



T.C.
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

LEVOTİROKSİN TEDAVİSİ ALAN HİPOTİROİDİ HASTALARININ TSH
DEĞERLERİ İLE TPEAK-T END ARALIK SÜRELERİ ARASINDAKİ
İLİŞKİ
2018

UZMANLIK TEZİ
Dr. Hüseyin Avni FINDIKLI

DANIŞMAN

Yrd. Doç.Dr. Ayşe ŞAHİN TUTAK

ADYAMAN 2018



T.C.
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

LEVOTİROKSİN TEDAVİSİ ALAN HİPOTİROİDİ HASTALARININ TSH
DEĞERLERİ İLE TPEAK-T END ARALIK SÜRELERİ ARASINDAKİ
İLİŞKİ
2018

UZMANLIK TEZİ
Dr. Hüseyin Avni FINDIKLI

DANIŞMAN

Yrd. Doç.Dr. Ayşe ŞAHİN TUTAK

ADYAMAN 2018

ONAY SAYFASI

Yrd. Doç. Dr. Ayşe ŞAHİN TUTAK danışmanlığında Dr. Hüseyin Avni FINDIKLI tarafından yapılan “Levotiroksin Tedavisi Alan Hipotroidi Hastalarının TSH Değerleri ile Tpeak-Tend Aralık Süreleri Arasındaki İlişki ” başlıklı tez çalışması gün.../ay.../yıl... tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim/Bilim Dalı’nda TIPTA /YANDAL UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.gün.../ay.../yıl.

Prof. Dr.

Adıyaman Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda bana danışmanlık yapan ve yol gösteren, bilgi ve deneyimlerini paylaşan sayın Yrd. Doç. Dr. Ayşe Şahin Tutak ve bölüm başkanımız Doç. Dr. Yusuf Bilen hocalarım başta olmak üzere tüm hocalarıma, asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve uzmanlık eğitimim boyunca sabrı ve hoş görüşüyle desteğini benden esirgemeyen sevgili eşim Doç. Dr. Ebru Fındıklı'ya ve biricik kızım Ayşe Naz'a sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	I
TEŞEKKÜR.....	II
İÇİNDEKİLER	III
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	V
ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ	VIII
ÖZET.....	IX
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. TİROİD BEZİ VE FONKSİYONLARI.....	2
2.1.1 Tiroid Bezi Anatomisi Ve Embriyolojisi.....	2
2.1.2 Tiroid Bezi Histolojisi	2
2.1.3. Tiroid Hormonlarının Üretimi Ve Salınımı.....	2
2.1.4. Tiroid Hormonlarının Kanda Taşınması.....	4
2.1.5. Tiroid Hormon Salgısının Düzenlenmesi:	4
2.2. HİPOTİROİDİ.....	6
2.2.1. Hipotiroidi Nedenleri.....	7
2.2.2. Hipotiroidinin Klinik Belirtileri.....	7
2.3. PRİMER HİPOTİROİDİ	8
2.3.1. Primer Hipotiroidinin Gelişim Süreci.....	8
2.3.2. Primer Hipotiroidi Tanısı.....	9
2.3.3. Primer Hipotiroidi Tedavisi	10
2.3.4. Santral (Hipotalamik/Pitüiter) Hipotiroidizm.....	11
2.3.5. Subklinik Hipotiroidi	11
2.4. TİROİD HORMONLARI ve KARDİYOVASKÜLER SİSTEM.....	12
2.4.1. Tiroid Hormonlarının Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etki Mekanizması	14
2.4.2. Hipotiroidizm ve Kardiyovasküler Sistem	15

2.5. KARDİYOMYOSİTLERDEKİ ELEKTROKİMYASAL OLAYLAR VE KLİNİK SONUÇLARI	17
2.5.1. Ventrikül Aksiyon Potansiyeli.....	17
2.5.2. Ventriküler Repolarizasyonun Hücresel Temeli.....	19
2.5.3. Elektrokardiyogramda Ventriküler Repolarizasyon Bileşenleri.....	20
2.5.4. Ventriküler Aritmi Ve Ani Kardiyak Ölüm.....	21
2.5.5. Aritmik Risk Belirteçleri	22
2.5.5.1. Aritmik Risk Belirteci Olarak QTc Süresi	22
2.5.5.2. Aritmik Risk Belirteci Olarak Tpeak-Tend Süresi.....	24
2.5.5.3. Tp-Te'nin QT Süresine Kıyasla Avantajları	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. HASTA SEÇİMİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ	26
3.2. BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN ÖLÇÜMÜ	27
3.3. EKG PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	27
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	47
7. KAYNAKLAR	48
ETİK KURUL ONAYI.....	57

SİMGELER VE KISALTMALAR

AKÖ	:Ani Kardiyak Ölüm
AP	:Aksiyon Potansiyeli
C5	:Servikal 5. Omur
DİT	:Di-İyodotirozin
EKG	:Elektrokardiogram
GTP	:Guanin Trifosfat
H2O2	:Hidrojen Peroksid
KVS	:Kardiyo Vasküler Sistem
LT-4	:Levotiroksin
Max.-Min.	Maksimum-Minimum
MİT	:Mono-İyodotirozin
MHC	:Miyozin Ağır Zinciri
mV	:Milivolt
MVA	:Malign Ventriküler Aritmi
NİS	:Sodyum İyodür Simportır
OR	:Odds Ratio
OSS	:Otonom Sinir Sistemi
PA	:Pre Albumin
QTc	:Düzeltilmiş QT
QTd	:QT dispersiyonu
RAAS	:Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
RMP	:İstirahat Membran Potansiyeli
ROC	:Receiver Operating Characteristic
SD	:Standart Sapma
SERCA 2a	:Sarkoplazmik Retikulum Kalsiyum ATPaz 2a
SHT	:Sublinik Hipotiroidi
SR	:Sarkoplazmik Retikulum
sT3	:Serbest Triiodotironin
sT4	:Serbest Tetraiodotironin
T1	:Torakal 1. Omur

T3	:Triiodotironin
T3-4	:Triiodotironin ve Tetraiodotironin
T4	:Tetraiodotironin
TBG	:Tiroksin Bağlayıcı Globülin
TdP	:Torsades de Pointes
TG	:Tiroglobülin
TH	:Tiroid Hormonu
TH-R	:Tiroid Hormon Reseptörü
TPO	:Tiroid Peroksidaz
TP-Te	:T peak T end
TR	:Tiroid hormonu nükleer reseptörü
TRH	:Tirotropin Salıcı Hormon
TSH	:Tiroid Uyarıcı Hormon
TSH-R	:TSH Reseptörü
VR	:Ventriküler Repolarizasyon

ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ

Şekil 1. Hipotalamik-pitüiter-tiroid eksenini.	5
Şekil 2. Tiroid hormonunun KVS üzerine etkileri.	13
Şekil 3. Ventrikül aksiyon potansiyelinin evreleri ve iyonik akımlar	19
Şekil 4. Yüzeysel elektrokardiyogram'da (Şekil 4A) ventriküler repolarizasyon bileşenlerinin transmembran aksiyon potansiyeli (Şekil 4B) ile ilişkisi.	21
Şekil 5. Tp-Te ve QTc aralık ölçümü	28
Şekil 6. Gruplar arası birey sayısı dağılımı.	30
Şekil 7. Gruplar arası Tp-Te (A) ve QTc (B) süresi değişimi	33
Şekil 8: Gruplar arası TSH (A) ve sT3 (B) dağılımları.	35
Şekil 9: VKİ düzeyi ile Tp-Te (A) ve QTc (B) süresi arasındaki korelasyon grafiği.	36
Şekil 10 : TSH düzeyi ile Tp-Te (A) ve QTc (B) süreleri arasındaki korelasyon grafliği.....	37
Şekil 11. Elektrokardiyografik olarak hipotiroidinin saptanması için, Tp-Te (A) ve QTc (B) aralık değerlerini içeren ROC eğrisi ve optimal kesim noktaları.	39

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. TSH Salınımı Üzerinde Etkili Olabilen Faktörler.....	6
Tablo 2. TSH Düzeyinin Etkilenebileceği Durumlar	6
Tablo 3. Hipotiroidi nedenleri	7
Tablo 4. Hipotiroidinin Semptom ve Bulguları.....	8
Tablo 5. Aşikâr hipotiroidiye geçiş evreleri.	9
Tablo 6. TH'ların KVS üzerindeki direkt ve dolaylı etkileri.	13
Tablo 7. Genomik düzenlemelerle regüle edilen kardiyak proteinler.	15
Tablo 8. Hipotiroidizm de kardiyovasküler ve hemodinamik değişimler.....	17
Tablo 9. Gruplar arası; yaş, VKI, nabız ve açlık kan şekeri düzeylerinin karşılaştırılması	31
Tablo 10. Gruplar arası kan elektrolit düzeylerinin karşılaştırılması.....	31
Tablo 11. Gruplar arası Hgb, Wbc ve Htc düzeylerinin karşılaştırılması	32
Tablo 12. Gruplar arasında ventriküler repolarizasyon belirteçlerinin karşılaştırılması.	33
Tablo 13. Grupların tiroid fonksiyon testlerine göre karşılaştırılması	34
Tablo 14. TSH, sT4 ve sT3(ng/dL) düzeyleri ile QTc ve Tp-Te arasındaki korelasyonun incelenmesi	35
Tablo 15. VKI, yaş, açlık kan şekeri düzeyleri ile QTc ve Tp-Te arasındaki korelasyonun incelenmesi.....	36
Tablo 16. Hipotiroidi ile anlamlı ilişkileri olan değerlerin tespitinde çok değişkenli lojistik regresyon analizi.	37
Tablo 17. Hipotiroidide ROC eğrisi istatistikleri ve kesme değerleri.....	38

Levotiroksin Tedavisi Alan Hipotiroidi Hastalarının TSH Değerleri ile Tpeak - Tend Aralık Süreleri Arasındaki İlişki

(Özet)

Amaç: Tiroid hormon düzeyindeki değişiklikler kardiyovasküler sistemi etkileyebilmektedir. Hipotiroidi hastalarında gelişen bu kardiyak etkilenim; sinüs bradikardisi, düşük voltajlı QRS kompleksleri ve uzamış QT aralığı gibi çoğu kez patolojik sonuçlara yol açabilecek değişiklikleri içermektedir. Artmış Tp-Te ve QTc aralık süreleri hipotiroidisi olan hastalarda, uzamış ventriküler repolarizasyonla beraber aritmi riskini yansıtmaktadır. Biz *Levotiroksin* (LT-4) terapisi alan hipotiroidi hastalarında, ventriküler aritminin yeni ve güçlü göstergelerinden biri olan Tpeak-Tend (Tp-Te) aralık süresinin nasıl etkilendiğini literatürde ilk kez incelemeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmamıza 18-45 yaş arası toplam 119 kişi dahil edildi. Bu prospektif vaka kontrol çalışmasında, Adıyaman Üniversitesi Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine kontrol ve tedavi amaçlı başvuran 81 kadın hasta alınmıştır. Hasta grubu 42 ötiroid, 39 hipotiroid kişiden oluşmuştur. Kontrol grubu ise hipotiroidisi olmayan 38 sağlıklı kadından oluşmuştur. QTc ve Tp-Te aralık süresi için, tüm katılımcıların başvuruda rutin olarak çekilen EKG'leri manüel olarak sadece prekordiyal leadlerde incelendi.

Bulgular: Çalışmamızda hipotiroidi grubunda Tp-Te ve QTc aralık süresi, ötiroid ve kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde uzamış bulunmuştur. TSH düzeyleri ile Tp-Te ve QTc süresi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Tp-Te ve QTc aralık sürelerini içeren regresyon modelinde her iki parametrenin de, hipotiroidinin bağımsız öngördürücüleri olduğu tespit edilmiştir. Tp-Te süresi, QTc' ye göre hipotiroidi tanısı için daha anlamlı olarak saptanmıştır.

Sonuç: Pimer hipotiroidinin ventriküler homojeniteyi ve dolayısıyla Tp-Te aralık süresini etkilediği, yeterli dozda LT-4 replasman tedavisinin malign ventriküler aritmi ve ani kalp ölümünü azaltabileceği saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Hipotiroidi, Aritmi, Tpeak-Tend, QTc

**The Relationship Between the TSH Values and The Tpeak - Tend Interval
Duration in Hypothyroid Patients Receiving Levothyroxine Treatment
(Abstract)**

Aim: The cardiovascular system can be affected by changes in thyroid hormone levels. The cardiac affect of hypothyroidism is involve sinus bradycardia, low-voltage QRS complexes, and prolonged QT interval. The prolonged Tp-Te and QTc interval durations in patients with hypothyroidism reflect the risk of arrhythmia with prolonged ventricular repolarization. The Tpeak-Tend (Tp-Te) interval is a new and strong marker of ventricular arrhythmia. The aim of this study was to investigate for the first time in literature how the Tp-Te interval is affected in hypothyroid patients receiving levothyroxine (LT-4) treatment.

Material and Method: A total of 119 people between the ages of 18-45 were included in the study. This prospective, case-control study included 81 female patients who presented for treatment and follow-up at the Internal Medicine Outpatient Clinic of Adiyaman University Medical Faculty Hospital. The patient groups comprised 42 patients in the euthyroid group, 39 in the hypothyroid group. A control group was performed of 38 healthy females not determined with hypothyroid. The QTc and Tp-Te interval were recorded manually on precordial leads based on the ECG record on first presentation.

Results: In the hypothyroid group, the Tp-Te and QTc intervals measured were determined to be significantly longer than those of the euthyroid group and the control group. A positive correlation was determined between the TSH levels and the Tp-Te and QTc intervals. In the regression model including the Tp-Te and QTc, both parameters were determined to be independent predictors of hypothyroidism. The diagnostic value of Tp-Te, was determined to be greater than QTc.

Conclusion: Ventricular homogeneity, and therefore the Tp-Te interval, is affected by primary hypothyroidism and it can be considered that a sufficient dose of LT-4 replacement therapy could reduce malignant ventricular arrhythmia and suddenc cardiac death.

Key Words: Hypothyroidism, Arrhythmia, Tpeak-Tend, QTc

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid hastalıkları yaygın görülen endokrin anomalilerden biridir ve erişkin kadın nüfusun yaklaşık %10-15'ini etkiler. Tiroid hormonu hemen hemen tüm dokularda ve metabolik süreçlerde etkin olmasına rağmen etkileri en belirgin olarak kardiyovasküler sistemde karşımıza çıkmaktadır. Hipotiroidinin; bozulmuş kardiyak kontraktilite, azalmış kardiyak output, artmış sistemik vasküler direnç ve kardiyak elektriksel anormallikler gibi patolojilere neden olabileceği bilinmektedir.

Hipotiroidi hastalarında yüksek plazma norepinefrin düzeyleri görülmekle birlikte beta adrenerjik reseptör sayısındaki azalma ve katekolaminlerin duyarsızlaşması nedeniyle endojen katekolaminlere cevap verme oranı azalmıştır. Bu otonomik işlev bozukluğu, LT-4 tedavisi ile kısmen düzeltilebilmektedir.

Aritmiler; atriyum ve ventriküler arasındaki koordinasyonun bozulması yol açabileceğinden mekanik kardiyak işlev bozukluğa neden olabilirler. Aritmik aktivitenin sonuçlarından biri olan ani kardiyak ölüm; dünyada her yıl yaklaşık 800000 ölüme neden olmaktadır. Son yıllarda aritmi riski ve kardiyovasküler ölümün öngörülmesi için yeni bir belirteç olarak kullanılmaya başlanan Tpeak-Tend süresi elektrokardiyografide, T dalgasının zirvesi ve sonu arasındaki aralık olup, yapılan çalışmalarda gerek transmural repolarizasyonu gösterebilmesi ve gereksede QRS dalgasından bağımsız olması, Tpeak-Tend aralık ölçümünü QTc süresine göre üstün kılmıştır.

Hipotiroid hastalarda; sinüs bradikardisi, uzamış QT aralığı, uzamış atriyum ile ventriküler arası aksiyon potansiyeli geçiş zamanı, düşük voltaj ve değişik derecelerde kalp bloğu gibi elektrokardiyografik değişiklikler yaygın olarak görülebilmektedir. Bu çalışma ile mutad dozlarda *levotiroksin* tedavisi ile ötiroid hale gelmiş hasta gruplarında Tpeak-Tend aralık süresinin nasıl etkilendiğini ve varsa QTc süresine göre avantaj yada dez avantajlarını göstermek istedik. Çalışmamız bu yönüyle araştırdığımız kadarıyla literatürde ilk olma özelliği taşımaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TİROİD BEZİ VE FONKSİYONLARI

2.1.1 Tiroid Bezi Anatomisi Ve Embriyolojisi

Tiroid bezi, embriyonal yaşamın 4. haftasında dilin 2/3 ön ve 1/3 arka bölümlerinin birleşim yerindeki *foramen caecum*'dan gelişir. Tiroid Hormon (TH) sentezi ise ilk olarak gebeliğin 11. haftasında başlar.

Lokalizasyon olarak tiroid bezi, boynun ön tarafında C5-T1 vertebralar hizasındadır. Ağırlığı yaklaşık 25 gr olan bez, sağ ve sol olmak üzere 2 lobdan oluşur. Her iki lob, orta hatta *isthmus* denilen yapı ile birbirine bağlıdır. Loblar, görünüm itibariyle konik şekilde olup, üst sınırı, *kartilago tiroidea*'nın *linea obliqua*'sına, alt sınırı ise aşağıda trakea'nın 4. veya 5. kartilajına kadar uzanır.

2.1.2 Tiroid Bezi Histolojisi

Tiroid bezi, tiroid hormon sentezinin temel birimleri olan tiroit foliküllerinden oluşur. Tiroid follikülleri; foliküler epitel hücreleri (*tiroisit*) ile çevrelenmiş, tiroid kolloidi olarak adlandırılan yüksek proteinli bir sıvı ile dolu, merkezi boşluklardan oluşur. Follikül epitel hücreleri ile çevrili kolloid, TH'ların protein öncülü olan *tiroglobulin* (TG)'i içeriğinde bulundurur. TH'ların sentezi, foliküler epitel hücrelerinde ve ayrıca asellüler folliküler lümende meydana gelen çok adımlı, karmaşık bir işlemdir (1).

2.1.3. Tiroid Hormonlarının Üretimi Ve Salınımı

TH biyosentezi, tiroid dokusunun histolojik organizasyonu ile yakın ilişkili olan bir dizi spesifik biyokimyasal reaksiyonu barındırmaktadır. TSH (tiroid uyarıcı hormon)'nin tiroid bezi follikül hücrelerindeki reseptörlerine bağlanması ve sonrasında aşağıda bahsedeceğimiz adımlar TH sentez ve salınımını özetlemektedir.

- a. İyot Emilimi ve Taşınması: Et, süt, vitamin preparatları, ilaçlar, radyo kontrast maddeler ve cilt antiseptikleri önemli sayılabilecek iyot kaynaklarıdır.(2) Diyetle alınan iyot ince barsaklarda iyodüre indirgenerek absorbe edilir. Emilen iyodürler dolaşıma katılarak tiroid ve böbrekler başta olmak üzere çeşitli organlar aracılığı ile plazmadan uzaklaştırılırlar (3, 4).

- b. İyodürün yakalanması: İyodür taşınımından, tiroisitlerin bazolateral plazma membranında bulunan sodyum / iyodür symporter (NIS) proteini sorumlu olup, bu sayede tiroisitler mevcut plazma iyot miktarına ve bezin aktivitesine bağlı olarak plazmadan 20 ila 50 kat daha fazla serbest iyodürü tutarak konsantre edebilmektedirler. NIS, SLC5A5 ailesinin bir üyesi olup bu ailenin ortak özelliği anyonların plazma membranı boyunca taşınması için itici güç olarak bir elektrokimyasal sodyum gradyanı kullanmasıdır. Tiroisit mebranının epitel hücresine alınan iyot, folikülün apikal tarafına yerleşmiş olan klorid/iyodid antiporter (*pendrin*) vasıtasıyla kolloide geçmesi sağlanmış olunur. Düzenleme mekanizmasına bakacak olursak TSH; NIS ekspresyonunu artırırken, NIS de iyodit taşınımını artırır. *Ouabain*, *digitoxin* ve diğer kardiyak glikozitler, in vitro ortamda bu taşınmayı engeller.(5, 6)
- c. İyodüre organik bir yapı kazandırılması ve eşleşmesi: Folüküllerde konsantre hale getirilmiş olan iyodürler, hızlıca oksitlenip TG 'deki tirozin kalıntılara bağlanır ve iyodotyrozin yapısı meydana gelir. Bu yapı; iyodür, *tiroid peroksidaz* (TPO), *hidrojen peroksit* (H₂O₂) ve iyot bağlayabilen bir protein olan TG varlığında, TG molekülündeki tirozin kalıntılara bir iyot bağlanarak *mono-iyodotirozin* (MIT) ve iki iyot bağlanarak *di-iyodotirozin* (DIT) oluşturur. İki DIT' parçacığı birleşerek *Tetraiyodotironin* (T₄), bir MIT ve bir DIT parçacıkları birleşerek *Triiyodotironin* (T₃)'i oluşturur (7, 8).
- d. TH'ların depolanması ve kana salınımı: TH'lar kana salınacağı zaman; proteazlar tarafından iyotlanmış tiroglobulin sindirilir ve biyolojik olarak aktif maddeleri olan T₄ ve T₃ hormonları serbest kalır. Serbest kalan T₄ ve T₃, tiroisitlerin bazolateral yüzündeki mevcut taşıyıcılar vasıtasıyla kapiller kana geçmeleri sağlanır. Ötiroid insanlar için ortalama salgı tahmini, günlük 94-110 µg T₄ ve 10-22 µg T₃ kadardır. Tiroid bezinin ana ürünü T₄'tür (yaklaşık %90). T₃, T₄ e kıyasla 10 kat daha az üretilir ancak çoğu T₃ (% 80'den fazla), dokulardaki (çevresel dokular, karaciğer, böbrekler ve kaslar) deiyodinazlar tarafından katalize edilen reaksiyonlarla T₄'den türetilir. Potens bakımından T₃, T₄'ten 3-4 kat daha güçlü olup T₄ bu etkiyi T₃ e dönüşerek göstermektedir. Ön hormon olan T₄'ün, T₃'e aktive edilmesinde en büyük pay, tiroid dışı deiyodinasyon yoludur. Sonuç olarak bu döngüyü sağlayan üç

farklı deiyodinaz ailesi tanımlanır ve tip I, II ve III izoformları olarak adlandırılır (7, 8).

