

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**HİPOTİROİDİZM HASTALARINDA LEVOTİROKSİN
TEDAVİSİNİN ENDOTEL FONKSİYONLARI, SOL
VENTRİKÜLÜN DİYASTOLİK FONKSİYONLARI VE
MYOKARD PERFORMANS İNDEKSİNE ETKİSİ**

Dr. NURTAÇ ÖZER

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE

2010

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**HİPOTİROİDİZM HASTALARINDA LEVOTİROKSİN
TEDAVİSİNİN ENDOTEL FONKSİYONLARI, SOL
VENTRİKÜLÜN DİYASTOLİK FONKSİYONLARI VE
MYOKARD PERFORMANS İNDEKSİNE ETKİSİ**

Dr. NURTAÇ ÖZER

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. VEDAT ŞİMŞEK

KIRIKKALE

2010

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Uzmanlık öğrencisinin adı: Dr. Nurtaç ÖZER

Çalışmanın Başlığı: Hipotiroidizm Hastalarında Levotiroksin Tedavisinin Endotel Fonksiyonları, Sol Ventrikülün Diyastolik Fonksiyonları ve Miyokard Performans İndeksine Etkisi

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesinde “Kardiyoloji Uzmanlık Eğitimi” çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıda belirtilen jüri üyeleri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 27.12.2010

İmza
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Kardiyoloji A.D
Jüri Başkanı
Doç. Dr. Haksun EBİNÇ

İmza
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Kardiyoloji A.D
Üye
Doç. Dr. Nesligül YILDIRIM

İmza
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Kardiyoloji A.D
Üye
Yrd. Doç. Dr. Vedat ŞİMŞEK

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, destek ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, yetişmemde büyük katkıları olan başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Doç. Dr. Haksun Ebinç ve tez danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Vedat Şimşek olmak üzere tezimde ve eğitimimde emeği geçen Sayın Yrd. Doç. Dr.M. Tolga Doğru, Sayın Yrd. Doç. Dr. Murat Tulmaç ve Sayın Doç. Dr. Nesligül Yıldırım hocalarıma saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık Eğitimim sırasında birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personelimize yardım ve desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Bu yoğun günlerimde sonsuz sevgi ve desteği ile her zaman yanımda olan sevgili eşim Hatice Özer'e, büyümeye çalışan, varlığından büyük mutluluk duyduğum moral kaynağım sevgili kızım Eslem Özer'e ve bu günlere gelmemi sağlayan sevgili aileme teşekkür ederim.

Dr. Nurtaç ÖZER

Aralık 2010

ÖZET

ÖZER N. Hipotiroidizm Hastalarında Levotiroksin Tedavisinin Endotel Fonksiyonları, Sol Ventrikülün Diyastolik Fonksiyonları ve Miyokard Performans İndeksine Etkisi, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2010.

Hipotiroidizm, tiroid bezinden tiroid hormon salgılanmasının azaldığı bir endokrinoloji hastalığıdır. Tiroid hormonları birçok organı etkilemenin yanında endotel yapısı ve kalp de bu etkilenen organlardan olup insan için hayati önem taşımaktadır.

Endotel, vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon, düz kas hücre proliferasyonu ile migrasyonunun inhibisyonu ve stimülasyonu, trombogenez ve fibrinoliz gibi faktörlerin düzenlendiği vasküler hemostazın ana düzenleyicisidir. Bu mekanizmalar arasındaki denge bozulursa endotel disfonksiyonu oluşur. Endotel disfonksiyonu, aterosklerotik plağın, ultrasonografik ve anjiyografik tespiti öncesinde, aterosklerozun en erken belirleyicilerinden biri olarak düşünülmektedir.

Hipotiroidizm ayrıca kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını etkileyerek kalp yetmezliğine zemin hazırlamaktadır. Diyastolik disfonksiyon, sistolik disfonksiyonun bir öncülü olabildiği gibi kalp yetmezliği olan hastaların %30-40'ında diyastolik disfonksiyon bulunmuştur.

