterload değişikliklerinden etkilenmeyen güvenilir bir sistolik parametredir. Bu parametre birçok klinik çalışmada özellikle de sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarını değerlendirmede kolay uygulanabilen, noninvazif ve güvenilir bir parametre olması ile dikkati çekmiştir (103, 104). Çalışmamızda sol ventrikül IVV ve IVA değerlerini kontrollerden anlamlı derecede düşük saptadık. L tiroksin tedavisi sonrasında IVA anlamlı derecede yükselmiştir. Bu nedenle IVA'nın sublinik hipotiroidili hastalarda sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunun erken saptanmasında güvenilir bir parametre olabileceği düşünülmüştür.

Sublinik hipotiroidili hastalarda sol ventrikül fonksiyonlarını inceleyen pek çok çalışma olduğu halde, sağ ventrikül fonksiyonlarını inceleyen çalışma sayısı azdır( 99,105,106,16). Kosar ve arkadaşları sublinik hipotiroidili hastalarda sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarının korunduğunu ama diyastolik fonksiyonlarda bozulma olduğunu tespit etmişlerdir (106). Turhan ve arkadaşları ise hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonlarda bozulma tespit etmişlerdir (16). Bizim çalışmamızda; diyastolik fonksiyon bozukluğunu gösteren E/A oranı ve E' değeri anlamlı derecede düşük , IVRT değeri anlamlı olarak yüksek saptandı. E/ E' değeri kontrol grubuyla benzerdi. Turhan ve arkadaşları sağ ventrikül sistolik disfonksiyonun erken bir göstegesini olan IVA değerini anlamlı düşük bulmuşlardır (16). Çalışmamızda sistolik fonksiyon parametreleri olan S, IVV ve IVA kontrol grubuyla benzer saptanmıştır. Hem sistolik hemde diyastolik fonksiyonların hassas bir göstegesini olan MPI hasta grubunda anlamlı olarak düşüktür. Literatürü incelediğimiz kadarıyla ; erişkinlerde sağ ventrikül fonksiyonlarına L-tiroksin tedavisinin etkilerini inceleyen tek çalışma Turhan ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (16). L-tiroksin tedavisiyle IVA ve ET değerlerinde anlamlı düzelme saptamışlardır. Bizim çalışmamızda; özellikle sağ ventrikül sistolik disfonksiyonu için oldukça hassas olan IVA değeri kontrol grubuyla benzerdi ve tedaviden etkilenmedi. Bunun nedeni; Turhan ve arkadaşlarının yaptığı

çalışmada 45,6 olan yaş ortalamasına kıyasla bizim hastalarımızın oldukça genç (35,4) olması; bu nedenle sistolik fonksiyonların henüz etkilenmemesi olabilir. Çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak MPI ölçülmüştür. MPI hastalarda anlamlı olarak düşük saptanırken, tedaviyle anlamlı düzelme göstermemiştir. Düzelme olmamasının nedeninin yine ölçümlerin ötroid olduktan 4-6 hafta sonra tekrar edilmesinin olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda; literatürdeki bir çok çalışmanın tersine tiroid hormon seviyeleri ile ventrikül fonksiyon parametreleri arasında ilişki saptanmamıştır (99,100)

Sonuç olarak, çalışmamızda literatürle uyumlu olarak SH'li hastalarda L-tiroksin tedavisiyle düzelen sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu saptadık. Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında istirahatte bozukluk saptayan az sayıda çalışmaya benzer şekilde de sol ventrikül sistolik disfonksiyonu saptadık. Biz çalışmamızda; sistolik fonksiyon bozukluğunu erken evrede gösteren dopler kaynaklı yeni bir sistolik parametre olan IVA' yı kullandık. Sol ventrikül kaynaklı IVA; SH' li hastalarda anlamlı derecede düşük saptanırken, L-tiroksin tedavisiyle hasta ötroid hale getirildiğinde anlamı olarak yükseldi. Bu nedenle IVA'nın sublinik hipotiroidili hastalarda sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunun erken saptanmasında güvenilir bir parametre olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca bildiğimiz kadarıyla çalışmamız SH'li erişkinlerde, sağ ventrikül fonksiyonlarına L- tiroksin tedavisinin etkisini araştıran ikinci çalışmadır. Sağ ventrikül diyastolik disfonksiyonu saptadığımız hastalarda, bu bozukluk tedaviyle anlamı derecede düzelmiştir.. Hem sistolik hem diyastolik fonsiyonları gösteren MPI da tedaviyle anlamlı derecede düzeldi. Güçlü bir sistolik parametre olan IVA kontrol grubuyla benzerdi. Bunun nedeninin; hasta grubunun genç yaşta olması nedeniyle henüz sağ ventrikülde sistolik disfonksiyon gelişmemesi olabileceği düşünülmüştür.