- ✓ Tip I deiyodinaz izoformu; karaciğer ve böbreklerdeki en önemli enzimdir.
- ✓ Tip II deiyodinaz izoformu; enzim kalpte, iskelet kasında, merkezi sinir sisteminde, yağda ve tiroid de bulunur.
- ✓ Tip III deiyodinaz izoformu; fetal dokuda ve plasentada bulunur.

2.1.4. Tiroid Hormonlarının Kanda Taşınması

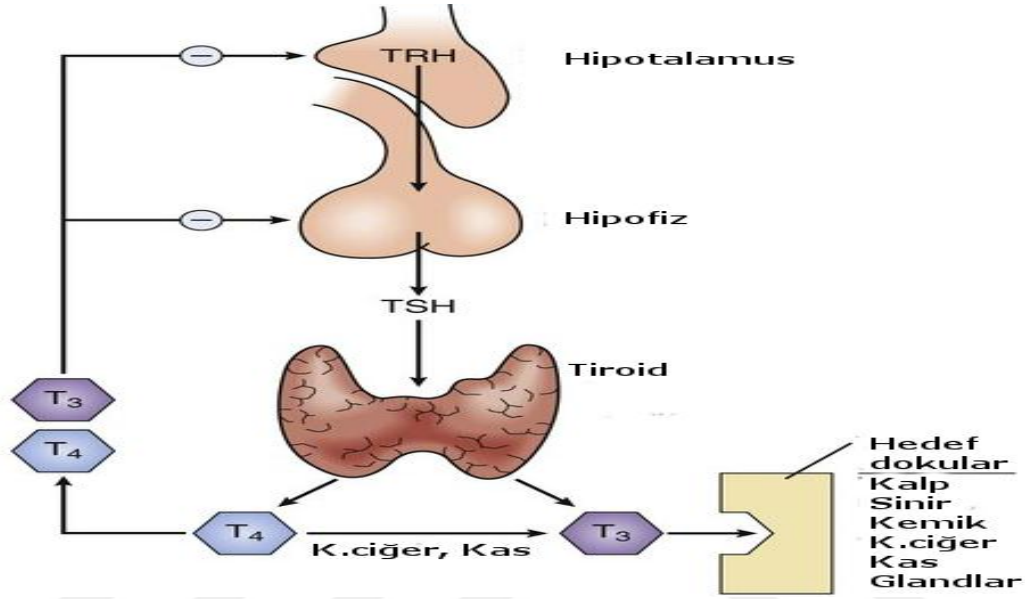
Hormonlar sentez alanlarından hedef organlarına taşınmalıdır. Steroidler ve tiroid hormonları gibi yağda çözünebilen hormonlar için nakil, tiroksin bağlayıcı globülin (TBG) ve prealbumin (PA) gibi spesifik serum proteinlerine bağlanarak gerçekleştirilir. TH'ların % 99'u karaciğer tarafından üretilen bir plazma proteini olan TBG ile kovalent olarak bağlı haldedir. Bağlı TH'lar; herhangi bir endokrin etkinliğe sahip değildir, hücre plazma zarından geçemez, yıkımı yavaş ve dolayısıyla yarı ömürleri uzundur, taşıyıcı protein konsantrasyonu ile kararlı duruma gelerek, serbest hormon düzeyinin sabit bir aralıkta seyretmesini sağlarlar. TH'ların serbest formları; T4 için toplam serum T4 konsantrasyonunun % 0.02-0.04'ü, T3 için ise yaklaşık % 0,3'ü kadardır (9).

2.1.5. Tiroid Hormon Salgısının Düzenlenmesi

TH'ler, ön hipofiz bezinden salgılanan TSH uyarısına yanıt olarak tiroid bezi tarafından üretilir. TSH salgısı ise, *hipofizyotropik peptid tirotropin* salıcı hormon (TRH) tarafından düzenlenir. TSH, hipotalamusun paraventriküler çekirdeğinin *parvoselüler* nöronlarında sentezlenir ve porto kapiller damar ağı yoluyla ön hipofize taşınarak taşınır. TRH'nın ön hipofizde G protein kaynaklı reseptöre bağlanması, hücre içi Ca²⁺ konsantrasyonunda artış yaparak egzositozu uyarır ve TSH sistemik dolaşıma salınır.

TSH, ön hipofiz bezi bazofilik hücrelerinden (*tirotoflar*) sentez ve salınımı gerçekleştirilen, birbirine kovalent olarak bağlı olmayan alfa ve beta alt birimlerinden oluşan glikoprotein yapıda bir hormondur. TSH; diğer glikoprotein yapılu hormonlarla ortak olan α -alt birimi(*subunit*) ve biyolojik özgüllük kazanmasına neden olan benzersiz bir β -alt biriminden oluşan heterodimerik bir yapı sergiler. TSH, β -alt birimi sayesinde kendi özgüllüğünü kazandırır ve TSH reseptörü

(TSH -R) ile etkileşime girer (10, 11).TRH ve/veya TSH hormonlarının salınımı; serbest TH konsantrasyonlarına bağımlı negatif bir *feedback* döngüsüyle regüle edilir (12) (**Şekil 1**). TSH salımı üzerinde artırıcı yada azaltıcı etkileri olabilen faktörler yada durumlar (**Tablo 1,2**)’de özetlenmiştir (13)



Şekil 1. Hipotalamik-pitüiter-tiroid eksenini.

Tiroid hormon sentezi, hipotalamustan TRH salınmasıyla başlar. TRH artışı hipofizden TSH salgısını artırır. TSH, tiroid bezinde, iyodür alımını ve tiroid hormonları (T3-4) sentezini artırır. T4, karaciğer ve kasda T3'e dönüştürülür. T3, hedef dokulardaki tiroid reseptörlerini aktive eder. Hem T4 hem de T3, TRH ve TSH sekresyonunu inhibe eder. **TRH:** Tirotropin Salıcı Hormon **TSH:** Tiroid Uyarıcı Hormon **T3:** Triiodotironin **T4:** Tetraiyodotironin

Tablo 1. TSH Salınımı Üzerinde Etkili Olabilen Faktörler

Arttıranlar:	Azaltanlar:
<ul style="list-style-type: none">• Tiroid hormonu ve analogları• Dopamin• Gastrin• Opiyatlar (rat)• Glikokortikoidler (in vivo)• Serotonin• Kolesistokinin (CCK)• Gastrin salgılatıcı peptit (GRP)• Vazopressin (AVP)• Nöropeptit Y (NPY)• Interlökin-1β ve 6• Tümör nekroz faktör α	<ul style="list-style-type: none">• Tirotropin salgılatıcı hormon• Prostaglandinler• α – adrenarjik agonistler• Glukagon benzeri peptit• Galanin• Leptin• Glukokortikoidler (in vitro)

Sarne D. Chemicals and Drugs on Thyroid Function. MDText.com, Inc.; 2000.derlenmiştir.

Tablo 2. TSH Düzeyinin Etkilenebileceği Durumlar

<ul style="list-style-type: none">• Primer hipertiroidizm• TSH rezistansı durumu• İyodin eksikliği• Santral hipotiroidizm	<ul style="list-style-type: none">• Tiroid hormon direnci• Tirotrop tümörler• Psikiyatrik hastalıklar
--	---

Sarne D. Chemicals and Drugs on Thyroid Function. MDText.com, Inc.; 2000.derlenmiştir

2.2. HİPOTİROİDİ

Hipotiroidi (HT), tiroid hormon eksikliğinden kaynaklanan yaygın bir endokrin bozukluktur. Primer, sekonder ve tersiyer olmak üzere üç tipi vardır. Primer HT; ana neden tiroid bezinin yetersiz miktarda TH üretmesi olup, sekonder ve tersiyer nedenler ise sırasıyla hipofiz kaynaklı TSH ve hipotalamus kaynaklı TRH sekresyonunun eksikliğidir. Hastaların klinik sunumu, çoğunlukla asemptomatik olmakla birlikte nadiren çoklu sistem ve organ yetmezliğine kadar değişebilmektedir.

2.2.1. Hipotiroidi Nedenleri

Dünya genelinde, iyot eksikliği HT'nin başlıca nedeni olmaya hala devam etmektedir. İyot eksikliği olmayanlarda ise, otoimmün tiroid hastalığı (*Hashimoto tiroiditi*) en sık neden olarak görülmektedir. *Hashimoto tiroiditi*, otoimmün tiroid hastalıkları spektrumunun bir parçasıdır. Almanya'nın Berlin kentinde çalışan Japon cerrah *Hakaru Hashimoto* tarafından tanımlanan, histolojik bir tanıdır. Bu hastalıkta normal tiroit dokusunun lenfositik ve fibröz doku ile sürekli değişimi vardır. Bu nedenle kronik lenfositik tiroidit terimi kullanılabilir. Yetersiz tiroid dokusu kalıncaya kadar gland, normal hormon üretimini sürdürebilmektedir. HT'nin nedenleri **Tablo 3**'de özetlenmiştir.(14)

Tablo 3. Hipotiroidi nedenleri

-
- ✓ Destriktif nedenler; postoperatif nedenler, boyun bölgesine alınan radyasyon
 - ✓ İnfiltratif hastalıklar; sarkoidoz, amiloidoz, lenfoma, metastatik karsinom
 - ✓ Otoimmün nedenler; hashimoto hastalığı, graves hastalığı sonrası
 - ✓ Tiroiditler: subakut tiroidit, sessiz tiroidit, postpartum tiroidit
 - ✓ İlaça bağlı nedenler: ioditler, lityum, tiyomamid
 - ✓ Herediter yada konjenital nedenler:tiroid hormon biyosentezindeki enzim defektleri, agenezis, hormon direnci, endemik kretinizm
 - ✓ Hipotalamo-pitüiter hastalıklar: tiroid stimüle edici hormon eksikliği, tirotropin salıcı hormon eksikliği
-

2.2.2. Hipotiroidinin Klinik Belirtileri

TH eksikliğinin klinik spektrumu; anormal fizik muayene bulgusu olmayan asemptomatik kişiden, fizik muayenede kolaylıkla tanı konabilen klasik miksödematöz hastaya kadar değişmektedir. Fiziksel bulgular, genç hastalarda daha çarpıcıdır. TH eksikliği genellikle oksijen tüketiminin azalmasına ve organlara özgü kusurlara neden olur. TH eksikliğinin ortak ve önde gelen semptomları ise uyuşukluk ve fiziksel yeteneğin azalmasıdır. HT'deki klinik bulgular **Tablo 4**'de özetlenmiştir (15).

Tablo 4. Hipotiroidinin Semptom ve Bulguları.

-
- ✓ Kardiyovasküler sistem: ventriküler kontraksiyonda bozulma, bradikardi, artmış periferik vasküler direnç, perikardiyal efüzyon, EKG’de düşük
 - ✓ Voltaj, diyastolik hipertansiyon, ödem.
 - ✓ Sinir sistemi: unutkanlık, mental yavaşlama, parestezi, karpal tünel sendromu.
 - ✓ Gastrointestinal sistem: kabızlık, iştah azalması, asit.
 - ✓ Solunum sistemi: hipoksi ve hiperkapniye ventilasyon cevabında azalma,
 - ✓ Plevral efüzyon.
 - ✓ Kas- iskelet sistemi: artralji, eklemlerde efüzyon, kas krampı.
 - ✓ Cilt: kuru ve soğuk deri, kaba yüz ve ödem, saç, vücut kılları ve kaşlarda dökülme.
 - ✓ Üreme sistemi: menoraji, amenore.
 - ✓ Renal: dilüsyonel hiponatremi, renal kan akımında azalma.
 - ✓ Diğer: halsizlik, yorgunluk, hipotermi, soğuk intoleransı, serum kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artış, ses kalınlaşması.
-

2.3. PRİMER HİPOTİROİDİ

Tiroid bezi yetersizliğinden kaynaklanan nedenlere bağlı gelişir, en sık görülen endokrin hastalıktır. Genel popülasyondaki hipotiroidizmin yaygınlığı % 3,8 ila % 4,6 arasında değişmektedir. *Whickham* anketinde, kadınlarda 1000’de 4,1, erkeklerde 1000’de 0,6 oranında hipotiroidizm insidansı görülmektedir (16). Batı ülkelerinde primer HT’nin en yaygın nedeni olarak otoimmün tiroidit gösterilmektedir. Bununla birlikte, dünyanın birçok yerinde, iyot eksikliği önemli bir neden olmaya devam etmektedir (17).

2.3.1. Primer Hipotiroidinin Gelişim Süreci

Ötiroid bireylerde primer HT’nin gelişimi, genellikle belirli bir zaman dilimi içerisinde olmaktadır. Bu süreçte görülebilecek laboratuvar bulguları ise sırasıyla;

- a. Subklinik form; Öncelikle tiroid bezinin T4 sekresyonunda hafif bir düşüş ve beraberinde serum T4 konsantrasyonlarının yükselmesine neden olmayan,

ılımlı yükselmiş TSH düzeyi saptanır. Burada T4 değerinin referans aralığında kalmasının nedeni ise serum T4'ün çok küçük düşüşleri için bile pitüiter kaynaklı tirotrofun mükemmel duyarlılığıdır.

- b. Hafif hipotiroidi; T4 sekresyonunda yaşanan düşüş referans aralığının hemen altında bir T4 değerine ve daha da yükselmiş TSH değerlerine neden olsada serum T3 konsantrasyonları referans aralığında kalmayı başarır.
- c. Aşikâr hipotiroidi; Serum T4 düzeyi, belirgin olarak yükselmiş serum TSH konsantrasyonlarına rağmen çok düşük değerlere ulaşır. Serum T3 konsantrasyonu ise genellikle subnormaldir..

Primer HT, yukarıda bahsedildiği gibi dereceli bir fenomen olup, subklinik hipotiroidi (SHT) ile başlayıp sonrasında aşikâr HT 'ye doğru ilerleyebilir (18) (Tablo 5).

Evre 1:	Subklinik HT	TSH (+)	sT4 (N)	sT3 N(+)
Evre 2:	Hafif HT	TSH (+)	sT4 (-)	sT3 (N)
Evre 3:	Aşikâr HT	TSH (+)	sT4 (-)	sT3 (-)

Tablo 5. Aşikâr hipotiroidiye geçiş evreleri.

(+): Normal limit üstü (N): Normal limit, (-): normal limit altı. HT : Hipotiroidi, TSH: Tiroid Uyarıcı Hormon, T3: Triiodotironin, T4: Tetraiyodotironin.

2.3.2. Primer Hipotiroidi Tanısı

Sistemik ciddi bir hastalık olmadıkça normal bir TSH konsantrasyonu, primer HT'yi dışlamada %99 negatif prediktif değere sahiptir. TSH ölçümlerinde başlıca immunometrik assay kullanılmaktadır. Primer HT varsa serbest T4 düşük, buna karşılık TSH yüksektir. Hipotiroidi tanısında T3 hormonu ölçümü yararlı değildir. Normal TSH aralığının, özellikle üst normal sınırı belirlemek için bir takım faktörler var olmakla beraber günümüzde bu sınır değeri için tartışmalar sürmektedir. TSH'nin popülasyon referans aralığı 0,4-4,5 mIU / L civarındadır ve aşikâr HT hastalarının çoğunda saptanan TSH değerleri 10 mIU / L'nin üzerindedir (12). TSH'nin referans aralığı; farklı etnik topluluklarda, gebelikte ve yaşla beraber değişebilmektedir. Serum TSH dağılımının özellikle yaş artışıyla beraber daha yüksek

konsantrasyonlara doğru kaydığı ve gebelikte, TSH için gebelik ayına spesifik referans aralıklarının kullanılması gereklidir (19-21).

TEMD (Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği) 2015 yılında yayınladığı kılavuzda TSH üst sınır değerleri için (21);

- ✓ Gebelik planlayanlarda TSH üst sınırı ilk trimester için 2,5 mIU/L, ikinci ve üçüncü trimester için 3,0 mIU/L olarak kabul edilmelidir.
- ✓ Sağlıklı genç popülasyonda TSH üst sınırı 4 mIU/L olarak belirlenmiştir.
- ✓ Yaşla TSH düzeyi azalabilmekle birlikte, toplum taramalarının sonuçlarına göre: 70–79 yaş arası TSH üst sınırının 6 mIU/L; 80 yaş üzeri TSH üst sınırının 7,5 mIU/L olarak kabul edilebileceği bildirilmektedir.

2.3.3. Primer Hipotiroidi Tedavisi

Primer hipotiroidi hastalarında TH değerlerinin düzeltilme hızı; hastanın yaşı, hastalığın süresi, şiddeti ve özellikle kardiyovasküler sistem (KVS)'e ait diğer bozuklukların varlığı veya yokluğu gibi bir dizi faktörle ilintilidir. 60 yaşın altındaki çoğu hasta için, 1,6 ila 1,8 µg levotiroksin (LT-4) / kg arasında değişen tam bir replasmana hemen başlanabilir. HT'nin nedeni olarak, total tiroidektomi öyküsü olan hastalar, rezidüel tiroid fonksiyonlarına sahip değildir. Bunun gibi bezin totale takın yokluğu gibi ağır hipotiroidi durumlarında ise tam bir replasman yapılmalıdır. Çoğu kadın hasta için, tam bir replasman dozu günde 100 ila 150 µg arasında ve erkek için bu doz günde 125 ila 200 µg arasındadır. LT-4 tedavisinde amaçlanan, hastanın tiroid durumunu normalleştirmektir (22). Hastalığın tedavi durumu, TSH ve sT4 ölçümleri ile izlenmelidir. Serum TSH düzeyi, primer HT hastalarında tiroid durumunun en hassas ve kolay ölçülebilir göstergesidir. LT-4 tedavisinde amaçlanan, normal aralıktaki TSH değeridir. LT-4 terapisi sonrası hastaya verilen tahmini dozun uygunluğunu belirlemek amacıyla yaklaşık 2 ay sonra TSH ve sT4'ün ölçülmesi gerekir. Ölçümde serum TSH hala yüksek olabilir, bu da mütevazı bir doz artışına işaret eder. Bu genellikle hastaya bağlı olarak 12,5 ila 25 µg'lik artışlarla yapılır. LT-4 replasman tedavisindeki TSH hedefleri ise; risk taşımayan gençlerde; 0,5–2,5 mIU/L, gebelerde; İlk üç ayda 0,1–2,5 mIU/L, ikinci üç ay için 0,2–3 mIU/L ve üçüncü üç ay için 0,3–3 mIU/L, kardiyovasküler riski yüksek olanlarda, 65 yaş

üzerinde, ileri osteoporozu olanlarda, atriyal fibrilasyon varlığında ise hedef TSH düzeyi 1–4 mIU/L aralığında olmalıdır (23-25).

2.3.4. Santral (Hipotalamik/Pitüiter) Hipotiroidizm

Santral hipotiroidi; normal yapıdaki tiroid bezinin TSH nedenli yetersiz uyarılmasıdır. Her zaman pitüiter ve hipofiz ayrımı yapılamadığından dolayı bunun yerine santral terimi tercih edilir. Her iki cinsiyette de eşit derecede etkilenmekte olup nadir rastlanılan bir durumdur. Yetişkinlerde nedenleri arasında; tümörler, hipofiz ameliyatları veya radyoterapi sayılabilir. Tedavi prensipleri arasında, tiroid hormonunun yerine konması ve pitüiter hormon eksikliği varsa tedavisi, glukokortikoid eksikliği olan bireyde LT-4 uygulaması adrenal krizi hızlandırabileceğinden glukokortikoid replasmanı yer alır. Tedavisindeki LT-4 replasman hedefleri ise, primer hipotiroidi ile benzerdir. İzlemede, TSH düzeyi ölçümünün yararı olmayıp, serum sT4 düzeyi ile takip edilmelidir (26, 27).