Çalışmaya yaşları 18-65 arasında TSH değeri 4,2 uIU/ml üzerinde olan hipotiroidizimli 50 olgu alındı. Bu hastaların tedavi öncesi ve sonrası MPI, ABG ve EBG değerleri karşılaştırıldı. Sol ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını gösteren MPI tedavi öncesi $0,46 \pm 0,07$ iken tedavi sonrası $0,38 \pm 0,04$ değerine düşmüş olup bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Tedavi öncesi ABG değeri $11,27 \pm 3,70$ iken tedavi sonrası $18,30 \pm 4,81$ değerine yükselerek anlamlı olarak arttı ($p < 0,001$). ABG'deki anlamlı artışlar, endotel fonksiyonlarının tedavi ile iyileştiğini gösterdi.

Sonuç: Hipotiroidizm hem endotel fonksiyonlarında hem de kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında bozulma yaparak ateroskleroz ve kalp yetmezliği gelişimine katkı sağlamaktadır. Hipotiroidizm hastaları Levotiroksin tedavisini iyi

tolere etmişlerdir ve tedavi sonucunda kalbin diyastolik fonksiyonlarında ve endotel işlevlerinde anlamlı düzelmeler izlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hipotiroidizm, endotel disfonksiyonu, kalp yetmezliği, diyastolik disfonksiyon, miyokardiyal performans indeksi, Levotiroksin, akım bağımlı genişleme

ABSTRACT

OZER N. Effect of Levothyroxine Therapy on Endothelial Function, Left Ventricular Diastolic Function and Myocardial Performance Index in Hypothyroidism Patients, Kirikkale University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology. Thesis of Specialty, Kirikkale, 2010.

Hypothyroidism is an endocrinologic disorder with a decrease in secretion of thyroid hormone from the thyroid gland. Besides affected many organs, endothelial structure and the heart, are also affected from this disease.

Endothelium is the main regulator in vascular homeostasis such as vasoconstriction, vasodilatation, inhibition and stimulation of smooth muscle cell proliferation and migration, thrombogenesis and fibrinolysis. Endothelial dysfunction occurs when balance between these mechanisms deteriorate. Endothelial dysfunction is thought to be one of earliest predictors of atherosclerosis before the ultrasonographic and angiographic determination of atherosclerotic plaque.

Hypothyroidism can also affect the heart's systolic and diastolic function and it can establish the occurrence of the heart failure. Diastolic dysfunction is generally the precursor of systolic dysfunction and 30- 40% of patients with heart failure have diastolic dysfunction.

In the study, we admitted 50 hypothyroidism patients ages between 18-65 with TSH values over 4.2 uIU/ml. Flow mediated dilatation (FMD), endothelial independent dilatation and MPI values of these patients were compared before and after treatment. MPI which is associated with the systolic and diastolic functions of the left ventricle was $0,46\pm 0,07$ before treatment and decreased significantly to $0,38\pm 0,04$ after treatment ($p<0,001$). FMD values which were $\%11,27\pm 3,70$ before treatment revealed a significant increase $\%18,30\pm 4,81$ after treatment ($p<0,001$). This significant increase in FMD is found to be associated with improved endothelial functions.

Result: Hypothyroidism contributes to the development of atherosclerosis and heart failure by impairing endothelial function and the heart's systolic and diastolic function. Hypothyroidism patients tolerated the levothyroxine replacement therapy

well and as a result of treatment significant improvements in cardiac diastolic functions and endothelial functions are observed.