Sublinik hipotiroidide L-tiroksin tedavisi; çalışmamızda olduğu gibi aşikar hipotiroidi gelişmeden, erken dönemde kardiyak fonksiyon bozukluklarını düzeltmektedir. Ancak, rutin tiroid hormon replasmanı uygulanmasının gerekli olduğunu söylemek zordur. Tiroid hormon replasmanının; potansiyel faydalı etkilerine rağmen( özellikle semptomlar ve lipid profili üzerine) tedaviye bağlı riskleri (

osteopeni ve atriyal fibrilasyon gibi) olabilir ( 78). Bu nedenle tedavinin kardiyak fonksiyonlara uzun dönemdeki etkilerini araştıran fazla sayıda hastayla yapılacak kontrollü büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın sınırlayıcı noktaları; hasta sayısının azlığı ve koroner arter hastalığının koroner anjiografi yapılmadan dışlanması olabilir. Ancak çalışmaya hastaların genç yaşta ve çoğunluğunun kadın olması nedeniyle koroner arter hastalığı olasılığı oldukça dışuktur. Ayrıca hastaların Ötiroidizm sağlandıktan sadece 4-6 hafta sonra değerlendirilmesi de başka bir sınırlayıcı özellik olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Chu JW, Crapo LM. The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4591–45
2. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, et al. The spectrum of thyroid disease in a community. The Wickham survey. *Clin Endocrinol* 1977;7:481 – 93.
3. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor GM, Ridgway EC. Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000;160:526–34.
4. Wanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Evered DC, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham survey. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;43:55– 68.
5. Owen PJ, Lazarus JH . Subclinical hypothyroidism: the case for treatment. *Trends Endocrinol Metab* 2003;14:257–261.
6. Vanderpump M. Subclinical hypothyroidism: the case against treatment. *Trends Endocrinol Metab* 2003 ;14:262–26.
7. Monzani F, Pruneti CA, De Negri F, et al. Preclinic hypothyroidism: early involvement of memory function, behavioural responsiveness and myocardial contractility. *Minerva Endocrinol.* 1991;16:113–118.
8. Cooper DS, Halpern R, Wood LC, Levin AA, Ridgway EC. L-thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1984;101:18 –24.
9. Staub JJ, Althaus BU, Engler H, Ryff AS, et al. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. *Am J Med* 1992 ;92:631–642.
10. Kahaly GJ & Dillmann WH. Thyroid hormone action in the heart. *Endocrine Reviews* 2005; 26 704–728.



11. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G & Biondi B. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent progress in Hormone Research* 2004; 59 31–50.
12. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000 ;132:270–278.
13. Perk M, O'Neill BJ. The effect of thyroid hormone therapy on angiographic coronary artery disease progression. *Can J Cardiol.* 1997 ;13:273–276.
14. Monzani F, Di Bello V, Caraccio N, Bertini A, et al. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 ;86:1110–1115.
15. Brenta G, Mutti LA, Schnitman M, Fretes O, et al. Assessment of left ventricular diastolic function by radionuclide ventriculography at rest and exercise in subclinical hypothyroidism, its response to l-thyroxine therapy. *Am J Cardiol* 2003;91:1327–1330.
16. Sibel Turhan, Cansin Tulunay, Mine Ozduman Cin, Alptekin Gursoy, et al. Effects of Thyroxine Therapy on Right Ventricular Systolic and Diastolic Function in Patients with Subclinical Hypothyroidism: A Study by Pulsed Wave Tissue Doppler Imaging *J Clin Endocrinol Metab* . 2006;91(9):3490–3493.
17. Huseyin Arinc, Huseyin Gunduz, Ali Tamer, Ergun Seyfeli, et al. Tissue Doppler echocardiography in evaluation of cardiac effects of subclinical hypothyroidism. *The Int J Cardiovasc Imaging* 2006; 22: 177–186.
18. Schimmel M, utiger RD. Thyroidal and peripghera l product ion o f thyroid hormones. *Ann intern med* 1977;87:760.
19. F.S.Greenspan, David G. Gartner, *Basic&clinical endocrinology, lange, 7th edition, Thyroropin-Releasing Hormone* 217-218.

20. Spencer CA, Lai-Rosenfeld AO, Guttler RB, et al. Thyrotropin secretion in thyrotoxic and thyroxine treated patient : assesment by a sensitive immunoenzymetric assay. J Clin Endocrinol metab 1986;63: 349-355.
21. Spencer C, Eigen A, Shen D, et al. Spesificity of sensitive assays of thyrotropin (TSH) used to screen for thyroid disease in hospitalized patients. Clin Chem 1987;33: 1391-1396.
22. Hatemi H, Kabalak T, Erdoğan G. Tiroid Stimulan Hormon, Klinik Tiroid, Aralık 2001;161-162
23. Ekins R, measurement of free hormones in blood. 1990;11:5.
24. Spencer CA, Lopresti JS. Applicat ion of a new Thyrotropin assay to subnormal masurement . J Clin Endocrinol metab 1990; 70:453.
25. Fischbach FT. Thyroid-Stimulat ing Hormone (Thyrotropin;TSH), Thyroxine; Total T4, Triiodotronine; Total T3: İn A Manuel of Laboratory & Diagnost ic Test s, Editor, Fischbach FT, Fifth Edit ion, Lippincott - Raven publishers, 1996;6: 432-438.
26. Molvalılar S, Tiroid Hastalıkları: İç Hastalıkları Editor; Büyüköztürk K. 1. Baskı, Nobel Tıp Kitabevler i, 1992;VIII: 242.
27. Kotani T. Anti-TPO autoant ibodies, Department of Laboratory Medicine, Myazaki Medical Collage. Rinsho Byori 1998 Apr 46 (4): 324-30.
28. Dilmann WH, Hypothyroidism: İn Cecil Textbook of Medicine/Edited by Lee Goldman, J. Claude, Bennet, 21 th Edit ion, WB. Saunders Company, 2000;XVII (239): 1241-1244.
29. Fauci AS, Braunwald E, İsselbacher KJ, Wilson JD,et al. Disease of The Thyroid: İn Harr ison.s Pr inciples of İnternal Medicine Com. H.Book, 14 th Edit ion, McGrew-Hill Co.İnternat ional Edit ions, 1998;12(162): 928-930.
30. Granner DK. Thyroid Hormones, İn Harper.s Biochemist ry, Editors, Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Dodwell VW. 22th Edit ion, Appleton & Lange Co. İnternational Edition 1990;47.

31. Arem R, Escalante D. Subclinical hypothyroidism: epidemiology, diagnosis and significance. *Adv Intern Med* 1996;41: 213 – 250.
32. Ladenson PW, Singer PA, Ain KD. American thyroid association guidelines for detection of thyroid dysfunction . *Arch Intern Med* 2000;160: 1573 – 1575.
33. Michael T, McDermott and E. Chester Ridgway. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001 ;86 (10) : 4585 – 4590.
34. Fatourehchi V. Subclinical thyroid disease. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 413 – 416.
35. Holowell J, Braverman LE, Spencer CA, et al. Serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the United States population; NHANES III. 72 nd Annual Meeting of the American Thyroid Association, Palm Beach, FL, 1999, Abstract 213
36. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000;160: 526-534.
37. Rosenthal MJ, Hunt WC, Garry PJ, et al. Thyroid failure in the elderly: microsomal antibodies discriminant for therapy. *JAMA* 1987;258:209 – 213.
38. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, Appleton D, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: A twenty –year follow up of the Whickam Survey. *Clin Endocrinol* 1995;43 : 55 – 69.
39. Sawin CT, Chopia D, Azizi F, Mannix JE, et al. The aging thyroid, Increased prevalence of elevated serum thyrotropin levels in the elderly. *JAMA*. 1979;242:247 -250.
40. Sawin CT, Castelli WP, Hersman JM, Nomora MC, et al. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. *Arch Intern Med* 1985;145: 1386 –1388.
41. Chu JW, Crapo LM. Clinical perspective: The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86 10: 4591–4599.