2.3.5. Subklinik Hipotiroidi

SKH, normal bir serum sT4 konsantrasyonunun varlığında artmış bir serum TSH düzeyi olarak tanımlanmaktadır. Genel popülasyonda SHT prevalansı % 4 ila % 8 arasında olup oldukça yüksektir. Cinsiyete göre prevalans yüksekliği ise, kadın cinsiyet lehinedir (28).

SHT çoğunlukla bir laboratuvar tanısıdır. Tiroid fonksiyon bozukluğuna ait klinik belirti ve bulgular olmayabilir ya da çok az görülür. Subklinik olguları değerlendirirken; öncesinde hipotiroidi tanısı alıp LT-4 kullanmasına rağmen TSH düzeyi normal aralıkta olmayanlar, ötiroid hasta sendromu olanlar, santral hipotiroidisi olanlar, postviral subakut tiroiditi veya postpartum tiroidit dahil olmak üzere tiroiditlerin iyileşme safhasında olanlar dışlanmalıdır. Sonuç olarak serum TSH düzeyinde değişiklik yapan nedenlerin (**Tablo 1,2**) SHT tanısı için gözden geçirilmesi gereklidir (18, 29).

SHT'li hastaların artmış TSH düzeyleri, tekrar referans aralığına geri dönebileceği gibi, daha yüksek değerlerde seyredip aşikâr hipotiroidi evresine geçiş yapabilir. Normal aralığa kendiliğinden dönüp dönmeyeceğini yada aşikâr hipotiroidi gelişimi ile daha yüksek değerlere yükselebileceğini önceden tahmin etmek zordur.

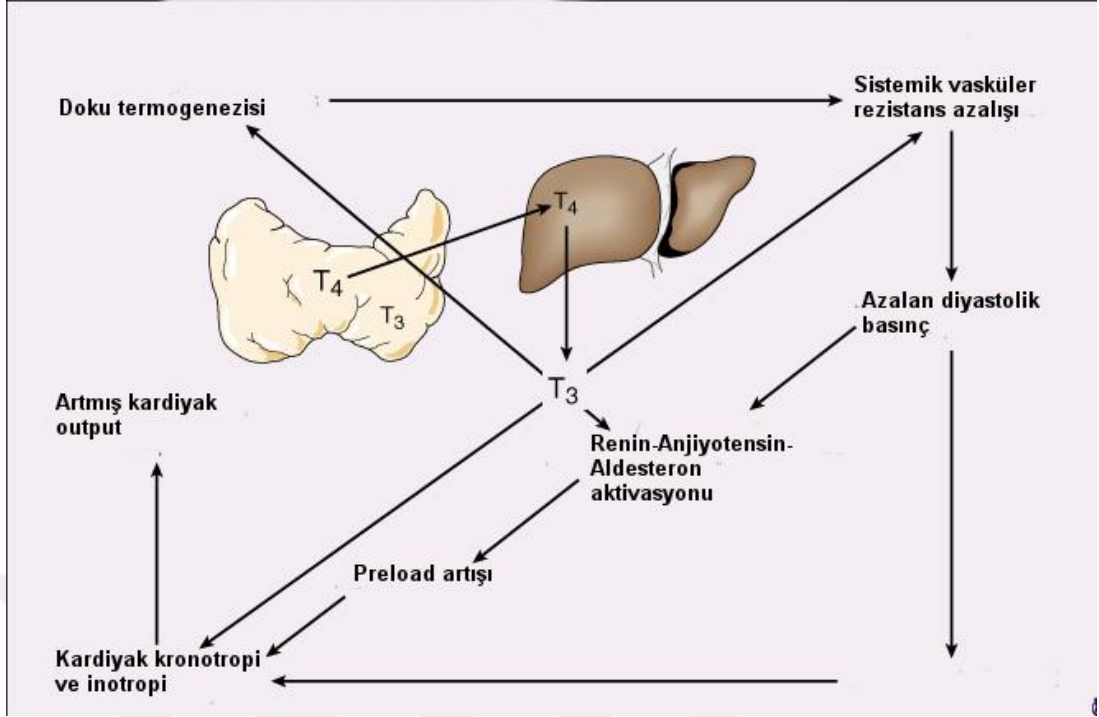
Genellikle ilk ölçülen yüksek TSH düzeyleri ve TPO antikorlarının varlığı aşikâr hipotiroidiye dönüşüm riskini kuvvetlendirebileceği kabul edilmektedir (18, 30).

SHT için seçilmesi gereken tedavi şekli LT-4 olup, T3-4 kombinasyon tedavisinin faydasına dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır. Önerilen LT-4 dozu ortalama 25-75 µg/gün aralığında olup genellikle bu doz TSH düzeyini baskılayıp istenilen aralığa getirmek için çoğu kez yeterli olmaktadır. SHT tanılı hastalarda LT-4 tedavisinin; TSH 10 mIU/L veya daha yüksek olanlara yada TPO antikorları yüksek olanlara verilmesi önerilmektedir. TSH düzeyi 4,5-10 mIU/L aralığında TPO antikorları negatif olsa bile; hipotiroidi semptomlarından herhangi birinin bulunması (**Tablo 4**) ve guatr, total veya LDL kolesterol yüksekliği, gebelik veya ovulasyon bozukluğu, durumları var ise LT-4 tedavisi verilerek izlenmesi önerilmektedir (31).

2.4. TİROİD HORMONLARI ve KARDİYOVASKÜLER SİSTEM

Kardiyovasküler sistem üzerinde önemli etkileri vardır. Hipertiroidi yada hipotiroidi olan hastalarda görülen semptom ve bulgular, tiroid hormonunun kalp ve vasküler sistem üzerindeki artmış veya azaltılmış etkisinden ve neden olduğu hemodinamik bozukluklardan kaynaklanır.

Tiroid hormonu periferik oksijen kullanımını ve substrat gereksinimini artırır. Kardiyak kontraktiletiyi doğrudan ve dolaylı olarak etkiler. Rezistans arteriyollerde dilatasyon yaparak sistemik vasküler rezistansı azaltır. Vasküler düz kaslardaki dilatasyon, vazoaaktif aminlere ve termogenezdeki artışa bağlıdır. Sistemik vasküler rezistanstaki azalma efektif arteriyel dolumun azalmasına yol açar. Kompansatuar olarak artan renin, renin-anjiyotensin-aldosteron (RAAS) sisteminde aktivasyona yol açar. Eritropoetin salınımını artırır. Sonuç olarak renal sodyum ve su tutulumu olur, plazma hacmi ve eritrosit kütlesi artar (**Şekil 2**). Tiroid hormonu kardiyovasküler etkilerini direkt ve dolaylı olarak gösterir. Direkt etkileri; miyositlerde reseptör ve nükleer düzeyde, dolaylı etkilerini ise hemodinami üzerinde, eritropoezi artırarak ve otonom sinir sisteminde ise sempatik tonusu değiştirerek yapar (**Tablo 6**), (32, 33).



Şekil 2. Tiroid hormonunun KVS üzerine etki etkileri.

(Klein I. Thyroid hormone and The cardiovascular system. *Am J Med* 1990;88:631.)’den alıntılanmıştır.

1. Artmış miyokard kontraktilesi;

- ✓ Kontraktıl proteinlerin ekspresyonunda artış. β -adrenerjik reseptör sayısında artış.
- ✓ SR’den artmış kalsiyum salınımı. Artmış Na-K ATPaz pompa aktivitesi.
- ✓ Sodyum iyonlarına karşı, membran geçirgenliğinde artış.

2. Sarkoplazmik retikulumun artmış kalsiyum geri alınımına bağlı, miyokardiyal relaksasyon artışı.

Artan önyük

- ✓ Eritropoietinin stimüle edilmesi, eritrosit kütesinin artması.
- ✓ Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktifleşmesi ve plazma hacminin artması

3. Azalmış ardyük

- ✓ Vasküler düz kasların gevşemesi. Artan nitrik oksit üretimi.

Periferik dokularda metabolik hızın artması ve sekonder lokal medyatörler kaynaklı vazodilatasyon.

Tablo 6. TH'ların KVS üzerindeki direkt ve dolaylı etkileri.

(Sangster JK Cardiovascular effects of Thyroid disease. *Compendium* (Yardley, PA). 2013;35(7):E5.) derlenmiştir.

2.4.1. Tiroid Hormonlarının Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etki Mekanizması

Doku üzerine metabolik ve termoregülatör etkilerinin yanında tiroid hormonları kalp ve vasküler sistemi etkileyerek kardiyak performansı da regüle eder. T3'ün çoğunlukla, periferel dokularda T4'ten 5'-monodeiyodinaz aktivasyonu ile üretildiği yukarıda belirtilmişti. Deiyodinazlar, kalp dokusunda aktif tiroid hormon formu olan T3'ün hazırda bulunmasını kontrol eder ve T3'ün kardiyak düzeylerini regüle eder. T3, hem kardiyak morfolojisini hem de kardiyak performansı muhafaza etmede önemlidir. Bu nedenle kalp, T3'ün lokal konsantrasyonlarının değişimine karşı hassastır. Tiroid hormon genomik ve nongenomik olarak iki mekanizmayla kardiyak performansı etkiler ve strok volüm ile kalp hızını etkileyerek kardiyak outputu artırır. Tiroid hormonun fizyolojik etkilerinin çoğu genomik nükleer etkilerdir. Bu etkiler, T3'ün c-erbA proto-onkogen aileleri tarafından kodlanan spesifik nükleer reseptörlerine (TR) bağlanması sonucu meydana gelir. İnsan kalbinde iki TR geni eksprese edilir (TR α ve TR β) ve bu genlerin herbiri reseptörlerin iki izoformunu (TR α 1, TR α 2, TR β 1 ve TR β 2) üretir. TR α , kalpte bol bulunan baskın reseptör izoformudur. TR α 1, T3'ü yüksek afiniteyle bağlar ve bu yüzden fizyolojik fonksiyonların regüle edilmesini sağlayan fonksiyonel bir reseptördür. Aksine TR α 2, DNA üzerindeki TRE'ye bağlanır ancak T3'ü bağlamadığından negatif bir düzenleyici olarak hareket eder ve TR α 1 transkripsiyonunu baskılayarak fonksiyon görür. Reseptörlerin T3 tarafından işgalini (kofaktörlerle kombineli olarak) hormon reseptör kompleksinin spesifik DNA dizilerine bağlanması veya dizilerden ayrılması izler ki sonuçta spesifik hedef genlerin transkripsiyon hızı modifiye edilir (32, 34, 35). (**Tablo 7**)

Sarkoplazmik retikulum kalsiyum ATPaz (SERCA2), α -miyozin ağır zincir (α MHC), β 1 adrenerejik reseptörler, Na/K ATPaz, voltaj kapılı potasyum kanalları (3 ve 4) ve guanin nükleotit regülatör proteinler T3 ile transkripsiyonel olarak düzenlenen önemli yapısal ve fonksiyonel kardiyak proteinlerdir. Ayrıca T3 vasküler düz kas hücrelerinde anjiyotensin reseptörlerinin ekspresyonunu da modüle eder. β MHC, fosfolamban Na/Ca exchanger, TR α 1 ve adenilil siklaz tip V ve VI kardiyak genleri ise T3 ile negatif olarak düzenlenir (35, 36).

Kardiyak miyosit ve periferel vasküler resistans üzerine tiroid hormon nongenomik etkileri nükleer reseptöre bağlanmayı gerektirmez ve sinyal yollarının

aktivasyonu ile ilgilidir. Etkileri hızlı bir şekilde başlar, transkripsiyon ve protein sentezinin önleyicileri tarafından etkilenmez. Bu etkiler; sodyum, potasyum ve kalsiyum için çeşitli iyon kanallarındaki değişiklikler, aktin polimerizasyonu, kalp ve vasküler düz kas hücrelerindeki hücre içi sinyal yolları üzerindeki etkileri olarak özetleyebiliriz. Sonuç olarak T3'in genomik ve genomik olmayan etkileri kardiyak ve kardiyovasküler hemodinamiği düzenleyen bir bütündür (35).

Tiroid hormonları anjiyogenik etkileşim içerisine girebilmektedirler. Özellikle miyokard enfarktüsü sonrası kalpte arteriyolar büyüme uyarabilirler. Anjiyogenik etkide genomik ve genomik olmayan mekanizmaların her ikisinde etkindir. (35).

Pozitif düzenleme:	Negatif düzenleme:
<ul style="list-style-type: none">• α-Miyozin ağır zinciri• SR-Ca^{2+} ATPaz• β_1-Adrenerjik reseptörler• GTP bağlayıcı protein• Na^+-K^+ ATPaz• Voltaj kapılı K^+-kanalı (Kv 1.5, Kv 4.2, Kv 4.3)	<ul style="list-style-type: none">• β-Miyozin ağır zinciri• Fosfolamban• Adenilat siklaz tip 5 ve 6• T_3 nükleer reseptör α-1• Na^+-Ca^{2+} değiştiriciler

Tablo 7. Genomik düzenlemelerle regüle edilen kardiyak proteinler.

SR: Sarkoplazmik-retikulum; GTP: guanin trifosfat; Na^+ : sodyum; K^+ : potasyum; Ca^{2+} : kalsiyum.

2.4.2. Hipotiroidizm ve Kardiyovasküler Sistem

HT'nin kardiyovasküler hastalıklar için klinik sunumu yani belirti ve bulguları sılıktır. HT durumunda TH'ların eksikliği gerek kardiyak fonksiyonların düzenlenmesinde rol oynayan enzimlerin aktivitesini ve gereksede kardiyomiyositlerdeki kontraktıl proteinlerin ekspresyonunu azaltarak miyokardiyal fonksiyonu düşürür. Böylece kalp hızı yavaşlar, miyokard kontraksiyonu ve relaksasyon azalmış olur.

TH eksikliğinin kalp üzerindeki en belirgin etkisi hem sistolik hem de erken diyastolik sürenin uzamasıdır. Hipotiroidi hastalarında kalp debisi (kardiyak output), atım hacmi (stroke volüm) ve plazma hacmi azalmış, venöz basınç ise

normaldir. Periferik direnç artışı nedeniyle azalan serebral, renal ve kutanöz dolaşım ile beraber kan dolaşımının yeniden dağılımı söz konusudur (37).

Hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet ve sigara; kardiyovasküler hastalıkların başlıca bilinen bağımsız risk faktörleridir. Ateroskleroz için artmış risk, tiroid hormonu eksikliği olan hastalarda otopsi ve epidemiyolojik çalışmalarla desteklenir. Bu durum kısmende olsa LDL de görülen belirgin artış ile açıklanabilir (38, 39). HT'nin KVS üzerindeki etkileri ile ilgili yapılan gözlemsel çalışmalar, koroner aterosklerozu hızlandırdığı fikrini desteklemektedir. Aşikâr HT'si olan hastalarda yapılan otopsi çalışmaları, bu hastaların koroner arterlerinde, yaşa uygun kontrollerle karşılaştırıldığında hızlandırılmış ateroskleroz olduğunu ortaya koymuştur. (40)

HT de artan, periferik damar direnci ve arteriyel sertlik, miyokard oksijen tüketimini artırmaktadır, hastanın kardiyak performans düzeyine göre miyokardiyal oksijen alımındaki orantısız artış; HT'nin bilinen iskemik kalp hastalığı olan hastalarda, oluşabilecek anjina ataklarını şiddetlendirebilir. Bu mekanizma, tiroid hormon replasmanı sonrası anjina ataklarındaki düzelmeyi açıklamaktadır (36).

HT hastalarında, sistemik hipertansiyon prevalansı, ötiroid olgulara göre yaklaşık üç kat daha fazladır. Yapılan çalışmalarda, HT kan basıncında izole diastolik yükselme yapabildiği gibi, sistolik ve diastolik kan basınçlarını beraberce yükselttiğine dair kanıtlarda vardır. (41-43) HT hastalarında sistemik hipertansiyon gelişimine neden olan faktörlerden ilki ve en çok kabul göreni, periferik damar direncinde oluşan artış olup ikinci neden ise arteriyel duvarın miksödeminde kaynaklanan, arteriyel sertliğin artmasıdır. HT ile ilişkili sistemik hipertansiyon, klasik tedaviler tarafından kötü kontrol edilirken, hastaların ötiroid hale getirilmesiyle iyileşir. Bu bulgu, mevcut sistemik hipertansiyonu olan, farmakolojik tedaviye direnç kazanmış olan tüm hastalarda tiroid fonksiyonunun rutin değerlendirilmesini teşvik eder (42, 44).

HT'de yüksek plazma norepinefrin düzeyleri görülmekle birlikte beta adrenerjik reseptör sayısındaki azalma ve katekolaminlerin duyarsızlaşması nedeniyle endojen katekolaminlere cevap verme oranı azalmıştır. Bu otonomik işlev bozukluğu, LT-4 tedavisi ile kısmen düzeltilebilmektedir (37, 45). Hipotiroidizm de kardiyovasküler ve hemodinamik değişimler Tablo 8.'de verilmiştir (37).

Tablo 8. Hipotiroidizm de kardiyovasküler ve hemodinamik değişimler.

✓ Dar nabız basıncı	✓ Azalmış strok volum
✓ Diyastolik arter basıncında artış	✓ Azalmış ön yük
✓ Atriyoventriküler bloklar	✓ Azalmış kan hacmi
✓ Periferik vazokonstriksiyon	✓ Egzersiz toleransında azalma
✓ Ventriküler aritmi	✓ Miyokard kontraktilesinde
✓ Perikardit	azalma
✓ Tamponat	✓ Bradikardi
✓ Negatif kronotropi ve inotropi	✓ Artmış koroner arter hastalığı ve
✓ QT aralığının uzaması	ölüm riski
✓ Asenkron sol ventriküler sistolü	✓ Kalp yetmezliği için artmış risk
✓ İzovolumetrik gevşeme süresinin	✓ Periferik vasküler direnç artışı
uzaması	✓ Sol ventrikül sistolik işlevinde
✓ Düzleşmiş veya ters T dalgaları	azalma
✓ Artmış sol ventrikül arka duvar	✓ Sağ dal bloğu
kalınlığı	✓ Arteriyel sertliğin artması

(Vargas U. Role of Thyroid Hormones in Different Aspects of Cardiovascular System. Endocrinol Metab Synd. 2015;4:166) derlenmiştir.

2.5. KARDİYOMYOSİTLERDEKİ ELEKTROKİMYASAL OLAYLAR VE KLİNİK SONUÇLARI

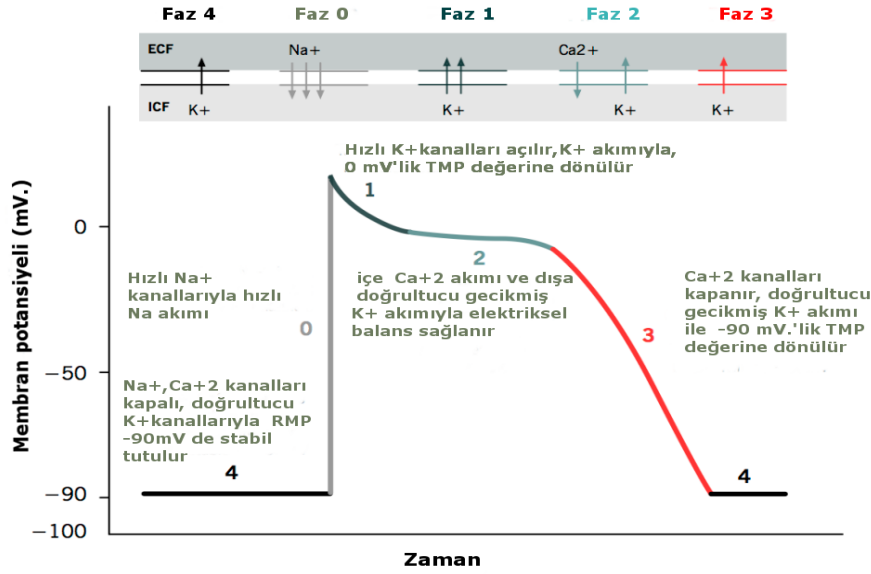
2.5.1. Ventrikül Aksiyon Potansiyeli

Miyosit membranı, çift katmanlı lipid yapıda olup dinlenme potansiyeli açısından iç katman dışa göre daha negatiftir. İstirahat membran potansiyeli (RMP) olarak da adlandırılan bu durum uyarılmamış bir miyosit için yaklaşık -90 mVolt'dur. Membranda mevcut olan iyon kanalları barındırdıkları özellikler nedeniyle kalbe kazandırdıkları otomatisitenin yanı sıra, aksiyon potansiyelinin (AP) biçimini belirlemiş olurlar. AP'ler sadece kasılma için tetikleyici görev yapmakla kalmayıp kasılmanın senkronizasyonunda da görev alırlar. Hücre spontan olarak yada bir dış tetikleyiciyle uyarıldıktan sonra membranın iç ve dış yüzeyleri arasında

oluşan iyon akımları (Na, K, Ca) sonucu oluşan gradyant, elektriksel aksiyon potansiyelini oluşturur. AP tek bir kardiyak hücrenin elektriksel kayıdır (46).