Keywords: Hypothyroidism, endothelial dysfunction, heart failure, diastolic dysfunction, myocardial performance index, levothyroxine, flow mediated dilatation

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|------|
| ONAY SAFYASI | iii |
| TEŞEKKÜRLER | iv |
| ÖZET | v |
| ABSTRACT | vii |
| İÇİNDEKİLER | ix |
| SİMGELER VE KISALTMALAR | xi |
| TABLolar | xiii |
| ŞEKİLLER | xiv |
| GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| GENEL BİLGİLER | 2 |
| 2.1. Tiroid bezi ve İşlevleri | 2 |
| 2.2. Tiroid Hormon Sentezi ve Salgı Mekanizması | 2 |
| 2.3. Tiroid Hormonlarının Transportu ve Metabolizması | 3 |
| 2.4. Tiroid Bezinde Hormon Salgısının Düzenlenmesi | 5 |
| 2.5. Tiroid Hastalıkları | 6 |
| 2.5.1. TSH Değerinin Klinik Durumları; | 6 |
| 2.5.2. T4 ve T3 Değerlerinin Klinik Durumları; | 6 |
| 2.6. Hipotiroidizm | 7 |
| 2.6.1. Hipotiroidizm Nedenleri | 8 |
| 2.6.2. Subklinik Hipotiroidizm | 9 |
| 2.6.3. Hipotiroidizmin semptom ve bulguları | 11 |
| 2.6.2. Hipotiroidizmin tedavisi | 13 |
| 2.7. Hipotiroidizmde Kardiyovasküler Hemodinami | 14 |
| 2.8. Hipotiroidizm ve Kardiyovasküler Hastalıklar | 15 |
| 2.9. Subklinik Hipotiroidizm’de Kardiyak Morfoloji ve Fonksiyon | 16 |
| 2.10. Hipotiroidizm’in Vasküler Sisteme Etkisi | 19 |
| 2.11. Hipotiroidizm ve Vasküler Risk Faktörleri | 20 |
| 2.11.1. Arteriyel sertlik | 20 |
| 2.11.2. Brakiyal Arter Akım Bağlı Genişleme | 21 |
| 2.12. Hipotiroidizm ve Kalp yetmezliği Riski | 21 |

| | |
|--|-----------|
| 2.13 Endotel Disfonksiyonu ve Ateroskleroz | 23 |
| 2.13.1. Endotel Disfonksiyonu ve Önemi | 23 |
| 2.13.2. Endotel Disfonksiyonunun Klinik Değerlendirilmesi | 24 |
| 2.14. Kardiyak Fonksiyonların Değerlendirilmesi | 26 |
| 2.14.1. Kalp Döngü Fizyolojisi | 26 |
| 2.14.2. Sistolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi | 28 |
| 2.14.3. Diyastolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi | 30 |
| 2.14.4 Miyokard Performans İndeksi | 31 |
| GEREÇ VE YÖNTEM | 34 |
| 3.1. Hasta Seçimi | 34 |
| 3.2. Çalışma Yöntemi | 35 |
| 3.3. Endotel İşlevinin Ölçümü | 36 |
| 3.4. İstatistiksel İncelemeler | 37 |
| 3.5. Etik Kurul Onayı | 37 |
| BULGULAR | 38 |
| 4.1. Çalışma Grubunun Demografik Verileri | 38 |
| 4.2. Tedavi öncesi ve sonrası Tiroid hormon değerlerinin karşılaştırılması | 39 |
| 4.3. Tedavi öncesi ve sonrası kalbin diyastolik fonksiyonlarının karşılaştırılması | 39 |
| 4.4. Tedavi öncesi ve sonrası akıma bağlı genişleme ve endotel bağımsız genişlemenin karşılaştırılması | 40 |
| 4.5. TSH düşüş miktarı ile MPI, ABG ve EBG arasındaki ilişki | 42 |
| TARTIŞMA | 44 |
| SONUÇ VE ÖNERİLER | 48 |
| KAYNAKLAR | 49 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