42. Geul KW, Sluisveld ILL, Grobbee DE, Bruyn AM, et al. The importance of thyroid microsomal antibodies in the development of elevated serum TSH in middle – aged women: Association with serum lipids. *Clin Endocrinal* 1993;39: 375–380.
43. Konno N, Yuri K, Taguchi H, et al. Screening for thyroid diseases in an iodine sufficient area with sensitive thyrotropin assays, and serum thyroid autoantibody and urinary iodide determinations. *Clin Endocrinol* 1993;38: 273- 281.
44. Pirich C, Mullner M, Sinzinger H. Prevalence and relevance of thyroid dysfunction in 1922 cholesterol screening participants. *J Clin Epidemiol* 2000;53: 623-629.
45. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, et al. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotropin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol* 1991;34: 77-83.
46. Huber G, Mitache C, Guglielmetti M, Huber P, et al. Predictors of overt hypothyroidism and natural course : a long –term follow –up study in impending thyroid failure. 71 st Annual Meeting of the American Thyroid Association , Portland, 1998 ; Abstract 109.
47. Kahaly GJ. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2000;10:665-679.
48. Bastenie PA, Bonnyns M, Vanhaelst L. Natural history of primary Myxedema. *Am J Med* 1985;79: 91 – 100.
49. Wang C, Crapo LM . The epidemiology of thyroid disease and and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26:189-218.
50. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000;160: 526-534.
51. Zulewski H, Muller B, Exer P, et al. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score; evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82: 771-776.

52. Manzani F, Del Guerra P, Caraccio N, et al. Subclinical hypothyroidism: neurobehavioral features and beneficial effect of L-thyroxine treatment. *Clin Invest* 1993;71:367-369.
53. Manciet G, Daitigues JF, Becoms A, et al. The PAOUID survey and correlates of subclinical hypothyroidism in elderly community residents in the southwest of France. *Age Aging* 1995; 24: 235-241 .
54. Daldmi IM, Vita A, Maura MC, et al. Psychological and cognitive features in subclinical hypothyroidism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1997;21:925-935.
55. Manzani F, Caraccio N, Siciliano G, Manca L. Clinical and biochemical features of muscle dysfunction in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82: 3315-3318 .
56. Manzani F, Caraccio N, Del Guerra P, Casolaro A. Neuromuscular symptoms and dysfunction in subclinical hypothyroid patients: beneficial effect of L-T4 replacement therapy. *Clin Endocrinol* 1999; 51:237-242 .
57. Misiunas A, Ravera HN, Farot G, Faure E. Peripheral neuropathy in subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 1995;5: 283-286 .
58. Goulis DG, Tsimpiris N, Delaroudis S, et al. Stapedial reflexes: A biological index found to be abnormal in clinical and subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 1998;8: 583-587 .
59. Beyer IW, Karmali R, Meester-Mirkin N, Gogan E, et al. Serum creatin kinase levels in overt and subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 1998; 8: 1029-1031.
60. Ridgway EC, Cooper DJ, Walker H, Rodbard D. Peripheral responses to thyroid hormone before and after L-Thyroxine therapy in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53:1238-1242 .