Ventrikül myositinde, depolarizasyon ve repolarizasyonu kapsayan AP, aşağıda açıklandığı gibi 5 fazdan oluşur. (47, 48) Aksiyon potansiyelinin evreleri ve onlara karşılık gelen iyonik akımlar **Şekil 3**'deki gibi özetlenebilir (48).

- 1. Faz 0:** Uyarı ile beraber hücre içine doğru katyon akışı olur ve RMP değeri -90 mVolt'dan, -80 ve -70 mVolt'a yükselerek daha pozitif hale gelmiş olur. Bu değer eşik değeri "*Threshold*" olarak kabul edilir Eşik değere ulaşan miyosit membranında voltaj kapalı Na⁺ kanalı aktive olur ve hücre içine doğru hızlı Na⁺ akımları başlar. Miyosit membranı -70 mVolt'dan sıfıra ve sonunda +20 m Volt düzeylerine kadar çıkabilir. Bu evre faz 0 (hızlı depolarizasyon) olarak tanımlanır.
- 2. Faz 1:** Na⁺ kanalları, zamana ve voltaja bağlı olarak kapanır ve geçici dışı doğru K⁺ kanalları aktive olur. Böylece hücre dışına K⁺ çıkışıyla pozitif yük kaybeden hücrenin membran potansiyeli yaklaşık olarak sıfıra düşer. Bu evre faz 1 (hızlı repolarizasyon) olarak tanımlanır.
- 3. Faz 2:** Voltaj bağımlı L-tipi Ca⁺² kanalları aktive olur, K⁺ çıkışı sürerken biryandan da hücre içine Ca⁺ girişi başlar böylece faz 2 (plato everesi)'ye karşılık gelen izoelektrik balans sağlanmış olur.
- 4. Faz 3:** L tipi Ca⁺² kanallarının iletkenliğinin azalmasıyla beraber depolarize edici yavaş akım azalır. Repolarizasyonda oluşan artışla, doğrultucu gecikmiş K⁺ kanallarının iletkenliği aktive olur ve tekrar -90 mVolt olan RMP değerine geri döner ve bu değişiklikler faz 3 olarak tanımlanır.
- 5. Faz 4:** Ventrikül hücrelerinde 4. Faz, dinlenme potansiyelinin sağlanmasıdır. Dinlenme potansiyeli büyük oranda K⁺ kanalları tarafından belirlenmektedir.



Şekil 3. Ventrikül aksiyon potansiyelinin evreleri ve iyonik akımlar

Şekil 3.'te, ventriküler kas hücresinin aksiyon potansiyeli göstermektedir. Evre 4, yaklaşık -90 mV olan istirahat potansiyeline karşılık gelir. Hücrenin depolarize edilmesi durumunda potansiyel aniden -90 mV ile +20 mV arasında değişir ve hızlı bir yukarı vuruş veya faz 0 ile temsil edilir. Evre 1, 0 mV'lik TMP değerine inişi temsil eder. Faz 2, potansiyelin sabit bir süre boyunca 0 mV'de tutulduğu plato fazına karşılık gelir. Faz 3, -90 mV'lik dinlenme potansiyeline inişi temsil eder. (**mV**: miliVolt, **TMP**: Trans Membran Potansiyeli, **ICF**: Hücre İçi Sıvı, **ECF**: Hücre Dışı Sıvı, **Ca+2**: iyonize kalsiyum, **K+**: iyonize potasyum, **Na+**: iyonize sodyum).

2.5.2. Ventriküler Repolarizasyonun Hücresel Temeli

Ventriküler miyokard, farklı elektrofizyolojik özelliklere sahip 3 katmandan oluşmaktadır. Bu katmanlar;

1. Endokardiyal katman
2. M hücreleri
3. Epikardiyal katman olarak tanımlanır.

Bu katmanların başta M hücreleri olmak üzere hepsi yapıları gereği elektriksel olarak heterojen bir yapı sergilemektedirler. Her üç ventrikül kaynaklı

miyokardiyal hücre tipinin repolarizasyon süreci içindeki zamansal farklılıklar, elektrokardiyografi de T dalgası yazıtına belirgin katkıda bulunur.

T dalgası, transmembran aksiyon potansiyelinin 3. fazına karşılık gelir ve hızlı repolarizasyonu temsil eder (**Şekil 3.**). Miyokardın farklı katmanları, farklı repolarizasyon özelliklerine sahiptir. Miyokardın repolarizasyonu normalde epikardiyum dan endokardiyuma doğrudur, çünkü epikardiyal hücrelerin AP süresi miyokarddaki diğer hücrelere göre daha kısadır. Böylece, T dalgasının başlangıcı epikardın repolarizasyonunun başlangıcını temsil eder ve T dalgasının tepesi ise epikardın tam repolarizasyonuna karşılık gelir. Endokardın repolarizasyonu epikardın repolarizasyonundan daha uzun sürer. Bu nedenle, endokardın repolarizasyonu T dalgasının tepe inişinin hemen sonrasında tamamlanır. Endokardiyal ve epikardiyal hücrelere ilaveten, orta miyokardın % 30 ile % 40'ını oluşturan M hücre grubu vardır. M hücreleri, epikardiyal ve endokardiyal hücrelerde görülenden daha uzun süreli repolarizasyona neden olan farklı elektrofizyolojik özelliklere sahiptir. M hücre repolarizasyonu T dalgasının sonuna (T-end) karşılık gelir. Böylece, Tp-Te aralık süreleri repolarizasyonun transmural dispersiyon endeksi olarak tanımlanabilir ve bu bağlamda yaşamı tehdit eden aritmilerin gelişim riski için öngörü belirteci olarak kullanılabilir (49, 50).

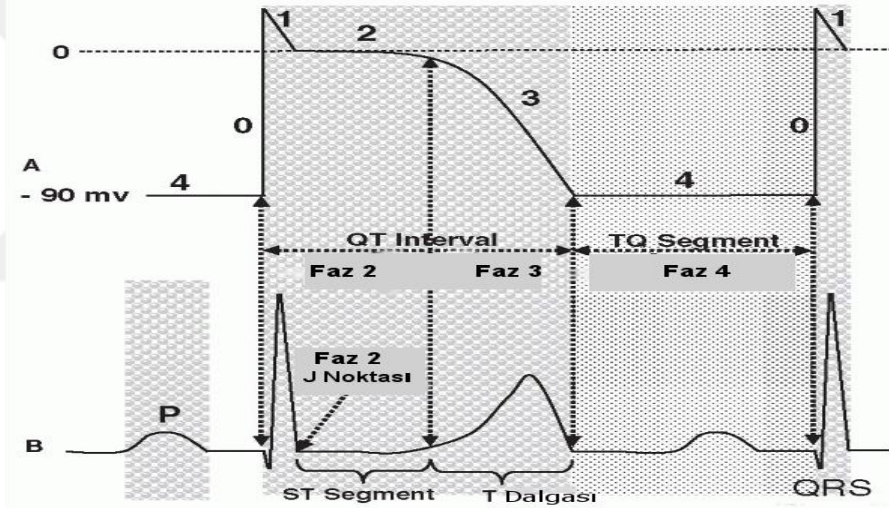
2.5.3. Elektrokardiyogramda Ventriküler Repolarizasyon Bileşenleri

Klinik uygulamalarda Elektrokardiyogram (EKG) yaygın olarak kullanılmaktadır. Kullanım nedenlerini; kardiyak aritmiler, iletim bozuklukları, miyokard iskemisi, elektrolit veya metabolik bozukluklar, miyokard yapısal değişiklikleri ve ilaç etkilerinin tespiti olarak sayabiliriz. EKG aracılığıyla yazdırılan dalga formları; atriyal ve ventriküler miyositlerdeki transmembran AP'lerinin özelliklerine, miyositlerin uyarılmasına, dağılımına ve iletim özelliklerine bağlı olarak değişebilmektedir. Bunların arasında transmembran AP, merkezi bir rol oynamaktadır. Bu nedenle, normal bir kardiyak döngüde yazdırılan EKG, global transmembran AP'lerin toplamı olup depolarizasyon ve repolarizasyon olmak üzere iki temel unsuru içerir.

Ventriküler depolarizasyon (aktivasyon) QRS kompleksi ile gösterilirken, ventriküler repolarizasyon QRS kompleksinin başlangıcından T veya U dalgasının

sonuna kadar olan aralıkla tanımlanır. EKG'de ventriküler repolarizasyon bileşenleri J dalgası, ST segmenti, T ve U dalgalarını içerir. J noktası; QRS kompleksinin sonuna ve ST segmentinin başlangıcına işaret eder ve aksiyon potansiyelinin 1. evresine karşılık gelir. ST segmenti; J noktası ile T dalgasının başlangıcı arasındaki izoelektrik kısımdır ve aksiyon potansiyelinin 2. evresine (plato) karşılık gelir. T dalgası; ventrikülerin hızlı repolarizasyonunu temsil eder ve aksiyon potansiyelinin 3. evresine karşılık gelir. U dalgası; EKG'deki son pozitif sapma olup muhtemelen His-Purkinje sisteminin repolarize edilmesinden kaynaklanır.

Aksiyon potansiyelinde evre 0, QRS kompleksine eşdeğerdir. Evre 1'i, J noktası, evre 2'yi ST segmenti, evre 3'ü T dalgası ve evre 4'ü ise TQ segmenti karşılamaktadır. Miyokardın repolarizasyonu ve depolarizasyonu QT aralığına tekabül eden sistol sırasında meydana gelir (**Şekil 4**), (50).



F.Baltazar R. Basic and Bedside Electrocardiography. 1. Ed . 12 p.

Şekil 4. Yüzeysel elektrokardiyogram'da (**Şekil 4A**) ventriküler repolarizasyon bileşenlerinin transmembran aksiyon potansiyeli (**Şekil 4B**) ile ilişkisi.

2.5.4. Ventriküler Aritmi Ve Ani Kardiyak Ölüm

Aritmiler; bradikardi, taşikardi ya da atriyum ve ventriküler arasındaki koordinasyonun bozulması yolu ile mekanik kardiyak işlev bozukluğuna yol açabilirler. Aritmik aktivitenin sonuçlarından biri olan ani kardiyak ölüm (AKÖ); dünyada her yıl yaklaşık 800000 ölüme nede olmaktadır. Genellikle malign ventriküler aritmiler (MVA) tarafından üretilen ve ani kalp ölümüne neden olan bu malign kardiyak aritmiler; görünüşte sağlıklı olan bireylerde görülebileceği gibi diğer

tıbbi koşullarla da ilişkili olabilirler. Bu tıbbi durumlardan biri olan hipotiroidi, şayet teşhis edilemez veya uygun şekilde tedavisi yapılamazsa, mevcut hipotiroidi durumu kardiyovasküler sistemin otonomik düzenlenmesindeki ve/veya VR' deki değişikliklerle ilişkilendirilir. KVS' de bu değişiklikler VR' nin homojen olmaması ve kardiyovasküler otonomik disfonksiyon ile karakterize olup, habis ventriküler aritmilerin ortaya çıkması ve devamında ise ani kardiyak ölümle bağlantılıdır (51). Yıllar geçtikçe önceki çalışmalar, ölümcül aritmilere yatkınlığa VR değişikliklerinin rolü üzerinde durmuştur ve bu nedenle VR'nin analizi, özellikle aritmik olayların risk katmanlaşması için potansiyel bir araç olarak giderek daha çok ilgi kazanmıştır (52).

2.5.5. Aritmik Risk Belirteçleri

VR ölçümleri, malign aritmilerin ortaya çıkmasına yatkın kalp elektrikli aktivitesindeki anormallikleri yansıtabilme yeteneklerinden ötürü aritmik riski saptamak için önerilmiştir (52). MVA gelişen birçok kişi, bu durumun nedeni olabilecek daha önceki bir hastalığa sahiptir ve EKG analizi ile bu hastalarda ventriküler kardiyak aritmilerin gelişimini tahmin etmek mümkündür. Son yirmi yılda, bazı klinik durumlarda malign kalp aritmilerini tahmin etmek için ventriküler repolarizasyon (VR) belirteçlerinin kullanımının yararlı olduğu bulunmuştur. Klinik uygulamada en çok kullanılan VR belirteçlerini; QT aralığı ve kalp hızına göre düzeltilmiş hali(QTc), QT dispersiyonu (QTd), Tpeak-Tend (Tp-Te) aralığı, Tp-Te / QT oranı olarak sayabiliriz.

Bu belirteçler çoklu klinik koşullarda, kardiyak aritmi gelişme riski yüksek olan hastaları göstermede yüksek bir yararlılık sergilemişlerdir. Kullanımları pratik olup maliyetleri düşüktür. Hastalarda oluşabilecek MVA'ların gelişme riskini değerlendirmek için, ani kardiyak ölümünün elektrokardiyografi indeksi olarak kullanılabilirler. Çeşitli tıbbi koşullara sahip hastaların yönetiminde daha iyi tıbbi kararlar vermemize yardımcı olurlar(53, 54).

2.5.5.1. Aritmik Risk Belirteci Olarak QTc Süresi

12 derivasyonlu EKG'de QT aralığının ölçümü, geçen yüzyılın başından itibaren kullanılmaya başlandı (55). İlk olarak AKÖ'nün sık görülen nedenlerinden olan aritmojenik sendromlu hastaların belirlenmesinde kullanılmışlardır. Ölçümleri, ventrikülerin depolarizasyon ve repolarizasyonu için geçen süreyi yansıtır ve

genellikle erişkinlerde 0.35 ile 0.44 saniye arasında değişir. QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının sonuna kadar ölçülür. En iyi DII veya V5 leadlerinde okunabilmektedir. QT aralığı kalp atış hızı ile değişebilmekte olup kalp hızının artması QT aralığının uzamasına, kalp hızının azalması ise QT aralığının kısalmasına neden olmaktadır. QT aralığının kalp hızına bağlı olarak değişimi, QT aralığı hesaplanırken kalp hızına göre düzeltme yapılması ihtiyacı doğurmuştur. Kalp hızına göre düzeltilmiş QT süresinin hesaplanması için 20'ye varan sayıda değişik formüller türetilmiştir. Yaygın kullanılan formüller aşağıda verilmiş olup içlerinde en sık kullanılan, QT mesafesinin RR mesafesinin kareköküne bölünmesi ile elde edilen *Bazzet* yöntemidir.

1. Bazzet yöntemi [$QTc = QT/(R-R)^{1/2}$]
2. Fridericia yöntemi [$QTc = QT/(R-R)^{1/3}$]
3. Hodges yöntemi [$QTc = QT + 1.75(Hız - 60)$]

QT aralığı süresi hastanın fizyolojik ve metabolik durumuna göre etkilenebilmektedir. QT aralığının kişisel değişkenliğinin tam boyutu bilinmemektedir. Hastalar, QT'yi etkileyen mevcut değişkenler nedeniyle, müteakip EKG muayenelerinde bile farklı QT aralıklarına sahip olabilmektedir. QT aralığı süresinde değişiklik yapan durumlar; sol ventrikül hipertrofisi QT aralığını uzatabilir, yetişkinlerde enfarktüs veya iskemi varlığı, QT aralığını bağımsız olarak uzatabilir. Hipokalemi, hipomagnezemi ve hipokalsemi gibi elektrolit anormallikleri QT aralığını uzatabilirken, hiperkalsemi ise QT aralığını kısaltabilir. Diyabetik ketoasidozlu hastalarda uzamış QT aralıkları bulunur ve elektrolit anormallikleri bulunmasa bile ketozis seviyesiyle ilişkilidir. Anoreksiya nervoza olan hastalar normal vücut ağırlığı olan kontrollerden daha uzun QT aralıklarına sahiptir. Son olarak, normal deneklerin QTc'sinde (gece uykusu sırasında ve özellikle de REM uykusu sırasında daha uzun) diüurnal varyasyon gösterdiği gösterilmiştir. QT uzunluğu diüurnal bir ritme sahip olduğu gibi, cinsiyet ve yaşa göre de değişebilmektedir. Yetişkinler için QTc'nin anormal yani uzamış olarak nitelendirilen değerleri erkeklerde ≥ 450 ms, kadınlarda ≥ 460 ms'dir (56, 57).

2.5.5.2. Aritmik Risk Belirteci Olarak Tpeak-Tend Süresi

T dalgasının şekli, ventriküler repolarizasyonun bir yansıması olup bu süreç hakkında değerli bilgiler içermektedir. Bu nedenle, T dalgasının morfolojik özellikleri giderek artan bir ilgi odağı olmaktadır. T-dalga morfolojisinin bileşenleri, asimetri, düzlük ve çentik şeklinde olup QT aralığının aksine nabız hızından nispeten bağımsız olduğu gösterilmiştir. T dalgasının, şekil olarak çentikli veya çarpık hale gelmesi, genliği ekstremite derivasyonlarında 5 mm, prekordiyal derivasyonlarda ise 10 mm üzerine çıkması anormal olarak kabul edilir (50, 58). Tp-Te aralığı, ventriküler repolarizasyonun heterojenitesi göstermesi açısından nispeten yeni bir belirteçtir. Tp-Te'nin hücresel temeli tartışmalıdır. Yapılan deneylere dayanılarak, Tp-Te'nin repolarizasyonun transmural dağılımıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (59). Bu aralığın uzatılması, ventriküler aritmilerin oluşumu için potansiyel bir zayıflık dönemini temsil eder (60). Uzamış Tp-Te aralığı, konjenital ve edinilmiş uzun QT sendromlarında, hipertrofik kardiyomyopati ve ayrıca miyokard enfarktüsü için yüksek mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir (61).

Tp-Te, daha spesifik olduğu gösterilen prekordiyal derivasyonlarda ölçülmelidir. Bu nedenle Tp-Te aralığının ölçümü V5' de yapılır. İlgili derivasyonda ölçüm yapılamıyorsa, sırayla V4 ve V6 da Ölçüm yapılabilir (62). Tp-Te'nin normal değerleri ile ilgili toplum bazlı geniş çalışmalar bulunmamaktadır ve normal değerleri konusunda fikir birliği yoktur (63). Prasad Gupta ve ark.'nın 60 sağlıklı bireyi dahil ettiği ve V6 leadini kullandıkları çalışmada Tp-Te aralığı 40-110 msn (ort. 76.1 ±1.7 msn), olarak ölçüldü. (64) Topilski ve ark. edinsel bradiaritmili vaka kontrollü çalışmasında 117 msn'lik Tp-Te aralığının *TdP* riskinin en iyi göstergesi olduğu sonucuna vardılar (60). Vermiş olduğumuz çalışmalardaki gibi Tp-Te aralığı klinik duruma bağlı olarak farklı hastalık popülasyonlarında farklı değerler alabilmektedir.

2.5.5.3. Tp-Te'nin QT Süresine Kıyasla Avantajları

Castro ve ark. Brugada sendromlu 29 vakayı 11 ile 108 aylık izleme aldılar. Bu prospektif çalışmada artmış Tp-Te aralık süresi olan hastaların rekürren kardiyak olay insidansı belirgin şekilde daha yüksekti (65). Birçok durumda tek başına QT uzaması aritmojenik bir faktör değildir. Örneğin vücut yüzey alanı küçük bir kişide

TdP'e neden olan bir QT değeri, vücut yüzeyi geniş olan bir kişi için normal bir QT değeri olabilir. Ayrıca konjenital uzun QT sendromlu birçok hasta neredeyse normal QT aralığına sahiptir. Bu nedenle Tp-Te'deki orantısız bir uzama , QT'ye kıyasla aritmide daha fazla öneme sahiptir (49, 66). Tp-Te'nin QT 'e göre avantajları;

1. Tp-Te aralık değerlendirmesi konvansiyonel QT ölçümlerinin aksine QRS kompleksini içermez dolayısıyla ventriküler depolarizasyon tarafından çok daha az etkilenir (67).
2. Tp-Te aralık süresi otonomik tonusa çok daha az bağlıdır ve dolayısıyla otonomik tonusu değiştiren durumlardan daha az etkilenir (68).
3. 12 derivasyonlu yüzeyel EKG'de Tp-Te ölçümünün, QT parametrelerinden daha basit ve daha güvenilir oluşu olarak sıralanabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamız; Adıyaman Üniversitesi 400 Yataklı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye polikliniğine başvuran, hipotiroidi nedeniyle takip ve tedavi edilen toplam 200 hasta ve sağlıklı gönüllü arasında planlandı. Belirlenen hasta ve sağlıklı gönüllü seçimi kriterlerini sağlayamayan toplam 81 birey çalışma dışı bırakıldı. Böylece çalışmamız toplam 119 hasta ve sağlıklı birey üzerinden yürüdü. Hastalar kendi içerisinde hipotiroidi ve ötiroid olmak üzere iki gruba ayrıldı. HT grubu, hâlihazırda LT-4 tedavisi alan fakat buna rağmen muhtemel hasta uyumsuzluğu yada doz yetersizliği gibi nedenlerden kaynaklı ötiroid hale gelememiş toplam 42 kadın hastadan, ötiroid grup ise geçmişte hipotiroidi dönemleri olup LT-4 tedavisi ile tiroid fonksiyon test (TFT)'leri normal referans aralığında seyreden toplam 39 bayan hastadan, kontrol grubu ise yapılan tetkiklerde TFT'leri normal referans aralığında olan 38 sağlıklı kadın bireyden oluşturuldu. Erkek ve kadın cinsiyetler arasında ölçülen QTc ve Tp-Te aralık süreleri arasında cinsiyet nedenli farklılıklar olabileceğinden sadece 18 ile 45 yaş aralığındaki kadın cinsiyetli hastalar çalışmamıza dahil edildi. Böylece çalışmamız temel olarak; hipotiroid, ötiroid ve sağlıklı gönüllüler olarak üç grup üzerinden yürüdü.