- A:** Geç Diyastolik Dalga
ABG: Akım Bağımlı Genişleme
ABGY: Akım Bağımlı Genişleme Yanıtı
ACTH: Adrenokortikotropik Hormon
ADMA: Asimetrik Dimetilarjinin
ALT: Alanin aminotransferaz
Alx: Aort Büyüme İndeksi
AST: Aspartat aminotransferaz
ATP: Adenozin Trifosfat
BÇ: Bazal Çap
CRP: C-Reaktif Protein
DDAH: Dimetilarjinin Dimetil Amino Hidrolaz
DİT: Diiyodotirozin
DZ: Deselerasyon Zamanı
E: Erken Diyastolik Dalga
EBG: Endotelden Bağımsız Genişleme
eNOS: Nitrik Oksid Sentetaz
GPCR: G Protein Bağlayan Reseptör
HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
İVGZ: İzometrik Gevşeme Zamanı
İVKZ: İzometrik Kasılma Zamanı
KY: Kalp Yetmezliği
LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein
L-NMMA: NG-Monometil-L-Arjinin
MİT: Monoiyodotirozin
MPİ: Miyokard Performans İndeksi
NBGY= Nitrat Bağımlı Genişleme Yanıtı
NO: Nitrik Oksid
PW: Pulse Wave

RA: Romatoid Artrit
RAİ: Radyoaktif İyot
SA: Serum Albümin
SLE: Sistemik Lupus Eritematozus
SVR: Sistemik Vasküler Rezistans
T3: Triiyodotironin
T4: Tiroksin
TBG: Tiroksin Bağlayıcı Globulin
TBPA: Tiroksin Bağlayıcı Prealbümin
TRH: Tirotropin Serbestleştirici Hormon
TSH: Tiroid Stimülan Hormon
VKİ: Vücut Kitle İndeksi

TABLolar

| | |
|---|----|
| Tablo 1. Tiroid disfonksiyonunda kardiyovasküler hemodinamik değişiklikler | 14 |
| Tablo 2. Israrcı orta derecede tiroid hormon eksikliğinde görülen uzun dönem kardiyovasküler sonuçlar..... | 18 |
| Tablo 3. Normal diyastolik fonksiyon ve diyastolik disfonksiyonun evreleri | 31 |
| Tablo 4. Hastaların demografik özellikleri | 38 |
| Tablo 5. Tiroid Hormon Testlerinin tedavi öncesi ve sonrası değerleri..... | 39 |
| Tablo 6. Tedavi öncesi ve sonrası ekokardiyografik parametreler-1 | 40 |
| Tablo 7. Tedavi öncesi ve sonrası ekokardiyografik parametreler-2 | 40 |
| Tablo 8. Tedavi öncesi ve sonrası brakial arterden alınan endotel fonksiyonlarına yönelik veriler..... | 41 |

ŞEKİLLER

| | |
|---|----|
| Şekil 1. Brakiyal arter çapının istirahatte ve işlem sonrası ultrasonografi ile ölçülmesi | 25 |
| Şekil 2. performans indeksinin elde edilşinin şematik gösterimi..... | 32 |
| Şekil 3. Tedavi öncesi ve sonrası Akım bağımlı genişleme(ABG) değerinin karşılaştırılması..... | 41 |
| Şekil 4. Tedavi öncesi ve sonrası Endotelden bağımsız genişleme (EBG) değerinin karşılaştırılması | 42 |
| Şekil 5. Tedavi sonrası TSH azalma miktarı ile ABG artış miktarı arasındaki korelasyon | 43 |
| Şekil 6. Tedavi sonrası TSH azalma miktarı ile EBG artış miktarı arasındaki korelasyon | 43 |

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hipotiroidizmin aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olduğu bilinmektedir (1, 2). Tiroid hormon bozukluğu olan hastalarda insülin direnci, hiperkolestrolemi, artmış LDL oksidasyonu, hiperkoagulabilite, artmış periferik vasküler direnç gibi multifaktöriyel değişiklikler sonucu ateroskleroz süreci hızlanmaktadır (1, 3).