61. Nystrom E, Caidahl K, Fager G, Wikkelso C. A double blind cross over 12 month study of L-thyroxine treatment of women with subclinical hypothyroidism . Clin Endocrinol 1988;29: 63-76 .
62. Bell GM, Todd WT, Forfar JC, et al. End organ responses to thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. Clin Endocrinol (Oxf) 1985;22 :83-89.
63. Forfar JC, Wathen CG, Todd WT, et al. Left ventricular performance in subclinical hypothyroidism. OJ Med 1985 ;57: 857-865.
64. Foldes J, Istvanfy M, Halmaggyi M, Varadi A. Hypothyroidism and the heart. Examination of left ventricular function in subclinical hypothyroidism. Acta Med Hung 1987 ;44: 337-347.
65. Arem R, Rokey R, Kiefe C, Escalante DA. Cardiac systolic and diastolic function at rest and exercise in subclinical hypothyroidism: Effect of thyroid hormone therapy. Thyroid 1996;6:397-402 .
66. Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1999;84: 2064-2067.
67. Tanis BC, Westendorp RGJ, Smelt JM. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of interventional studies. Clin Endocrinol 1996;44: 643-649.
68. Panese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. J Clin Endocrinol Metab 2000 ;85: 2993-3001.
69. Michalopoulos G, Alevizaki M, Piperigos G, et al. High serum cholesterol levels in persons with high normal TSH levels: should one extend the definition of subclinical hypothyroidism. Eur J Endocrinol 1998 ;138: 141-145.

70. Bindels AJ, Westendorp RG, Frolich M, Seidell JC, et al. The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: a need for case-finding Clin Endocrinol 1999;50:217-220.
71. Bakler SJL, Ter Matten JC, Popp-Snijders C, Slaets JPJ, Heine RJ. The relationship between thyrotropin and low density lipoprotein cholesterolis modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subjects. J Clin Endocrinol Metab 2001;86: 1206-1211.
72. Hak AE, Pols HAP, Visser TJ, et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. Ann Intern Med 2000;132: 270-278.
73. Althaus BU, Staus JJ, Ryff-de-Leche A, Oberhansli A, Stahelin HB. LDL/HDL changes in subclinical hypothyroidism: possible risk factor for coronary heart disease . Clin Endocrinal ( Oxf) 1988;28:157-163
74. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, et al. Circulating lipids and minor abnormalities of thyroid function. Clin Endocrinol 1992;37:411-414.
75. Jaeskhke R, Guyatt G, Gerstein H, et al. Does treatment with L-thyroxine influence health status in middle-aged and older adults with subclinical hypothyroidism? Gen Intern Med 1996;11: 744-749.
76. Monzani F, Di Bello V, Caraccio N, et al. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study. J Clin Endocrinol Metab 2001;86: 1110-1115 .
77. Cooper DS, Halpern M, Wood LC, et al. L-thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1984;101:18 -24.
78. Cooper DS. Subclinical hypothyroidism. The NEJM 2001 345: 260-265 .

79. Gerold H, Jean-Jacques S, Christian M, et al. Prospective Study of the Spontaneous Course of Subclinical hypothyroidism: Prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(7): 3221-3226.
80. Staub JJ, Noelpp B, Groni R, Gemenjager E. The relationship of serum thyrotropin (TSH) to the thyroid hormones after oral TSH-releasing hormone in patients with preclinical hypothyroidism. *J. Clin Endocrinol Metab* 1983 ;56: 449-453.
81. Staub JJ, Althaus BU, Engler H, Ryff AS. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin and thyroid reserve and metabolic impact on peripheral target tissues. 1993; *Am J Med* 1192; 92: 631-642.
82. Muller B, Zulewski H, Huber P, et al. Impaired action of thyroid hormone associated with smoking in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 1995 ;333:964-969.
83. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996 ;335:99-107
84. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, et al. Subclinical hypothyroidism and cardiac function thyroid. *Thyroid* 2002 ; 12 (6): 505-510.
85. Biondi B, Palmieri EA, Fazios S, et al. Effects of Subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med* 2001 ;137 (11): 904-909 .
86. Nyström E, Caidahl K, Fager G, Wikkelso C, et al. A double –blind cross-over 12 month study of L-Thyroxine treatment of women with subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1988;29:63-75.
87. Di Bello V, Monzani F, Giorgi D, et al. Ultrasonic myocardial textural analysis in subclinical hypothyroidism. *J Am Soc Echocardiogr.* 2001 ;13:832-40
88. Kung AW, Pang RW, Janw ED. Elevated serum lipoprotein (a) in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol.* 1995; 43:445-9.