Çalışmaya dahil edilen grupların boy ölçüleri ve vücut ağırlıkları kaydedildi. Vücut ağırlığı; üzerinde hafif giyeceklerle, ayakkabısız olarak 0,1 kg hassasiyetle ayarlanmış tartı ile ölçüldü. Boy ölçümleri ise ayakta dik olarak durmakla, 0,01m hassasiyetle ayakkabısız olarak yapıldı. Vücut kitle indeksi (VKİ); vücut ağırlığının metre olarak boyun karesine bölünmesiyle (kg/m^2) hesaplandı. Çalışmamıza VKİ değeri 35 kg/m^2 den küçük olan bireyler alındı.

TEMD (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği)'in güncel 2016 yılı "Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda belirtilen referans aralıkları ve tanısız yaklaşımlar göz önünde tutularak gruplar oluşturuldu. Katılımcıların kan parametre değerleri incelenirken, hastanemizin biyokimya laboratuvarının referans aralıkları dikkate alındı. Hipotiroidi grubu, TSH düzeyi yüksek sT4 düzeyleri ise düşük olan hastalardan, ötiroid grup; TSH ve sT4 değerleri referans aralığında

olanlardan, kontrol grubu ise; ötiroid gruba benzer şekilde TSH ve sT4 değerleri referans aralığında olan sağlıklı bireylerden oluşturuldu. Tüm gruplar; bilinen yada bildirilen herhangi bir kronik hastalığı olmayan, elektrolit (Na,K ,Ca), açlık kan şekeri, üre ve kreatinin ölçüm düzeyleri hastanemiz biyokimya laboratuvarı referans aralığı içerisinde olan, son 1 aydır ilaç kullanım öyküsü olmayan ve sigara,alkol, uyuşturucu madde kullanmayan, bireylerden seçildi.

3.2. BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN ÖLÇÜMÜ

Kan örnekleri, 8-12 saat açlıktan sonra sabah 08:00 - 10:30 saatleri arasında, kolun medyan kübital bölgesindeki yüzeysel bir vene intravenöz olarak girişten sonra, yaklaşık 5-8 ml olacak şekilde, *vacuteiner* ile alındı. Alınan kan örnekleri 3500 rpm'de 8 dakika süreyle santrifüj edildi. Biyokimya laboratuvarında; açlık kan glikozu için *Abbott- ARCITEC C16000* (Abbot, USA) ile fotometrik yöntem, iyonlar için *Abbott- ARCITEC C16000* (Abbot, USA) ile iyon selektif elektrot yöntemi, hemogram ölçümü için *Cell-Dyne Ruby* (Abbot, USA) ile empedans ve lazer tarayıcı ölçüm yöntemi, TSH ve sT3-4 seviyeleri *Abbott- ARCITEC C16000* (Abbot, USA) analizörü kullanarak kemilüminesans mikro partikül enzim immünolojik test yöntemi kullanılarak ölçüldü. Biyokimyasal ölçümler, *Abbott Architect c16000* oto analizöründe Abbott markalı kit kullanılarak yapıldı.

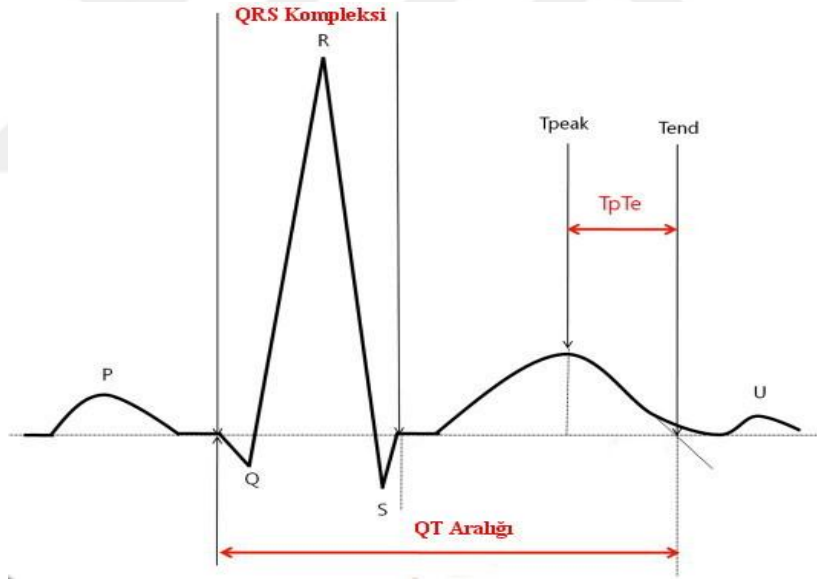
3.3. EKG PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamız sağlıklı bireyler dahil üç grupta, Tp-Te ve QT aralık ölçümleri için tüm katılımcıların 12 kanallı EKG kayıtları alındı. EKG kayıtları; PETAŞ Kardiyopet 500 ve Nihon-Kohden ECG-9132K cihazları kullanılarak; 25 mm/sn ve 10 mm/mV genlikte yapıldı. Tüm EKG kayıtları büyüteç yardımıyla manüel olarak okundu.

Tp-Te aralık süresini belirlemek için prekordiyal V5 probu kullanıldı. Tp-Te aralığı tanımlanırken T dalgasının şekli esas alındı. Çentiksiz bir T dalgası için Tpeak, T dalgasının en büyük genliğinin mutlak değeri olarak alındı. Eğer tepe noktası net olarak tanımlanmadıysa, ya da bir çentik varlığında *Antzelevitch*'in önerdiği gibi T dalgası tepesinin orta noktası ya da Çentik'in en alt kısmı alındı (69).

Tend ise, T dalgasının sonu olup teğet metoduyla belirlendi (**Şekil 5**) (70). Belirlenen iki mesafe arası Tpeak-Tend aralık süresi olarak milisaniye cinsinden ölçüldü (71). T dalgası morfolojik özellikleri tam olarak tespit edilemeyen EKG'ler analiz edilmeyerek çalışma dışı bırakıldı.

Q dalgasının başından T dalgasının izoelektrik hatta döndüğü son noktaya kadarki mesafe, QT aralığı olarak, milisaniye cinsinden ölçüldü (**Şekil 5**) (70). U dalgası olan EKG'lerde, T ve U dalgaları arasındaki en düşük nokta T dalgasının sonu olarak kabul edildi. T dalgasının bitişi tam olarak tespit edilemeyen derivasyonlar analiz edilmedi. QT analizi V5 probunda yapıldı. Kalp hızına göre Bazzet formülü yardımı ile $(QT/\sqrt{R-R})$ ile düzeltilmiş QT aralığı hesaplandı (56). Q dalgasının başı ile T dalgasının bitişi tam olarak tespit edilemeyen EKG'ler analiz edilmeyerek çalışma dışı bırakıldı.



Şekil 5. Tp-Te ve QTc aralık ölçümü

The pattern of Tpeak-Tend and QT interval, and J wave during therapeutic hypothermia. J Electrocardiol, 2014. 47(1): p. 84-92.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 21 kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov testi) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı analizlerde normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapmalar kullanılarak, normal dağılıma uymayan değişkenler için ise ortanca ve max-min değerler kullanılarak verildi. Normal dağılıma uyan ikiden fazla sayıdaki gruplar arasında; *One-Way ANOVA*, varyansların eşitliği söz konusu değil ise *Welch ANOVA* testi uygulandı. Varyansların homojenliği *Levene testi* ile değerlendirildi. İkişerli *post-hoc* karşılaştırmalar; *Tukey testi*, varyansların eşitliği söz konusu değil ise *Tamhane T2* kullanılarak yapıldı. Gruplar içerisinde normal dağılım göstermeyen parametreler, *Kruskal-Wallis testi* kullanılarak karşılaştırıldı. Normal dağılım ölçütüne uyan nümerik değişkenler *Pearson testi* ile en az biri normal dağılım ölçütüne uymayan nümerik değişkenlerin korelasyon kat sayıları ve istatistiksel anlamlılıklar ise Spearman testi ile hesaplandı.

Çok değişkenli analizde, önceki analizlerde belirlenen olası faktörler hesaba katılarak hipotiroidi durumunun bağımsız prediktörleri, *Lojistik regresyon analizi* kullanılarak incelendi. *Regresyon* modelindeki bağımsız değişkenlerin seçiminde ise *Backward stepwise selection (Wald)* yöntemi kullanıldı. Anlamlı bulunan bağımsız öngördürücülerin kestirim değerleri *receiver operating characteristic (ROC)* eğrisi ile analiz edildi. *ROC* eğrisi analizi ve *ROC* eğrisi altındaki alan (EAA), *Hanley* ve *McNel* yöntemiyle değerlendirildi. EAA'nın; 1.0 değerine yaklaşması öngörüdeki mükemmeliyetin artışı olarak yorumlandı.

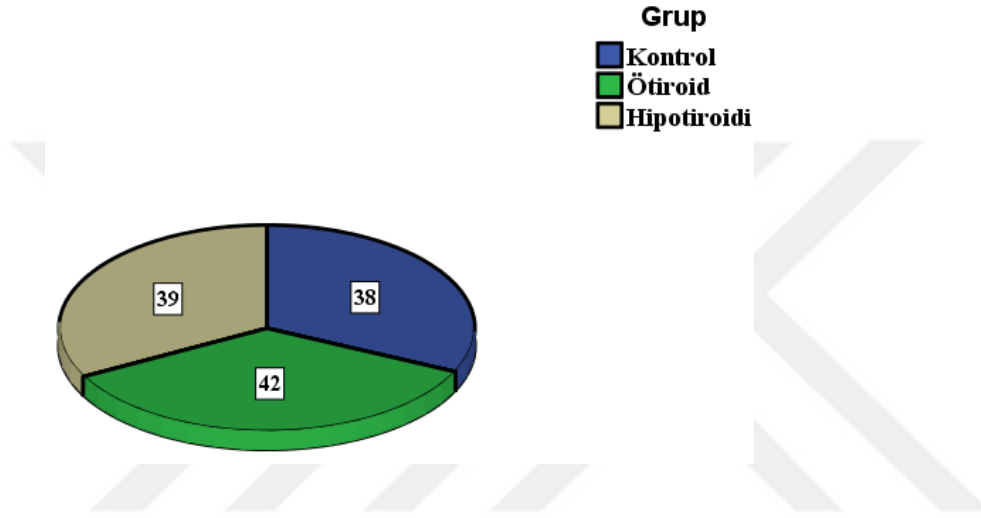
Yapılan tüm istatistiksel değerlendirmelerde anlamlılık için toplam Tip-1 hata düzeyi %5 olarak kullanıldı.

3.5. ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışmanın etik kurul onayı Adıyaman Üniversitesi Biyomedikal Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı (20.02.2017 tarihinde, Toplantı sayısı 1, Karar sayısı 2017/1-17).

4. BULGULAR

Çalışmamıza; Adıyaman 400 Yataklı Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine kontrol ve tedavi amaçlı başvuran, 42 (% 35.29)'si ötiroid, 39 (% 32.77)'u hipotiroid olmak üzere toplam 81 kadın hasta ve hipotiroidi saptanmayan 38(% 31.93) sağlıklı kadın dahil edildi. Çalışmamız da toplam katılımcı sayısı 119 olarak hesaplandı ve gruplar cinsiyet olarak sadece kadın bireylerden oluşturuldu. (Şekil 6)



Şekil 6. Gruplar arası birey sayısı dağılımı.

Klinik hipotiroidi grubu; yaş ortalaması $34,79 \pm 4,10$ yıl, VKI ortalaması $30,38 \pm 2,72$ kg/m², nabız sayısı ortalaması $70,77 \pm 5,39$ atım/dk., kan glikoz düzeyi ortalaması $90,08 \pm 6,29$ mg/dl, ötiroid grup; yaş ortalaması $33,71 \pm 5,64$, VKI $29,62 \pm 2,81$ kg/m², nabız sayısı ortalaması $72,52 \pm 8,41$ atım/dk., açlık kan şekeri düzeyi ortalaması $88,88 \pm 9,67$ mg/dl, kontrol grubu; yaş ortalaması $32,92 \pm 3,38$ yıl, VKI ortalaması $28,53 \pm 2,63$ kg/m², nabız sayısı ortalaması $73,39 \pm 10,21$ atım/dk., açlık kan şekeri düzeyi ortalaması $86,58 \pm 7,36$ mg/dl, olarak hesaplandı. Gruplar ; yaş (yıl), VKI (kg/m²), açlık kan şekeri (mg/dl) ve nabız sayısı (atım/dk.) açısından karşılaştırıldı. Gruplar; yaş, nabız sayısı ve açlık kan şekeri düzeyi ortalamaları bakımından benzerdi ($p > 0,005$). Gruplar arası VKI bakımından yapılan karşılaştırmada ise; hipotiroidi ve kontrol grubu VKI ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p = 0,014$). Bu fark, kontrol grubunun VKI

ortalamasının hipotiroidi grubundan belirgin düzeyde düşük olmasından kaynaklanıyordu (**Tablo 9**).

Tablo 9. Gruplar arası; yaş, VKI, nabız ve açlık kan şekeri düzeylerinin karşılaştırılması

	Kontrol (n=38)	Ötiroid (n=42)	Hipotiroid (n=39)	p
Yaş (yıl)	32,92 ± 3,38	33,71 ± 5,64	34,79 ± 4,10	p=0,193 [▼]
VKI (kg/m²)	28,53 ± 2,63 ^a	29,62 ± 2,81	30,38 ± 2,72 ^a	*p=0,014 [▲]
Nabız (vuru/dk)	73,39 ± 10,21	72,52 ± 8,41	70,77 ± 5,39	p=0,598 [▼]
AKŞ (mg/dl)	86,58 ± 7,36	88,88 ± 9,67	90,08 ± 6,29	p=0,151 [▼]

▲ : One-way Anova, posThoc Tukey. ▼ : Welch Anova

a: Hipotiroidi grubu ile kontrol grubu arasındaki istatistiksel anlamlılığı ifade eder. (p=0,014)

VKI: Vücut Kitle İndeksi, AKŞ: Açlık Kan Şekeri Düzeyi, n: kişi sayısı, p= anlamlılık düzeyi.(p>0,05 istatistiksel olarak anlamlı değil, *p<0,05 düzeyinde anlamlı,**p<0,01 ileri düzeyde anlamlı, ***p<0,001 çok ileri düzeyde anlamlı)

Hipotroidi gurubu; Na ortalama değeri 138,72 ± 2,37 mmol/l, K ortalama değeri 3,99 ± 0,25 mmol/l, Ca ortanca ile en üst ve en alt değerleri 8,9 (8,5-9,9) mg/dl, Ötiroid grup; Na ortalama değeri 138,81 ± 2,06 mmol/l, K ortalama değeri 4,06 ± 0,20 mmol/l, Ca ortanca ile en üst ve en alt değerleri 9,1(10,3-8,5) mg/dl, Kontrol grubu; Na ortalama değeri 137,67 ± 2,1 mmol/l, K ortalama değeri 4,05 ± 0,27 mmol/l , Ca ortalama değeri 9,15 ± 0,48 mg/dl olarak hesaplandı. Her üç grupta; Na, K,Ca ortalama değerleri bakımından benzerdi (p>0,005), (**Tablo 10**).

Tablo 10. Gruplar arası kan elektrolit düzeylerinin karşılaştırılması

	Kontrol (n=38)	Ötiroid (n=42)	Hipotiroid (n=39)	p
Na (mmol/l)	138,16 ± 2,02	138,81 ± 2,06	138,72 ± 2,37	p=0,355 [▲]
K (mmol/l)	4,05 ± 0,27	4,06 ± 0,20	3,99 ± 0,25	p=0,357 [▲]
Ca (mg/dl)	9,15 ± 0,48	9,05(8,5-10,2)	8,9 (8,5-9,9)	p=0,364 [▶]

▲ : One-way Anova, ▶:Kruskal wallis

Na: Sodyum, K:Potasyum, Ca: Kalsiyum, n: kişi sayısı, p: anlamlılık düzeyi

(p>0,05 istatistiksel olarak anlamlı değil, *p<0,05 düzeyinde anlamlı,**p<0,01 ileri düzeyde anlamlı, ***p<0,001 çok ileri düzeyde anlamlı)

Hipotroidi gurubu Wbc ortanca ile en üst ve en alt değerleri; 8,81 (5,0-10,1) $10^3/\mu\text{l}$, Hgb ortalama değeri $13,09 \pm 0,58$ mg/dl, Htc ortalama değeri $38,09 \pm 1,82$ %, Ötiroid grup; Wbc ortanca ile en üst ve en alt değerleri; 8,83 (5,1-9,9) $10^3/\mu\text{l}$, Hgb ortalama değeri $13,33 \pm 0,65$ mg/dl, Htc ortalama değeri $38,82 \pm 2,36$ %, Kontrol grubu; Wbc ortanca ile en üst ve en alt değerleri; 8,81 (5,4-10,2) $10^3/\mu\text{l}$, Hgb ortalama değeri $13,29 \pm 0,6$ mg/dl, Htc ortalama değeri $41,3 \pm 4,4$ % olarak hesaplandı. Gruplar; Wbc, Hgb ve Hct ortalama değerleri bakımından benzerdi ($p>0,005$), (**Tablo 11**).

Tablo 11. Gruplar arası Hgb, Wbc ve Htc düzeylerinin karşılaştırılması

	Kontrol (n=38)	Ötiroid (n=42)	Hipotiroid (n=39)	p
Hgb (g/dl)	$13,29 \pm 0,69$	$13,33 \pm 0,65$	$13,09 \pm 0,58$	$p=0,223^{\blacktriangle}$
Htc %	$39,30 \pm 2,73$	$38,82 \pm 2,36$	$38,09 \pm 1,82$	$p=0,127^{\blacktriangleright}$
Wbc ($10^3/\mu\text{l}$)	8,81 (5,4-10,2)	8,83 (5,1-9,9)	8,81 (5,0-10,1)	$p=0,590^{\blacktriangleright}$

\blacktriangle : One-way Anova \blacktriangleright : Kruskal-wallis

Hgb: Hemoglobin, Htc %: Hemotokrit yüzdesi, Wbc: Beyaz küre, n: kişi sayısı

($p>0,05$ istatistiksel olarak anlamlı değil, $*p<0,05$ düzeyinde anlamlı, $**p<0,01$ ileri düzeyde anlamlı, $***p<0,001$ çok ileri düzeyde anlamlı)

Gruplar arası; Tp-Te (ms) ve QTc (ms) ortalamaları açısından fark, istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Yetersiz L-T4 tedavisi alan hipotiroidi grubunun Tp-Te süre ortalaması $84,05 \pm 8,10$ ms olarak saptanırken ötiroid grubu Tp-Te süre ortalaması $75,64 \pm 7,36$ ms ve kontrol grubu Tp-Te süre ortalaması $72,42 \pm 9,30$ ms olarak hesaplandı. Hasta grubunun Tp-Te aralık süresi ortalaması her iki gruba göre daha uzundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p<0,001$) Ötiroid ile kontrol grubunun Tp-Te süre ortalamaları ise benzerdi ($p>0,05$), (**Tablo 12, Şekil 7A**).