Tiroid hormonlarının kardiyovasküler sistem üzerinde birçok etkisi bulunmaktadır. Hipotiroidizmde tiroid hormon seviyelerinin düşmesiyle hemodinamik değişikliklere bağlı olarak dolaşım sistemi ve kalpte çeşitli değişiklikler olmakta ve kardiyovasküler hastalık riski artmaktadır. Hipotiroidizmde kalpte çeşitli değişikliklere bağlı olarak diyastolik fonksiyonlarda bozulmalar görülmektedir. Bu diyastolik fonksiyonlardaki değişiklikler de kalbin transtorasik ekokardiyografi ve doku doppler ile ayrıntılı incelenmesiyle saptanabilmektedir (4).

Endotel disfonksiyonunun ateroskleroz öncülü olduğu, ateroskleroz gelişmeden önce riskli hastalarda endotel disfonksiyonunun geliştiği, endotel hasarı ve disfonksiyonunun göstergesi olarak akıma bağlı dilatasyonun riskli hastalarda azaldığı gösterilmiştir (5, 6).

Vasküler homeostazın ana düzenleyicisi olan endotel, vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon, düz kas hücre proliferasyonu ile migrasyonunun inhibisyonu ve stimülasyonu, trombogenez ve fibrinoliz arasındaki dengeyi sağlar (7, 8). Bu denge bozulursa endotel disfonksiyonu oluşur. Aterosklerotik plağın, ultrasonografik ve anjiyografik tespiti öncesinde, endotel disfonksiyonunun aterosklerozun en erken belirleyicisi olduğu düşünülmektedir (6).

Çalışmamızın amacı hipotiroidi hastalarında ateroskleroz öncü göstergelerinden biri olan endotel işlev bozukluğunu ve kalbin diyastolik işlev bozukluğunu basit bir ultrasonografi ve ekokardiyografi tetkiki ile ortaya koymak ve levotiroksin tedavisinin endotel işlev bozukluğu ve kalbin diyastolik fonksiyonları üzerine olan etkilerini göstermektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid bezi ve İşlevleri

Tiroid bezi boyun bölgesinde, trakeanın önünde, krikoid kıkırdak ve suprasternal çentik arasında yerleşmiştir. Normalde 12-20 gram boyutunda olup damarsal yönden zengin ve yumuşak kıvamdadır.

Tiroid bezi gestasyonun üçüncü haftası süresince primitif farinksin tabanından gelişir. Bez dil tabanında foramen cecumdan tiroglossal kanal boyunca boyundaki son yerleşim yerine göç eder. Tiroid hormon yapımı normal olarak gestasyonun 11. haftasında başlar (9).

2.2. Tiroid Hormon Sentezi ve Salgı Mekanizması

Tiroid bezi, hipofizden salınan Tiroid Stimulan Hormonu (TSH) etkisiyle tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) olmak üzere iki hormon salgılamakta, etkilerini bu iki hormon vasıtasıyla göstermektedir. T3, T4'e göre çok daha güçlü etkiye sahiptir. T4 periferde monodeiodinizasyonla T3'e dönüştürülür. T3 etkilerini nükleer ve nükleer olmayan düzeyde gösterir. Nükleer düzeydeki etkileri gen ekspresyonunun düzenlenmesi üzerindedir. Tiroid hormonu tüm dokularda ve metabolik süreçlerde etkin olmasına rağmen etkileri en belirgin olarak kardiyovasküler sistemde karşımıza çıkmaktadır. Tiroid-kardiyovasküler sistem ilişkisi 200 yıla yakın zamandır bilinmektedir (10, 11).