89. Bauer DC, Ettinger Browner WS. Thyroid functions and serum lipids in older women; a population-based study. *Am J Med.* 1998; 104:546-51.
90. Bonow RO, Udelson JE. Left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. Mechanisms and management. *Ann Intern Med.* 1992; 117:502-10.
91. Cuocolo A, Sax FL, Brush JE, et al. Left ventricular hypertrophy and impaired diastolic filling in essential hypertension. Diastolic mechanisms for systolic dysfunction during exercise. *Circulation* 1990;81:978-86.
92. Bagchi N, Brown TR, Parish RF. Thyroid dysfunction in adults over age 55 years. A study in an urban U.S. Community. *Arch Intern Med.* 1990;150: 785 – 787.
93. Klein I, Ojamaa K . Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001;344:501–509.
94. Kiss E, Brittsan AG, Edes I, Grupp IL, Grupp G, Kranias EG . Thyroid hormone induced alterations in phospholamban-deficient mouse hearts. *Circ Res* 1998;83:608-613
95. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Prog Horm Res* 2004;59:31–50
96. Osman F, Gammage MD, Franklyn JA. Thyroid disease and its treatment: short-term and long-term cardiovascular consequences. *Curr Opin Pharmacol* 2001;1:626–631
97. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med* 2002;137:904–14.
98. Akcakoyun M, Kaya H, Kargin R, Pala S, et al. Abnormal Left Ventricular Longitudinal Functional Reserve Assessed by Exercise Pulsed Wave Tissue Doppler Imaging in Patients with Subclinical Hypothyroidism *J Clin Endocrinol Metab*, August 2009, 94(8):2979–2983

99. Zoncu S, Pigliaru F, Putzu C, Pisano L, et al. Cardiac function in borderline hypothyroidism: a study by pulsed wave tissue Doppler imaging *European Journal of Endocrinology* 2005; 152 527–533
100. Yazici M, Gorgulu Ş, Sertbasa Y, Erbilena E, et al. Effects of thyroxin therapy on cardiac function in patients with subclinical hypothyroidism: index of myocardial performance in the evaluation of left ventricular function. *International Journal of Cardiology* 95 (2004) 135– 143.
101. Mariotti S, Zoncu S, Pigliaru F, Putzu C, et al. Cardiac effects of L-thyroxine administration in borderline hypothyroidism *International Journal of Cardiology* 126 2008 ;190–195.
- 102 .TK Mishra, SN Routray, S Das, M Behera. Left Ventricular Dysfunction in Patients with Subclinical Hypothyroidism and its Reversibility after Hormone Therapy *JAPI* .VOL. 53 ;NOVEMBER, 2005
103. Vogel M, Schmidt MR, Kristiansen SB, Cheung M, et al. Validation of myocardial acceleration during isovolumic contraction as a novel noninvasive index of right ventricular contractility. Comparison with ventricular pressure-volume relations in an animal model. *Circulation* 2002;105:1693–1699
104. Toyono M, Harada K, Tamura M, Yamamoto F, et al. Myocardial acceleration during isovolumic contraction as a new index of right ventricular contractile function and its relation to pulmonary regurgitation in patients after repair of tetralogy of Fallot. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17:332–337
105. Vitale G, Galderisi M, Lupoli GA, Celentano A, et al. Left ventricular myocardial impairment in subclinical hypothyroidism assessed by a new ultrasound tool: pulsed tissue Doppler. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4350–4355
106. Kosar F, Sahin I, Turan N, Topal E, et al. Evaluation of right and left ventricular function using pulsed-wave tissue Doppler echocardiography in patients with subclinical hypothyroidism. *J Endocrinol Invest* 2005;28:704–710.