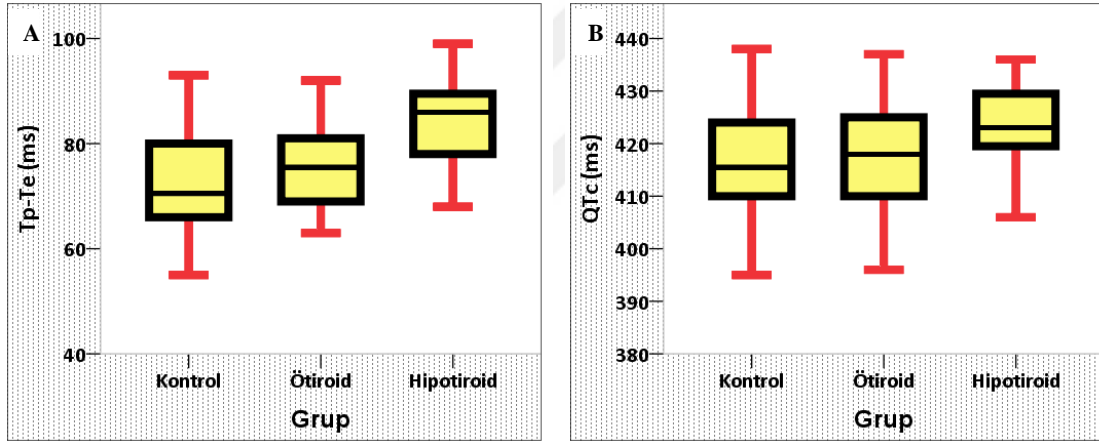
Hipotiroidi grubunun QTc aralık süresi ortalama değeri $423,03 \pm 7,92$ ms olarak saptanırken ötiroid grup $417,05 \pm 10,21$ ms ve kontrol grubu ise $415,45 \pm 10,47$ ms olarak hesaplandı. Hipotiroidi grubunun QTc aralık süresinin ortalama değeri her iki gruba göre daha uzundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p<0,001$) Ötiroid ile kontrol grubunun QTc aralığı süre ortalamaları ise benzerdi ($p>0,05$), (**Tablo 12 ve Şekil 7B**).

Tablo 12. Gruplar arasında ventriküler repolarizasyon belirteçlerinin karşılaştırılması.

	Kontrol (n=38)	Ötiroid (n=42)	Hipotiroid (n=39)	p
Tp-Te (ms)	72,42 ± 9,30 ^a	75,64 ± 7,36 ^b	84,05 ± 8,10 ^{a,b}	***p<0,001
QTc (ms)	415,45± 10,47 ^c	417,05 ± 10,2 ^d	423,03±7,92 ^{c,d}	***p<0,001

*One- way Anova, posThoc Tukey

a: Hipotiroidi grubu ile kontrol grubu arasında, Tp-Te (ms) düzeyi açısından istatistiksel anlamlılığı ifade eder ($p<0,001$). **b:** Hipotiroidi grubu ile ötiroid grubu arasında, Tp-Te (ms) düzeyi açısından istatistiksel anlamlılığı ifade eder ($p<0,001$). **c:** Hipotiroidi grubu ile kontrol grubu arasında, QTc (ms) düzeyi açısından istatistiksel anlamlılığı ifade eder ($p<0,01$), **d:** Hipotiroidi grubu ile ötiroid grubu arasında, QTc (ms) düzeyi açısından istatistiksel anlamlılığı ifade eder ($p<0,001$). **Tp-Te:** T- peak T-end aralık süresi, **QTc:** düzeltilmiş Q-T aralık süresi. **ms:** mili saniye **n:** kişi sayısı, **p:** anlamlılık düzeyi. ($p>0,05$ istatistiksel olarak anlamlı değil, $*p<0,05$ düzeyinde anlamlı, $**p<0,01$ ileri düzeyde anlamlı, $***p<0,001$ çok ileri düzeyde anlamlı)



Şekil 7. Gruplar arası Tp-Te (A) ve QTc (B) süresi değişimi

Tp-Te: Tpeak - Tend aralık süresi. **QTc:**Düzeltilmiş Q-T aralık süresi. **ms:** Milisaniye.

Gruplar arası TSH düzey ortalamaları karşılaştırıldığında, hipotiroidi grubu TSH düzey ortalaması $7,43 \pm 1,16$ uIU/mL, ötiroid grubu $2,24 \pm 1,11$ uIU/mL, kontrol grubu ise $1,95 \pm 0,99$ uIU/mL olarak hesaplandı. Hipotiroid grubun TSH düzeyi ortalaması her iki gruba göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Ötiroid ile kontrol gruplarının TSH düzey ortalamaları ise benzerdi ($p>0,05$), (Tablo 13, Şekil 8A).

Gruplar arası, sırasıyla sT4 ve sT3 düzey ortalamaları; hipotiroidi grubu için; $0,5 \pm 0,05$ ng/dL ve $2,37 \pm 0,55$ ng/dL, ötiroid grubu için; $0,92 \pm 0,21$ ng/dL ve

2,57±0,55 ng/dL, kontrol grubu için; 0,89 ± 0,18 ng/dL ve 2,73±0,63 ng/dL olarak hesaplandı. Gruplar arası sT4 ortalama değerleri için yapılan karşılaştırmada; hipotiroidi ve kontrol gruplarında hesaplanan sT4 ortalama düzeyleri, hipotiroidi grubuna göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,001$), kontrol ve ötiroid grupları arasında ölçülen sT4 değerlerinin ortalamaları ise benzerdi ($p>0,05$), (Tablo 13).

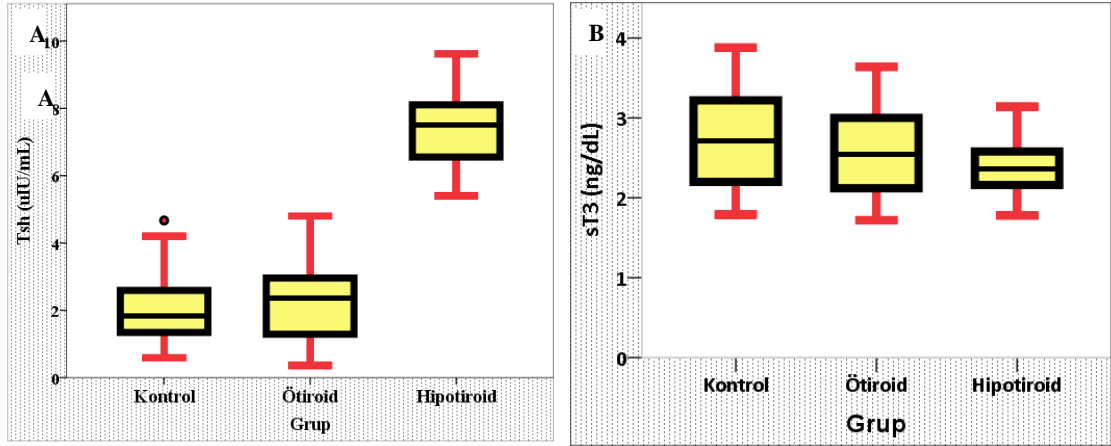
Gruplar arası sT3 düzeyleri bakımından yapılan karşılaştırmada ise; hipotiroidi grubu sT3 ortalama değeri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olarak saptandı ($p=0,013$), ötiroid grup ile diğer iki grubun sT3 ortalama değerleri ise benzerdi (Tablo 13, Şekil 8B).

Tablo 13. Grupların tiroid fonksiyon testlerine göre karşılaştırılması

	Kontrol (n=38)	Ötiroid (n=42)	Hasta (n=39)	p
TSH (uIU/mL)	1,95 ± 0,99 ^a	2,24 ± 1,11 ^b	7,43 ± 1,16 ^{a,b}	*** $p<0,001$ ▲
sT4 (ng/dL)	0,89 ± 0,18 ^c	0,92 ± 0,21 ^d	0,5 ± 0,05 ^{c,d}	*** $p<0,001$ ▼
sT 3 (ng/dL)	2,73 ± 0,63 ^e	2,57±0,55	2,37±0,35 ^e	* $p=0,013$ ▼

(▲: One-way Anova, posThoc Tukey. ▼: Welch Anova, posThoc Tamhane T2.

TSH: Tiroid Stümlan Hormon, sT3: serbest T3, sT4: serbest T4. a: Hipotiroidi grubu ile kontrol grubu arasında, TSH (uIU/mL) düzeyi açısından istatistiksel anlamlılığı ifade eder. ($p=0,000$, b: Hipotiroidi grubu ile ötiroid grubu arasında, TSH (uIU/mL) düzeyi açısından istatistiksel anlamlılığı ifade eder ($p<0,001$). c: Hipotiroidi grubu ile kontrol grubu arasında, sT4 (ng/dL) düzeyi açısından istatistiksel anlamlılığı ifade eder ($p<0,001$), d: Hipotiroidi grubu ile ötiroid grubu arasında, sT4 (ng/dL) düzeyi açısından istatistiksel anlamlılığı ifade eder. ($p<0,001$), e: Hipotiroidi grubu ile kontrol grubu arasında, sT3 (ng/dL) düzeyi açısından istatistiksel anlamlılığı ifade eder ($p<0,05$). n: kişi sayısı, p: anlamlılık düzeyi. ($p>0,05$ istatistiksel olarak anlamlı değil, * $p<0,05$ düzeyinde anlamlı, ** $p<0,01$ ileri düzeyde anlamlı, *** $p<0,001$ çok ileri düzeyde anlamlı)



Şekil 8: Gruplar arası TSH (A) ve sT3 (B) dağılımları.

TSH: Tiroid Stümlan Hormon. sT3: Serbest T3.

Çalışmamızda; yaş, sT3-4 ve AKŞ düzeylerinin her biri için, EKG parametreleri (QTc, Tp-Te) arasında ayrı ayrı korelasyon analizi yapıldı ve istatistiksel olarak anlamlı bir doğrusal ilişki saptanmadı ($p>0,05$), (**Tablo 14, 15**).

VKI ile EKG parametreleri arasında ayrı ayrı yapılan korelasyon analizinde; VKI ile QTc arasında pozitif yönde doğrusal fakat zayıf bir korelasyon saptandı ($r=0.21$, $p=0.028$), (**Tablo 15, Şekil 9B**). VKI ile Tp-Te arasında ise doğrusal bir korelasyon saptanmadı ($p>0,05$), (**Tablo 15, Şekil 9A**). TSH ile EKG parametreleri arasında ayrı ayrı yapılan korelasyon analizinde ise; hem Tp-Te ($r=0.603$, $p<0,001$) hemde QTc ($r=0.544$, $p<0,001$) ile korele olduğu saptandı (**Tablo 14, Şekil 10**).

Tablo 14. TSH, sT4 ve sT3(ng/dL) düzeyleri ile QTc ve Tp-Te arasındaki korelasyonun incelenmesi

	TP-Te (ms) (n= 119)	QTc (ms) (n= 119)
TSH (uIU/mL)	r= 0,603 ***p<0,001	r= 0,544 ***p<0,001
sT4 (ng/dL)	r: 0,174 p: 0,59	r= - 0,178 p: 0,53
sT 3 (ng/dL)	r= -0,174 p: 0,058	r= -0,069 p: 0,459

Spearman korelasyon analizi.

TP-Te: Tpeak Tend aralık süresi, **QTc:**düzeltilmiş **Q-T:** aralık süresi,

TSH: Tiroid Stümlan Hormon, sT3: serbest T3, sT4: serbest T4, n: kişi sayısı, p: anlamlılık düzeyi
r: korelasyon kat sayısı. (r:0-0.25 (Hiç ilişki yok ya da çok zayıf ilişki) r:0.25-0.50 (Zayıf -orta derecede ilişki) r:0.50-0.75 (iyi derecede ilişki) r:0.75-1.00 (çok iyi derecede ilişki)

Tablo 15. VKI, yaş, açlık kan şekeri düzeyleri ile QTc ve Tp-Te arasındaki korelasyonun incelenmesi

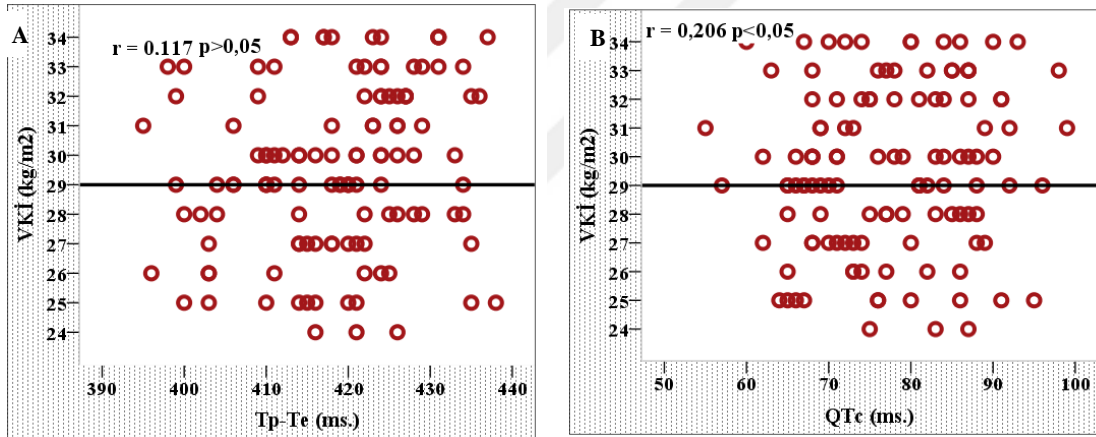
	Tp-Te (ms) (n=119)	QTc (ms) (n=119)
VKI (kg/m²)	r: 0,117 p: 0,204	r: 0,206 *p: 0,025 ▶
AKŞ (mg/dl)	r: 0,133 p: 0,150	r: - 0,60 p: 0,517 ◀
Yaş (yıl)	r: - 0,029 p: 0,753	r: -0,081 P: 0,379 ◀

▶ : Spearman korelasyon analizi, ◀:Pearson korelasyon analizi.

AKŞ:Açlık Kan Şekeri

VKI: Vücut Kitle İndeksi, **Tp-Te**: Tpeak-Tend aralık süresi, **QTc**:düzeltilmiş Q-T aralık süresi

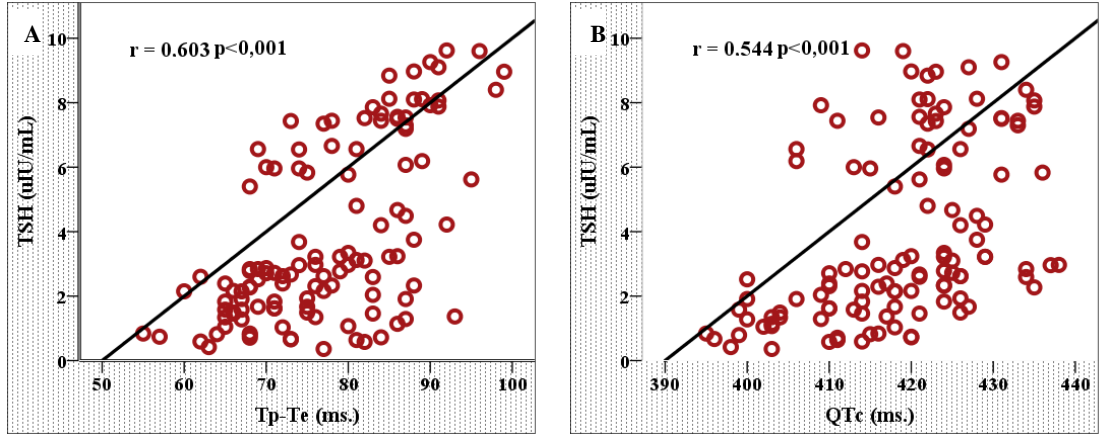
Ms: mili saniye,n:birey sayısı, p: anlamlılık düzeyi, r: korelasyon katsayısı. (r:0-0.25 (Hiç ilişki yok ya da çok zayıf ilişki) r:0.25-0.50 (Zayıf -orta derecede ilişki) r:0.50-0.75 (iyi derecede ilişki) r:0.75-1.00 (çok iyi derecede ilişki)



Şekil 9: VKİ düzeyi ile Tp-Te (A) ve QTc (B) süresi arasındaki korelasyon grafiği.

Tp-Te: Tpeak-Tend aralık süresi, **VKI**: Vücut Kitle İndeksi **QTc**:Düzeltilmiş Q-T aralık süresi

r: korelasyon katsayısı. (r:0-0.25 (Hiç ilişki yok ya da çok zayıf ilişki) r:0.25-0.50 (Zayıf -orta derecede ilişki) r:0.50-0.75 (iyi derecede ilişki) r:0.75-1.00 (Çok iyi derecede ilişki). p: anlamlılık düzeyi. (p>0,05 istatistiksel olarak anlamlı değil, *p<0,05 düzeyinde anlamlı,**p<0,01 ileri düzeyde anlamlı, ***p<0,001 çok ileri düzeyde anlamlı)



Şekil 10 : TSH düzeyi ile Tp-Te (A) ve QTc (B) süreleri arasındaki korelasyon grafiği

TSH: Tiroid Stümlan Hormon, **Tp-Te**: Tpeak-Tend aralığı süresi. **QTc**:düzeltilmiş Q-T aralığı süresi. ($p>0,05$ istatistiksel olarak anlamlı değil, $*p<0,05$ düzeyinde anlamlı, $**p<0,01$ ileri düzeyde anlamlı, $***p<0,001$ çok ileri düzeyde anlamlı) **r**: korelasyon katsayısı. (**r:0-0.25** (Hiç ilişki yok ya da çok zayıf ilişki) **r:0.25-0.50** (Zayıf -orta derecede ilişki) **r:0.50-0.75** (iyi derecede ilişki) **r:0.75-1.00** (Çok iyi derecede ilişki).

Hipotiroidi ile tek başlarına ilişkili olduğu tespit edilen değerler, çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelendiğinde; Tp-Te ($p<0,001$) ve QTc ($p=0,041$) değerlerinin hipotiroidi hastalarında anlamlı ilişkide oldukları tespit edildi (**Tablo 16**).

Tablo 16. Hipotiroidi ile anlamlı ilişkileri olan değerlerin tespitinde çok değişkenli lojistik regresyon analizi.

Değişkenler	Wald KiKare	p	Odds Oranı	% 95 Güven Aralığı	
				Alt	Üst
Tp-Te (ms)	18,206	$p<0,001$	1,136	1,071	1,205
QTc (ms)	4,181	$p=0,041$	1,054	1,002	1,108

Binary Logistic Regression(Model uyumu:Hosmer-Lemeshow)

Tp-Te: Tpeak-Tend aralık süresi, **QTc**:düzeltilmiş **Q-T**: aralık süresi,

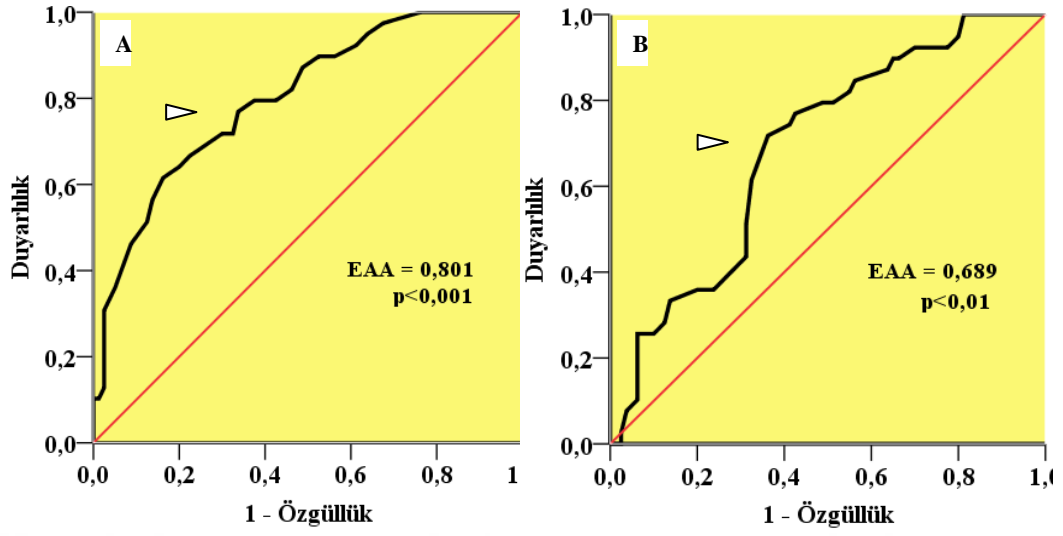
p: anlamlılık düzeyi. ($p>0,05$ istatistiksel olarak anlamlı değil, $*p<0,05$ düzeyinde anlamlı, $**p<0,01$ ileri düzeyde anlamlı, $***p<0,001$ çok ileri düzeyde anlamlı)

Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, hipotiroidi durumu ile anlamlı ilişkisi bulunan Tp-Te ($p<0,001$, OR=0,71) ve QTc ($p<0,05$, OR=1,054) düzeylerinin (Tablo 16), tanısal doğruluğunu teyit etmek için her bir EKG parametresinin ROC eğrilerini çizerek tahmin etme yeteneğini ayrı ayrı inceledik (Tablo 17, Şekil 11). Hipotiroidiyi öngörmeye, QTc'nin duyarlılık ve özgüllüğü ise sırasıyla %71 ve %63 (EAA = 0,689, optimal kesim değeri = 420,5 ms), Tp-Te'nin hipotiroidiyi öngörmek için duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %77 ve %66 (EAA = 0,801, optimal kesim değeri= 77,5 ms) olarak hesaplandı. Tp-Te aralık süresi hipotiroidi tanısı için duyarlılık, özgüllük ve prediktivite açısından QTc aralık süresine kıyasla daha üstündü.