Tiroid hormonları tirozin amino asitlerine iyot bağlanması sonucuyla oluşurlar. Tiroid bezinin en fazla sentezlenen hormonu tiroksin (T4), en etkin hormonu ise triiyodotironindir(T3). Tiroid folikül hücrelerinde hormon sentezi belirli bir polarite izlenerek yapılır. Bu polarite hücrenin bazal bölgesinde başlar, apikal yöne doğru ilerler, membranın dış yüzünde sonlanır. Sentezin ilk adımı iyodun hücre içine alınmasıdır. İyot hücreye difüzyonla girebilen bir iyondur. Ancak gereksinimin arttığı koşullarda aktif pompalar devreye girer. Enzim aktivasyonu ve adenozin trifosfat (ATP) kullanılarak transport hızlandırılır. Transportun bazal membranda Na-K-ATP'az aracılı Na transportuna bağlı olduğu saptanmıştır. Aktif transportla

bezdeki iyot konsantrasyonu plazmadaki konsantrasyonunun yaklaşık 100 katına çıkabilir. Aktif iyot transportu tiroid bezi dışında ince barsak, tükürük bezleri, deri meme ve plasenta dokularında da görülür. Ancak en yüksek transport, her zaman tiroid bezinde gerçekleşmektedir (12).

Sentez olayında ikinci önemli aşama iyodun hızlı okside olmasıdır. Peroksid sistemi, iyodu oksitlenmeye yönlendirmektedir. Okside olmuş iyot, tirozin aminoasidine bağlanmaya hazır demektir, bu olaya organifikasyon adı verilir. Tirozine bağlanan her iyot, farklı hormon formlarını oluşturur. Monoiyodotirozin (MİT) bir iyodun, Diiyodotirozin (DİT) iki iyodun tirozine bağlandığını belirtir. MİT ve DİT hormonun inaktif formlarıdır. İyodize olmuş tirozin aminoasidlerinin eşleşmesi (coupling) sentezin son aşamasıdır, böylece T4 (tiroksin) ve T3 (triiyodotironin) hormonlarının sentezi gerçekleşir. T4 iki DİT molekülünün birleşmesi, T3 ise bir MİT ile bir DİT'in birleşmesi sonucu oluşur. T3 hormonu folikülde sentezlendiği gibi, birçok dokuda T4'ün metabolize olmasıyla da oluşabilir.

Tiroid bezinde sentezlenen ve tiroid hormonlarının yapımı için mutlaka gerekli olan tiroglobulin büyük bir glikoproteindir. T4 ve T3 iyodotironinleri ve DİT, MİT iyodotirozinleri, tiroglobulin molekülü içinde sentezlenir ve depolanırlar. Tiroglobulin moleküllerinin normal serumda çok düşük düzeylerde olması gerekir (12). Ölçülebilir düzeyde tiroglobulin konsantrasyonu, tiroid hastalıklarının tipine göre değişir, özellikle tiroid tümörlerinde TSH düzeyindeki artışa bağlı olarak büyük artışlar gösterebilir. Tiroid hormonları, sentezi tamamlandıktan sonra folikülde, çok yüksek düzeylerde depolanırlar. Böylece depo hormonuyla vücut 2-3 ay kadar, yeni hormon sentezi yapılmaksızın kendini idare edebilmektedir. Bu nedenle sentezin durması koşulunda, yetersizlik belirtileri ancak birkaç ay sonra ortaya çıkar. Bu durum tiroglobulin moleküllerinin hormonu koruyucu etkisiyle de açıklanabilir.

2.3. Tiroid Hormonlarının Transportu ve Metabolizması

Sağlıklı bir erişkinde tiroid bezinden salgılanan T4 miktarı 80 ng/gün, T3 ise 6 ng/gündür. Ancak T4'ün periferik organlarda deiyodinasyonu, T3 düzeyini %80 oranında artırır. T4'ün T3'e dönüşümü deiyodinaz enzimleriyle, öncelikle karaciğer ve böbrekte gerçekleşir.