Tablo 17. Hipotiroidide ROC eğrisi istatistikleri ve kesme değerleri.

	Tp-Te (ms)	QTc (ms)
p	p<0,001	p<0,01
EAA (%95 GA)	0,801 (0,719 - 0,884)	0,689 (0,591 – 0,786)
Optimal kesme değeri (ms.)	77,5	420,5
Sensivite %	77	71
Spesivite %	66	63

ROC eğrisi altındaki alan . Hanley ve McNel yöntemiyle değerlendirildi. **EAA:** Eğri Altındaki Alan, **Tp-Te:** T peak T end aralık süresi, QTc:düzeltilmiş Q-T aralık süresi. **p:** anlamlılık düzeyi. (**EAA =1**, mükemmel öngörü, **EAA<0,5** öngörü yeteneği yok.), (**p>0,05** istatistiksel olarak anlamlı değil, ***p<0,05** düzeyinde anlamlı, ****p<0,01** ileri düzeyde anlamlı, *****p<0,001** çok ileri düzeyde anlamlı)



Şekil 11. Elektrokardiyografik olarak hipotiroidinin saptanması için, Tp-Te (A) ve QTc (B) aralık değerlerini içeren ROC eğrisi ve optimal kesim noktaları.

Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrisi.

Ok işareti: optimal kesim noktasını belirtir.

Tp-Te: Tpeak Tend aralık süresi, **QTc:** düzeltilmiş Q-T aralık süresi.

(EAA =1, mükemmel öngörü, EAA<0,5 öngörü yeteneği yok.) ($p>0,05$ istatistiksel olarak anlamlı değil, $*p<0,05$ düzeyinde anlamlı, $**p<0,01$ ileri düzeyde anlamlı, $***p<0,001$ çok ileri düzeyde anlamlı)

5. TARTIŞMA

Bilindiği üzere tiroid hormon düzeyindeki aşırılıklar ve eksiklikler, kardiyovasküler sistemi etkileyebilmektedir. Hipotiroidi hastalarında gelişen bu kardiyak etkilenim; sinüs bradikardisi, düşük voltajlı QRS kompleksleri ve uzamış QT aralığı gibi çoğu kez patolojik sonuçlara yol açabilecek değışiklikleri içermektedir. Artmış Tp-Te ve QTc aralık süreleri hipotiroidisi olan hastalarda, uzamış ventriküler repolarizasyonla beraber aritmi riskini yansıtmaktadır (72).

Çalışmamızda hipotiroidi hasta grubunda ölçülen Tp-Te ve QTc aralık süreleri, kontrol ve ötiroid gruplarına göre anlamlı derecede yüksek, kontrol ve ötiroid gruplarının Tp-Te ve QTc aralık süreleri ise benzerdi. Ventriküler repolarizasyonun bu elektrokardiyografik parametrelerinin, TSH yüksekliğiyle de korele olduğu saptandı. Bilindiği üzere tiroid hormonu hemen hemen tüm dokularda ve metabolik süreçlerde etkin rol almasına rağmen, etkileri en belirgin olarak kardiyovasküler sistem üzerinde karsımıza çıkmaktadır (73). Bu bağlamda; ventriküler aritmojeniteye yakınlıkla ilgili yapılan çalışmalarda QTc aralık ölçümü önemli bir yer tutsada, T dalgasının zirvesi ve sonu arasında geçen süre (Tp-Te), son yıllarda aritmik risk ve kardiyak nedenli ölümlerin öngörülmesi için yeni bir belirteç olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bizler, hipotiroidi ve LT-4 ile ötiroid hale gelmiş hasta gruplarında, Tp-Te aralık süresinin nasıl etkilendiğini araştırdık. Görebildiğimiz kadarıyla da, yeni ve prediktivitesi yüksek bir aritmojenite indeksi olarak Tp-Te'yi, literatürde ilk kez primer hipotiroidili hastalarda tedaviye yanıt ve aritmojenite riskini öngörmeye kullandık. Sonuçlarımızın, aritmojenite riski açısından normal QTc süresine sahip hipotiroidi hastalarında, oluşabilecek ventriküler aritmileri öngörmeye literatüre katkı sağlayabileceği kanısındayız.

Tp-Te aralık süresi ile malign ventriküler aritmi potansiyeli arasındaki ilişki, gün geçtikçe artan bir ilgi odağı olmaktadır. Lupinski ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, konjenital uzun QT sendromlu hastalarda Tp-Te aralık süresinin etkilenecek arttığını ilk defa göstererek, Tp-Te'nin transmural dağılım indeksi olarak kabulüne yönelik önemli bir adım atmışlardır (74). Tse G. ve arkadaşları ise, Tp-Te aralık süresi ile ilgili 155856 kişiyi kapsayan dev meta-analizlerinde; Tp-Te aralık

süresinin artışı ile ventriküler taşikardi / ventriküler fibrilasyon ve ani ölüm risk artışı arasında pozitif yönlü ve doğrusal olan bir ilişkiyi bildirmişlerdir (75). Belirttiğimiz çalışmalarda kabul edilen görüş; Tp-Te aralık süresi uzamasının, ventriküler instabilite artışı ve ani kardiyak ölüm riskiyle bağdaşmasıdır. Çalışmamıza benzerlik açısından örnek gösterebileceğimiz tek çalışma olan Gürdal ve arkadaşlarının subklinik hipotiroidi hastalarını konu alan çalışmalarında, Tp-Te aralık süresini hasta grubunda (87 ± 5 ms) kontrol grubuna göre (66 ± 5 ms) uzamış olarak hesaplamışlardır. Gruplar arasındaki anlamlı Tp-Te süre farkını artmış ventriküler aritmi riski olarak yorumlamışlardır (76). Çalışmamızda Tp-Te süresini Gürdal ve ark ile uyumlu olarak hipotiroidi grubunda ($84,05 \pm 8,10$ ms), ötiroid ($75,64 \pm 7,36$ ms) ve kontrol gruplarına göre ($72,42 \pm 9,30$ ms) anlamlı olarak uzamış bulduk. Belirtmek isteriz ki literatürde, hipotiroidi hastalarında Tp-Te aralık süresini konu alan herhangi bir çalışmaya rastlamadık ve bu nedenle literatür karşılaştırması yapamadık. Bizler de saptadığımız bu belirgin farklılığın hipotiroidi hastaları için, ventriküler instabilite artışı ve artmış ani kardiyak ölüm riskini gösterdiğini düşünmekteyiz.

Araştırdığımız kadarıyla ilgili literatür; primer hipotiroidizm hastalarında L-T4 replismanı sonrası QTc aralık süresi değişimi ile ilgili kısıtlı sayıda olgu sunumu ve çalışmayı barındırmaktadır. Yapılan çalışmalar ve olgu sunumlarında ortak kanaat, hipotiroidide görülen uzamış ventriküler repolarizasyon süresi ve bunun alışlagelmiş ölçümü olan QT aralığının tek başına L-T4 tedavisi ile düzelebileceği yönündedir. Armağan Altun ve arkadaşları; hipotiroidi hastalarında QTd süresini tedavi öncesi ve sonrasında karşılaştırmışlardır. Hipotiroidik dönemde, tedavi sonrası ötiroid döneme kıyasla QTd süresinde belirgin uzama olduğunu tespit etmişlerdir (77). Yapılan bir başka çalışmada ise Kyoung Hee Kweon ve arkadaşları; hipotiroidi hastalarında, tedavi öncesi ve sonrasında QTd süresinde belirgin uzama olduğunu tespit etmişlerdir.(78). Galea ve arkadaşları ise; hipotroid, ötiroid ve kontrol gruplarında QTc aralık süresini ölçtüklerinde, tedavi almayan ve/veya yetersiz tedavi alan aşikâr hipotiroidi hastalarında QTc aralık süresinin ötiroid ve kontrol gruplarına göre belirgin uzadığını bulmuşlardır (45). Çalışmamızda yeterli düzeyde LT-4 tedavisi alan ve almayan grupların kontrol grubuna göre ventriküler instabilitelerindeki değişimlerini Tp-Te ve QTc aralık sürelerini inceleyerek

karşılaştırdık. Yetersiz tedavi alan hipotiroidi grubunda Tp-Te ve QTc aralık süreleri kontrol ve ötiroid gruplarına göre anlamlı olarak uzamıştı. Yeterli dozda L-T4 ile ötiroid hale gelen grubun Tp-Te ve QTc süreleri literatürle uyumlu olarak kontrol grubuyla benzerdi. Böylece literatürde ilk kez Tp-Te aralık süresini kullanarak, tedavi sonrası ötiroid düzeye gelen hastalarda, miyositlerin elektriksel fonksiyonelliğinin düzelmiş olduğunu gösterdik.

A. Gürdal ve arkadaşlarının subklinik hipotiroidi hastalarında yapmış olduğu çalışmada, TSH düzeyleri ile Tp-Te ve QTc süreleri arasında doğrusal bir ilişki tespit edilmiştir. Tp-Te ve QTc aralık sürelerindeki uzamanın TSH düzeyi ile ilişkili olabileceğini göstermişse de, ilgili çalışmada sT3-T4 düzeyleri ile Tp-Te ve QTc süreleri arasında korelasyon saptanmamıştır (76). Galetta F. ve arkadaşlarının; TSH düzeyi QTc süreleri arasında doğrusal bir korelasyon saptamışken benzer ilişkiyi sT3-T4 düzeyleri ile QTc aralık süresi arasında gösterememişlerdir (45). Altun ve ark. ise, hipotiroidi hastalarında QT uzamasının doğrudan TSH seviyeleri ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (77). NaThaniel ve arkadaşları da QTc aralık süresinin uzama derecesini, doğrudan hipotiroidi şiddeti yani TSH düzeyi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (79). Pomerania da yapılan nüfusa dayalı bir sağlık araştırmasında, 20-79 yaş arası 4310 kişinin dahil edildiği örnekleme, TSH düzeyi ile QTc aralık süresinin pozitif yönde ilişkili olduğu vurgulanmıştır (80). Öte yandan; Yiyi Zhang ve arkadaşlarının tiroid hormonları ve elektrokardiyografik parametrelerle ilgili yaptıkları toplum tabanlı kesitsel çalışmada, total T4 düzeyi ile QTc süresi arasında net bir ilişki saptamamışlardır. Çalışmanın limitasyonu olarak da, daha potent olan fraksiyone T3'ün çalışmaya dahil edilememesini belirtmişlerdir (81). Bizler de çalışmamızda; TSH, sT3-T4 düzeyleri ile Tp-Te ve QTc süreleri arasında var olabilecek bir korelasyonu araştırdık. Sonuç olarak, TSH düzeyleri ile Tp-Te ve QTc aralık süreleri arasında doğrusal pozitif yönde bir ilişki saptadık. sT3-T4 düzeyleri ile Tp-Te ve QTc aralık süreleri arasında herhangi bir korelasyon saptamadık. Bahsi geçen ilgili literatür ışığında ve bulgularımıza dayanarak; QTc ve Tp-Te aralık sürelerinin uzamasının, TSH düzeyi ve dolayısıyla hipotiroidinin şiddeti ile ilişkili olabileceği kanaatindeyiz.

Bulduğumuz TSH düzeyi ile QTc ve Tp-Te süreleri arasındaki korelasyon, bizlere hipotiroidi hastalarının takibinde bu aritmojenik indekslerin

kullanılabilirliğini sorgulattı. Bu nedenle hipotiroidi hastaları için Tp-Te ve QTc düzeylerinin her ikisini de kapsayan bir model oluşturduk. Modelde, hipotiroidi tanısıyla Tp-Te (OR=1,136) ve QTc (OR=1,054) düzeylerinin anlamlı olduğunu saptadık. Modelimizin tanısal doğruluğunu teyit etmek için her bir EKG parametresinin tahmin etme yeteneğini ayrı ayrı inceledik. Yaptığımız ROC analizinde her ne kadar QTc ve Tp-Te'nin prediktivitelevlerinin yakın değerlerde olduğunu bulsak da QTc'ye kıyasla Tp-Te'nin hipotiroidi için daha prediktif olduğunu ve Tp-Te'nin 77,5 ms ve üzerindeki sürelerde hipotiroidi tanısı için duyarlılığının (%77) ve özgüllüğünün (%76) anlamlı düzeyde yüksek olduğunu tespit ettik. Bilgilerimize göre literatürde bu konu ile ilgili yapılmış bir karşılaştırma yoktur. Bizim çalışmamız bu konuyu araştıran ilk çalışma niteliğindedir.

Ventriküler instabilite artışı ile ilgili yapılan çalışmalar, bir aritmojenite parametresi olarak Tp-Te aralık ölçümünün QTc'ye kıyasla daha prediktif olduğunu ortaya koymaktadır. Konu ile ilgili, Yontar O. ve arkadaşlarının mitral kapak prolapsusu olan hastalarda ventriküler aritmogenezis yatkınlığı açısından, 72 hasta ve 62 sağlıklı gönüllüyü kapsayan çalışmasında; Tp-Te aralık süresi ölçümü, QTc'ye kıyasla aritmojeniteyi öngörmesi açısından daha prediktif bulunmuştur (82). PanikkaTh R. ve arkadaşlarının yaptığı ani beklenmedik ölümü araştıran bir vaka kontrol çalışmasında da; koroner arter hastalığı olan kişiler arasında ölçülen Tp-Te aralık süresi, QTc ye kıyasla daha prediktif olarak bulunmuştur. Bu çalışmayı bizler için önemli kılan bir diğer neden ise, normal ya da ölçülebilir olmayan QTc aralığına sahip AKÖ vakaları için, Tp-Te aralık süresinin etkili bir risk markeri olduğunu varsaymalarıdır (83). Çalışmamızda hipotiroidi grubunun maksimum QTc ve Tp-Te değerleri sırasıyla 438 ms. ve 99 ms.'idi. Hiç bir hastanın QTc süresi, kadın cinsiyet için patolojik olarak kabul edilen ≥ 460 ms'nin üzerinde değildi (56, 57). Gerek Tp-Te süresi için kabul gören herhangi bir kesim değerinin olmayışı ve gereksede ölçülen tüm QTc sürelerinin patolojik sınırın altında oluşundan dolayı iki parametreyi, hipotiroidi hastalarında aritmi risk öngörüsü için karşılaştıramadık. Literatürde hipotiroidi hastalarında Tp-Te ve QTc'nin aritmojeniteyi gösterme üstünlüğü açısından yapılmış, herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Sonraki çalışmalarda hipotiroidi hastalarında Tp-Te ve QTc'nin aritmojenik prediktivite açısından karşılaştırılması gerekmektedir.

Evre II hipotiroidizmde sT4 düzeyi düşük ve TSH düzeyi belirgin yüksek saptanır. Bu hastalarda sT3 düzeyi normal populasyona göre düşük olmakla birlikte referans aralığındadır. TSH artışına bağlı tiroid bezinin T3 yapımına öncelik verilmesi ve T4'ün T3'e dönüşümünün hızlanması neticesinde T3 düşüklüğü önlenebilir. Bu nedenle hipotiroidili hastalarda T3 düzeyi normal saptanabilmektedir (84, 85). Çalışmamızda da populasyonumuz Evre II hastalardan oluştuğu için literatürle benzer biçimde, ölçülen sT3 düzeyleri tüm bireyler için referans aralığındaydı, fakat hasta grubunda ölçülen sT3 düzeyi, kontrol ve ötiroid gruplara kıyasla anlamlı olarak düşüktü.

Dörr M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (1.748 erkek ve 1.862 kadın), TSH düzeyleri ile nabız sayısı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (86). Yiyi Zhang ve arkadaşlarının tiroid hormonları ve elektrokardiyografik parametreleri araştıran toplum tabanlı kesitsel çalışmasında; TSH düzeyleri ile nabız sayısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (81). Galea ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; LT-4 tedavisi altındaki hastaların, hipotiroidi ve ötiroidi dönemlerinde nabız sayıları arasında belirgin fark olup, tedavi öncesi TSH düzeyi ortalaması $56,2 \pm 14,7 \mu\text{U/ml}$ olarak belirtilmiştir (45). Kyoung Hee Kweon ve arkadaşları hipotiroidi hastalarında, TSH düzeyini $40,2 \pm 29,8 \mu\text{U/ml}$ olarak hesaplamışlardır. Tedavi öncesi ve sonrasında ise grupların nabız sayıları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (78). Çalışmamızda hipotiroidi grubunun TSH ortalaması $7,43 \pm 1,16$ olup, Kyoung Hee Kweon ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde gruplar arasında nabız sayısı için anlamlı bir farklılık saptamadık. Gruplar arası nabız sayılarının benzer olmasının hasta grubumuzun hipotiroidi şiddetinin diğer çalışmalara kıyasla daha düşük olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Obezitenin tek başına artmış aritmi riski ve/veya kardiyak fonksiyon bozukluğu olmaksızın artmış ani ölüm sıklığına neden olduğu, bu kişilerin kalp hastalıkları yönünden risk grubu oluşturdukları bilinmektedir (87, 88). Gamal ve ark. Çalışmalarında, obezite ve kontrol grupları arasında QTc aralık süresi açısından anlamlı fark olduğunu göstermişlerdir (89). Braschi A. ve ark.; obez bireyleri normal VKİ'li bireyler ile karşılaştırıldığında QT, QTc ve QTcd'nin uzadığını ancak Tp-Te ve Tp-Te/QT oranının benzer olduğunu belirtmişlerdir (90). Guo D ve ark.; VKİ artışıyla, Tp-Te ve QTc sürelerinin lineer şekilde arttığını ancak Tp-Te/QT oranının

sabit kaldığını iddia etmişlerdir (91). Clemente D. ve ark. İse; VKİ'nin Tp-Te ve Tp-Te/QT oranı üzerine etkisi olmadığını belirtmişlerdir (92). Çalışmamıza aldığımız gruplar arasında, VKİ değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptandı. Yapılan subgrup analizlerinde bu farkın kontrol grubu ile hipotiroidi grubu arasında olduğunu saptadık. Ötiroid ve kontrol grubu arasında ise anlamlılığa yakın bir fark saptadık. Yaptığımız korelasyon analizinde; VKİ ile QTc aralık süresi arasında zayıf düzeyde de olsa bir ilişki vardı. VKİ ile Tp-Te arasında ise herhangi bir korelasyon saptayamadık. Bu sonuçlara göre; VKİ'deki artışın QTc ve dolayısıyla ventrikülün global repolarizasyonu etkilediğini ancak Tp-Te üzerinde gösterdiği çelişkili sonuçlar dikkate alındığında ise, repolarizasyon üzerine etkisinin belirsiz olduğunu söyleyebiliriz. İlerde yapılacak olan çalışmalarda geliştirilecek doğrusal regresyon modelleri bu konuya daha fazla açıklık getirecektir.

Çalışmamızda; erkek hastalar, daha homojen gruplar oluşturmak için çalışma dışı bırakıldı. Gruplar arasında hesaplanan yaş ortalamaları benzer olmakla beraber yaş artışıyla; QTc ve Tp-Te süreleri ilişkisizdi. Macfarlane ve ark. yaptığı çalışmada QT aralık süresinin yaştan bağımsız olarak değiştiğini (93), Haarmark C ve ark. Tp-Te intervalinin yaş ve cinsiyetten bağımsız olduğunu (62), Soliman ve ark. ise yaş ve cinsiyetin, QTc ile ilişkili olduğunu söylemişlerdir (94). Belirtilen çalışmalardaki çelişen sonuçlar dikkate alındığında QTc ve Tp-Te sürelerinin yaşa ve cinsiyetle olan ilişkisi belirsizliğini korumaktadır.

Çalışmamızda gruplar arası ölçülen açlık kan şekeri düzeyleri benzerdi ve açlık kan şekerleri ile QTc ve Tp-Te sürelerinin korele olmadığı görüldü. Porwal V ve ark. yaptıkları çalışmada diyabetli hastalarda uzamış QT ve QTd aralık süresi tespit etmişlerdir. Olası mekanizma olarak; miyokardiyal iskemi, hipertrofi ve ventriküler dilatasyonun sebep olduğu yama tarzındaki fibröz doku oluşumu ve heterojen ventrikül repolarizasyonuna neden olan otonomik disfonksiyonu suçlamışlardır (95). Marfella ve ark. hipergliseminin indüklediği sempatik aktivite artışının, ventriküler instabiliteyi artırdığı ve QT uzamasına neden olduğunu öne sürmüşlerdir (96). David Clemente ve ark. bizim çalışmamızla uyumlu olarak açlık kan şekerinin Tp-Te ve QTc ile korelasyon göstermediğini belirtmişlerdir (92). Yukarıdaki iki çalışmanın aksine çalışmamızda hastaların açlık kan şekeri ortalaması David Clemente ve ark. hasta grubu ile benzerdi ve yüksek değildi. Muhtemelen

yüksek kan şekeri değerleri yukarıdaki mekanizmalara bağlı olarak ventriküler repolarizasyon parametrelerini etkileyebileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı;

1. Karşılaştırılan hasta gruplarının tek ırka ait olması, dolayısı ile diğer ırklardan hasta grupları ile ilgili sonuçları yansıtamaması. Yine de çalışma grubumuzun tek ırktan oluşması çalışma grubunun homojenliği açısından avantaj oluşturmuştur.
2. Çalışmanın tek merkezli olması ve hasta sayısının az olması.
3. Kaydedilen EKG'lerin dijital ortama aktarılamaması ve dolayısıyla ölçümlerin bilgisayar ve buna uygun bir yazılım yordamıyla yapılamaması.
4. Hipotiroidi ile geçirilen zaman sürecini bilmediğimizden, Tp-Te ve QTc sürelerinin değişimi için olası bir faktör olarak, zamanın etkisini araştıramamamız.
5. Çalışmamızla ilgili beklide en önemli kısıtlılık, antropometik ve metabolik olarak multifaktöryel bir negatif etkileşime yanıt verebilme potansiyeli olan Tp-Te ve QTc aralık sürelerinin daha da homojenize edilmesi açısından, aynı bireylerin hasta ve ötiroid evrelerinde çekilen EKG'lerinin karşılaştırılamamamızdır (öncesi ve sonrası gibi).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Primer hipotiroidizmde L-T4 tedavisinin EKG parametreleri üzerine etkilerini netleştirmek gerekiyordu. Bu çalışmada, primer hipotiroidizimli hastalarda etkin L-T4 tedavisinin, Tp-Te aralık süresini iyileştirdiğini bulduk.
2. Tiroid hormonunun ventriküler homojeniteyi etkilediğini ve hipotiroidizmde L-T4 replasman tedavisinin malign ventriküler aritmi ile ani kalp ölümünü azaltabileceğini bulduk.
3. Tedavi edilerek ötiroid hale gelmiş hipotiroidi hastalarının QTc ve Tp-Te aralık sürelerinin, kontrol grubundan farklı olmadığını, dolayısıyla ötiroid durum da miyositlerin elektriksel fonksiyonelliğini doğru bir şekilde koruduğunu bulduk.
4. Ventriküler instabilite artışı için prediktivitesi yüksek olan Tp-Te aralığının değerlendirilmesi, hipotiroidi hastalarında kardiyovasküler risklerin izlenmesinde yararlı bir araç olabileceğini bulduk.
5. Hipotiroidi hastalarında, ventriküler repolarizasyon ile ilgili önceki yapılmış çalışmalarla uyumlu olarak QTc aralığının uzadığını bulduk. Ayrıca literatürde ilk defa Tp-Te aralığının hipotiroidi hastalarında kontrol ve ötiroid gruplara göre anlamlı olarak arttığını gösterdik.
6. Kolay tekrar edilebilirliği ve düşük maliyeti nedeniyle Tp-Te aralık süresi, L-T4 tedavisinin yeterliliğini ve etkinliğini seri olarak değerlendirmek için kullanılabilceğini gösterdik.

7. KAYNAKLAR

1. Jameson JL, De Groot LJ. Endocrinology-E-Book: Adult and Pediatric: Elsevier Health Sciences; 2010.
2. Pennington J, Young B. Total diet study nutritional elements, 1982-1989. Journal of the American Dietetic Association. 1991;91(2):179-83.
3. Zimmermann MB, Andersson M. Update on iodine status worldwide. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity. 2012;19(5):382-7.
4. Wynn JO. Components of the serum protein-bound iodine following administration of I131-labeled hog thyroglobulin. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1961;21(12):1572-8.
5. De la Vieja A, Dohan O, Levy O, Carrasco N. Molecular analysis of the sodium/iodide symporter: impact on thyroid and extrathyroid pathophysiology. Physiological Reviews. 2000;80(3):1083-105.
6. Levy O, Dai G, Riedel C, Ginter CS, Paul EM, Lebowitz AN, et al. Characterization of the thyroid Na⁺/I⁻ symporter with an anti-COOH terminus antibody. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1997;94(11):5568-73.
7. Td Farl. Clinical Management Of Thyroid Disease. 2009:chapter II ; 20-1.
8. Kaplan LA, Kazmierczak E. Clinical chemistry: theory, analysis, correlation: Mosby; 2003.
9. Bartalena L, Robbins J. Thyroid hormone transport proteins. Clinics in laboratory medicine. 1993;13(3):583-98.
10. Laphorn A, Harris D, Littlejohn A, Lustbader J, Canfield R, Machin K, et al. Crystal structure of human chorionic gonadotropin. Nature. 1994;369(6480):455-61.
11. Pierce JG, Parsons TF. Glycoprotein hormones: structure and function. Annual review of biochemistry. 1981;50(1):465-95.
12. Spencer CA, Hollowell JG, Kazarosyan M, Braverman LE. National Health and Nutrition Examination Survey III thyroid-stimulating hormone (TSH)-thyroperoxidase antibody relationships demonstrate that TSH upper reference limits may be skewed by occult thyroid dysfunction. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2007;92(11):4236-40.

13. Sarne D. Effects of the Environment, Chemicals and Drugs on Thyroid Function. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, et al., editors. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
14. Wiersinga WM. Adult hypothyroidism. 2014.
15. Becker KL. Principles and practice of endocrinology and metabolism. 3 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. 447-50 p.
16. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clinical endocrinology*. 1995;43(1):55-68.
17. Kostic I, Curcio F. Causes of Hypothyroidism 2012.
18. Evered D, Ormston B, Smith P, Hall R, Bird T. Grades of hypothyroidism. *British medical journal*. 1973;1(5854):657.
19. Surks MI, Boucai L. Age- and race-based serum thyrotropin reference limits. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(2):496-502.
20. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2011;21(10):1081-125.
21. (TEMD) Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 5 ed. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.; 05.2015. 2 p.
22. Santini F, Pinchera A, Marsili A, Ceccarini G, Castagna MG, Valeriano R, et al. Lean body mass is a major determinant of levothyroxine dosage in the treatment of thyroid diseases. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(1):124-7.
23. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(8):2543-65.
24. Carr D, McLeod D, Parry G, Thornes H. Fine adjustment of thyroxine replacement dosage: comparison of the thyrotrophin releasing hormone test using a

sensitive thyrotrophin assay with measurement of free thyroid hormones and clinical assessment. *Clinical endocrinology*. 1988;28(3):325-33.

25. Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS, Gharib H, Guttler RB, Kaplan MM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2002;8(6):457-69.

26. Lania A, Persani L, Beck-Peccoz P. Central hypothyroidism. *Pituitary*. 2008;11(2):181-6.

27. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2003;13(1):3-126.

28. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Archives of internal medicine*. 2000;160(4):526-34.

29. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(2):489-99.

30. Tunbridge W, Brewis M, French JM, Appleton D, Bird T, Clark F, et al. Natural history of autoimmune thyroiditis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;282(6260):258-62.

31. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocrine reviews*. 2007;29(1):76-131.

32. Sangster JK, Panciera DL, Abbott JA. Cardiovascular effects of thyroid disease. *Compendium (Yardley, PA)*. 2013;35(7):E5.

33. Dillmann WH. Biochemical basis of thyroid hormone action in the heart. *Am J Med*. 1990;88(6):626-30.

34. Dillmann WH. Biochemical basis of thyroid hormone action in the heart. *The American journal of medicine*. 1990;88(6):626-30.

35. Biondi B. Mechanisms in endocrinology: Heart failure and thyroid dysfunction. *European journal of endocrinology*. 2012;167(5):609-18.
36. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent progress in hormone research*. 2004;59(1):31-50.
37. Vargas U Hernando MSE. Role of Thyroid Hormones in Different Aspects of Cardiovascular System. *Endocrinol Metab Syndr*. 2015;4:166.
38. Kutty KM, Brayant DG, Farid NR. Serum lipids in hypothyroidism—a re-evaluation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1978;46(1):55-60.
39. Becker C. Hypothyroidism and atherosclerotic heart disease: pathogenesis, medical management, and the role of coronary artery bypass surgery. *Endocrine reviews*. 1985;6(3):432-40.
40. Vanhaelst L, Neve P, Chailly P, Bastenie P. Coronary-artery disease in hypothyroidism: observations in clinical myxoedema. *The Lancet*. 1967;290(7520):800-2.
41. Saito I, Ito K, Saruta T. Hypothyroidism as a cause of hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 1983;5(1):112-5.
42. Fommei E, Iervasi G. The role of thyroid hormone in blood pressure homeostasis: evidence from short-term hypothyroidism in humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(5):1996-2000.
43. Iqbal A, Figenschau Y, Jorde R. Blood pressure in relation to serum thyrotropin: The Tromso study. *Journal of human hypertension*. 2006;20(12):932-6.
44. Braverman LE, Cooper D. *Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
45. Galetta F, Franzoni F, Fallahi P, Tocchini L, Braccini L, Santoro G, et al. Changes in heart rate variability and QT dispersion in patients with overt hypothyroidism. *European journal of endocrinology*. 2008;158(1):85-90.
46. Am K. *Physiology of the heart*. 1992 ed. New York: Raven Pres; 1992. p. 1-73.
47. Ravens U, Wettwer E, Ohler A, Amos GJ, Mewes T. Electrophysiology of ion channels of the heart. *Fundamental & clinical pharmacology*. 1996;10(4):321-8.

48. Yelle GIaD. Physiology of Cardiac Conduction and Contractility: McMaster Pathophysiology Review (MPR); [cited 2012-2018 02.01.2018]. Available from: <http://www.pathophys.org/physiology-of-cardiac-conduction-and-contractility/>.
49. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long-QT syndrome. *Circulation*. 1998;98(18):1928-36.
50. F.Baltazar R. Basic and Bedside Electrocardiography. 1 ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2009 April 22, 2009. 9-23 p.
51. Zaidi M, Robert A, Fesler R, Derwael C, Brohet C. Dispersion of ventricular repolarisation: a marker of ventricular arrhythmias in patients with previous myocardial infarction. *Heart (British Cardiac Society)*. 1997;78(4):371-5.
52. Monitillo F, Leone M, Rizzo C, Passantino A, Iacoviello M. Ventricular repolarization measures for arrhythmic risk stratification. *World Journal of Cardiology*. 2016;8(1):57-73.
53. Wang JF, Shan QJ, Yang B, Chen ML, Zou JG, Chen C, et al. [Tpeak-Tend interval and risk of cardiac events in patients with Brugada syndrome]. *Zhonghua xin xue guan bing za zhi*. 2007;35(7):629-32.
54. Castro-Torres Y, Carmona-Puerta R, Katholi RE. Ventricular repolarization markers for predicting malignant arrhythmias in clinical practice. *World Journal of Clinical Cases*. 2015;3(8):705-20.
55. Cobos Gil MA, Garcia Rubira JC. Who was the creator of Bazett's formula? *Revista espanola de cardiologia*. 2008;61(8):896-7.
56. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS, Bailey JJ, Childers R, Deal BJ, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(11):982-91.
57. Johnson JN, Ackerman MJ. QTc: how long is too long? *British journal of sports medicine*. 2009;43(9):657-62.

58. Andersen MP, Xue JQ, Graff C, Kanters JK, Toft E, Struijk JJ. New descriptors of T-wave morphology are independent of heart rate. *Journal of electrocardiology*. 2008;41(6):557-61.
59. Antzelevitch C. Cellular Basis for the Repolarization Waves of the ECG. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1080:268-81.
60. Topilski I, Rogowski O, Rosso R, Justo D, Copperman Y, Glikson M, et al. The morphology of the QT interval predicts torsade de pointes during acquired bradyarrhythmias. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(3):320-8.
61. Shimizu M, Ino H, Okeie K, Yamaguchi M, Nagata M, Hayashi K, et al. T-peak to T-end interval may be a better predictor of high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy associated with a cardiac troponin I mutation than QT dispersion. *Clinical cardiology*. 2002;25(7):335-9.
62. Haarmark C, Graff C, Andersen MP, Hardahl T, Struijk JJ, Toft E, et al. Reference values of electrocardiogram repolarization variables in a healthy population. *Journal of electrocardiology*. 2010;43(1):31-9.
63. Antzelevitch C, Shimizu W. Cellular mechanisms underlying the long QT syndrome. *Current opinion in cardiology*. 2002;17(1):43-51.
64. Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Malhotra B, Green JT, et al. T(p-e)/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *Journal of electrocardiology*. 2008;41(6):567-74.
65. Castro Hevia J, Antzelevitch C, Tornes Barzaga F, Dorantes Sanchez M, Dorticos Balea F, Zayas Molina R, et al. Tpeak-Tend and Tpeak-Tend dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with the Brugada syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(9):1828-34.
66. Yamaguchi M, Shimizu M, Ino H, Terai H, Uchiyama K, Oe K, et al. T wave peak-to-end interval and QT dispersion in acquired long QT syndrome: a new index for arrhythmogenicity. *Clinical science (London, England : 1979)*. 2003;105(6):671-6.
67. Chaudry, II, Qamar S, Spodick DH. QT interval effects of normal QRS variation. *The American journal of cardiology*. 1994;74(6):628-9.

68. Sundqvist K, Sylven C. Cardiac repolarization properties during standardized exercise test as studied by QT, QT peak and terminated T-wave intervals. *Clinical physiology (Oxford, England)*. 1989;9(5):419-25.
69. Antzelevitch C. Drug-induced spatial dispersion of repolarization. *Cardiology journal*. 2008;15(2):100-21.
70. Kim SM, Hwang GS, Park JS, Shin JS, Kim GW, Yang HM, et al. The pattern of Tpeak-Tend and QT interval, and J wave during therapeutic hypothermia. *Journal of electrocardiology*. 2014;47(1):84-92.
71. Lepschkin E, Surawicz B. The measurement of the Q-T interval of the electrocardiogram. *Circulation*. 1952;6(3):378-88.
72. Surawicz B, Mangiardi ML. Electrocardiogram in endocrine and metabolic disorders. *Cardiovascular clinics*. 1977;8(3):243-66.
73. Arınç H, Gündüz H, Uyan C. Tiroid hormonu ve kardiyovasküler sistem. *Türkiye Klinikleri Cardiovascular Sciences*. 2006;18(2):138-42.
74. Tanabe Y. Effects of sympathetic stimulation and β -blockers on transmural dispersion of repolarization measured from 87-lead body surface mapping in patients with congenital long QT syndrome. *Circulation*. 2000;102:II-616 (abstract).
75. Tse G, Gong M, Wong WT, Georgopoulos S, Letsas KP, Vassiliou VS, et al. The Tpeak - Tend interval as an electrocardiographic risk marker of arrhythmic and mortality outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Heart rhythm*. 2017;14(8):1131-7.
76. Gurdal A, Eroglu H, Helvaci F, Sumerkan MC, Kasali K, Cetin S, et al. Evaluation of Tp-e interval, Tp-e/QT ratio and Tp-e/QTc ratio in patients with subclinical hypothyroidism. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*. 2017;8(3):25-32.
77. Altun A, Altun G, Ozkan B, Kaya M, Ozbay G. The relationship between ventricular repolarization and thyroid stimulating hormone. *Ann Noninvasive Electrocardiogr*. 1998;3:19.
78. Kweon KH, Park BH, Cho CG. The Effects of L-thyroxine Treatment on QT Dispersion in Primary Hypothyroidism. *Journal of Korean Medical Science*. 2007;22(1):114-6.

79. Nathaniel C CL, Azrin MA. QTc prolongation in hypothyroidism. *Journal of the American College of Cardiology*. 1994;23:36A.
80. Sharp NA, Neel DS, Parsons RL. Influence of thyroid hormone levels on the electrical and mechanical properties of rabbit papillary muscle. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 1985;17(2):119-32.
81. Zhang Y, Post WS, Cheng A, Blasco-Colmenares E, Tomaselli GF, Guallar E. Thyroid Hormones and Electrocardiographic Parameters: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS ONE*. 2013;8(4):e59489.
82. Yontar OC, Karaagac K, Tenekecioglu E, Tutuncu A, Demir M, Melek M. Assessment of ventricular repolarization inhomogeneity in patients with mitral valve prolapse: value of T wave peak to end interval. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2014;7(8):2173-8.
83. Panikkath R, Reinier K, Uy-Evanado A, Teodorescu C, Hattenhauer J, Mariani R, et al. Prolonged Tpeak to Tend Interval on the Resting Electrocardiogram Is Associated with Increased Risk of Sudden Cardiac Death. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2011;4(4):441-7.
84. Y. Hıca. Hipotirodizm ve hipertirodizm. Đn: Lavin N. *Endokrinoloji ve Metabolizma El Kitabı*. : Gneş Kitapevi; 2006. 396-400 p.
85. Koloğlu UAEG. *Endokrinoloji temel ve klinik*. 2. Baskı. 2. Baskı ed: MN medikal & Nobel Tıp Kitap Sarayı.
86. Dorr M, Ruppert J, Robinson DM, Kors JA, Felix SB, Volzke H. The relation of thyroid function and ventricular repolarization: decreased serum thyrotropin levels are associated with short rate-adjusted QT intervals. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(12):4938-42.
87. Messerli FH, Nunez BD, Ventura HO, Snyder DW. Overweight and sudden death. Increased ventricular ectopy in cardiopathy of obesity. *Archives of internal medicine*. 1987;147(10):1725-8.
88. Kannel WB, Plehn JF, Cupples LA. Cardiac failure and sudden death in the Framingham Study. *American heart journal*. 1988;115(4):869-75.

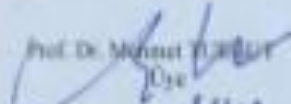
89. El-Gamal A, Gallagher D, Nawras A, Gandhi P, Gomez J, Allison DB, et al. Effects of obesity on QT, RR, and QTc intervals. *The American journal of cardiology*. 1995;75(14):956-9.
90. Braschi A, Abrignani MG, Francavilla VC, Francavilla G. Novel electrocardiographic parameters of altered repolarization in uncomplicated overweight and obesity. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2011;19(4):875-81.
91. Guo D, Zhou J, Zhao X, Gupta P, Kowey PR, Martin J, et al. L-type calcium current recovery versus ventricular repolarization: preserved membrane-stabilizing mechanism for different QT intervals across species. *Heart rhythm*. 2008;5(2):271-9.
92. Clemente D, Pereira T, Ribeiro S. Ventricular repolarization in diabetic patients: characterization and clinical implications. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2012;99(5):1015-22.
93. Macfarlane PW, Norrie J. The value of the electrocardiogram in risk assessment in primary prevention: experience from the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Journal of electrocardiology*. 2007;40(1):101-9.
94. Soliman EZ, Howard G, Cushman M, Kissela B, Kleindorfer D, Le A, et al. Prolongation of QTc and risk of stroke: The REGARDS (REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(16):1460-7.
95. Porwal V RP. QT interval in diabetes mellitus. *Int J Diab Dev Ctries*. 2005;25:46-9.
96. Marfella R, Rossi F, Giugliano D. Hyperglycemia and QT interval: time for re-evaluation. *Diabetes, nutrition & metabolism*. 2001;14(2):63-5.


Y.C.
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Biyomedikal Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Karar Tarihi	Toplanış Sayısı	Karar Sayısı
21/05/2017	2	2017/ 2-23

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Ayşe Sahn TUTAK'ın sorumluluğunda yapılması tasarlanan "Levodopa'nın tedavisi olan hipotansiyon hastalarının TSH değeri ile Tpeak-T end interval süreleri arasındaki ilişki" adlı proje için hazırlanmış olan ve 03/03/2017 tarihinde sunulan Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar İçin Başvuru Formu ile ilgili belgeler araştırmanın gereği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın yürütülme ile ilgili yasal düzenlemelere uyularak yürütülmesi ve sonuçlandırılması koşulu ile gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına ve Etik Kurul kararına başvuru sahibine iletilmesine toplantıya katılan Etik Kurul Üyeleri'nin oy birliği ile karar verilmiştir.


Prof. Dr. Mehmet KAYA
Başkan

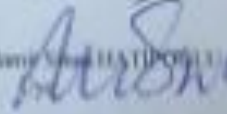

Prof. Dr. Mehmet T. ERGİL
Üye


Doç. Dr. Merve ARI
Üye

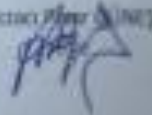

Doç. Dr. Feriye ÇELİK
Üye

(Katılmadı)
Ayvıkat Sema Akın ÖZEL
Üye

(Katıldı)
Doç. Dr. Fatih ÖÇKARDEŞ
Üye


Yrd. Doç. Dr. Havva Şenel HATİPOĞLU
Üye

(Katıldı)
Yrd. Doç. Dr. Ali PARLAR
Üye


İzzet Pinar ÖZNE
Üye