Deiyodinaz enzimleri buldukları organa göre farklı tiplerde tanımlanmaktadır. Plazma ve karaciğerde oluşan deiyodinasyon olayları Tip I, beyin, hipofiz bezi, kahverengi yağ dokusundaki deiyodinasyon olayları ise Tip II olarak sınıflandırılmaktadır. T3'ün 5' monoiyodinaz enzimi üzerine baskılayıcı etkisi de farklı organlarda değişmektedir. Örneğin hipofiz bezinde T4'ün T3'e dönüşümünü karaciğer ve böbreğe oranla oldukça düşüktür. Tiroid bezinde hormon sentezi özellikle hipofiz dolaşımındaki T3 hormonlarıyla bağıntılıdır (12).

Tiroid hormonları kana verildikten sonra özel taşıyıcı proteinlere bağlanırlar. Tiroid hormonlarının bağlandığı proteinler üç tiptir; tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), tiroksin bağlayıcı prealbumin (TBPA) ve serum albumini (SA). Bu proteinlerin tümü karaciğerde yapılmaktadır.

TBG, tiroid hormonlarının başta gelen taşıyıcı proteindir. 63.000 mol. ağırlığında bir glikoproteindir. %75 T4, %50 T3 taşıyabilir.

TBPA, T4'e karşı afinitesi düşük proteindir. Globuline göre 1/100 oranında daha az T4 molekülü bağlamaktadır.

SA, plazmada yüksek konsantrasyonda bulunur. Ancak, tiroid hormonlarına karşı afinitesi oldukça düşüktür. Bağlı hormonun dolaşımdaki yarı ömrü T4 için 1 hafta, T3 için 1-3 gün olarak belirlenmiştir. Özetle tiroid hormonlarının taşınmasında ana taşıyıcı TBG'dir. TBPA, T3'ü taşımaz, T4'ü taşıması %20 oranındadır. Albumin ise kandaki total T4'ün sadece % 10'unu taşır (13).

Hücrelere geçen tiroid hormonları, membranları geçerek sitoplazmaya katıldığında bu kez hücre proteinlerine bağlanır. Bağlanma olayı kandaki gibi T4'e karşı yüksek oranda T3'e karşı ise düşük oranda olur. T3'ün hücredeki etkisi T4'e oranla yaklaşık dört kat daha hızlıdır, hücresel aktivite 2-3 gün içinde oluşur.

Hormonların hücre içi etkisi reseptörler aracılığıyla olur. Reseptöre bağlanma %90 oranında T3, %10 oranında T4'e aittir. Deiyodinasyon olayı reseptöre bağlanma aşamasında gerçekleşebilir. Bu nedenle hücredeki T4'ün T3'e dönüşümüyle, T3 düzeyi arttırılabilir.

2.4. Tiroid Bezinde Hormon Salgısının Düzenlenmesi

Tiroid bezinin hormon sentezlemesi, depolaması ve salgılaması hipotalamus-hipofiz-tiroid bezi ekseninde sıkı kontrol altındadır. Tetikleme olayı, hipotalamusun tirotropin serbestleştirici hormon (TRH) sentezi ile başlar. Hipofiz sapının median eminans bölgesinde portal sisteme katılan TRH, hipofiz ön lobunda TSH reseptörlerini taşıyan hücreleri uyarır. Hipofiz hücrelerinin salgıladıkları TSH dolaşım yoluyla tiroid bezine ulaştığında endokrin bez aktive olur. Kısaca hipotalamus-hipofiz-tiroid ekseninde sırasıyla TRH-TSH- T3 ve T4 hormonları salgılanır.

Bu noktadan itibaren hormonların negatif geribildirim etkisi başlar. Tiroid hormonları hipofiz bezini etkiler, böylece TSH sentez ve salgısı baskılanır. TSH salgısının azalmasıyla birlikte TRH'nın da azaldığı görülür. Ancak T3, T4 hormonlarının hipotalamik düzeyde baskılayıcı etki mekanizması kesinleşmemiştir.

TSH salgısının düzenlenmesi TRH, somatostatin, tiroid hormonları ve dopamin tarafından yapılmaktadır. Hipotalamik hormonlardan TRH uyarıcı, somatostatin baskılayıcı özellikleriyle TSH salgısını dengelerler. TRH, TSH sentez ve salınımının majör pozitif düzenleyicisidir. TRH fosfotidilinozitol devri ve hücre içi kalsiyum serbestleşmesi oluşturmak için fosfolipaz C'yi aktive eden GPCR (G protein bağlayan reseptör) vasıtasıyla etki eder. TRH uyarısıyla artan TSH salgısı hipofiz bezinde dopamin konsantrasyonu yükseldikçe azalır. Benzer şekilde TSH uyarısıyla artan tiroid hormonları (özellikle T3) negatif geribildirim kuralıyla TSH salgısını baskılar. TSH salgısı lokal olarak dopaminin kontrolü altındadır, ancak sentez ve salgısının temel baskılayıcısı T3 hormonudur. Tiroid hormonları TSH'nın uyarıcı etkisiyle sentezlenip salgılanırlar. Tiroid hormonları kanda yükseldikçe TSH salgısı baskılanır ve hormonun aşırı salgılanması engellenir.

Serum TSH konsantrasyonu ölçümleri Hipotiroidizm ve Hipertiroidizm teşhis ve takibinde değerli olmaktadır. Günümüzde immünoimetrik tahlil teknolojisi kullanılarak serum TSH'nın üst ve alt limitlerini tanımlamak mümkündür. Serum TSH konsantrasyonunun normal aralığı farklı laboratuvarlarda değişmekte olup referans hazırlama ve kullanılan metoda bağlı olarak genellikle 0,5-5 mU/L arasındadır (14).

2.5. Tiroid Hastalıkları

Tiroid hastalıklarının değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan testler TSH(normal sınırları: 0.4-4.8 μ Iu/mL), serbest T4 (normal sınırları: 4.5-12.0 μ g/dL) ve serbest T3'dür (normal sınırları: 80-180 ng/dL).

2.5.1. TSH Değerinin Klinik Durumları;

1. TSH düzeyinin arttığı durumlar;
 - a) Primer hipotiroidizm,
 - b) Tirotoksikozis.
 - c) Tirotropin üreten tümörler,
2. TSH düzeyinin azaldığı durumlar;
 - a) Hipertiroidizm,
 - b) Sekonder ve tersiyer hipotiroidizm.

2.5.2. T4 ve T3 Değerlerinin Klinik Durumları;

1. T4 düzeyinin arttığı durumlar;
 - a) Hipertiroidizm,
 - b) Akut tiroiditler,
 - c) Tirotoksikozis factitia,
 - d) TBG'yi artıran klinik durumlar,
 - e) Hepatitler, karaciğer hastalığı,
 - f) Yenidoğanlar
 - g) Levotiroksin tedavisi
2. T4 düzeyinin azaldığı durumlar;

- a) Hipotiroidizm,
 - b) TBG'yi azaltan klinik durumlar,
 - c) Hipoproteinemiler,
 - d) Triiodotironin tedavisi
3. T3 düzeyinin arttığı durumlar;
- a) Hipertiroidizm,
 - b) T3 tirotoksikozis,
 - c) Akut tiroiditler
 - d) TBG'yi arttıran klinik durumlar,
 - e) Triiodotironin tedavisi.
4. T3 düzeyinin azaldığı durumlar;
- a) Hipotiroidizm,
 - b) Açlık, beslenme bozuklukları, akut ve kronik hastalık

2.6. Hipotiroidizm

Tiroid bezinden tiroid hormonunun salınımının azalmasından kaynaklanan bir klinik durumdur. Tiroid hormonu sekresyonunun azalması, tiroid bezi yetmezliği (primer hipotiroidizm), hipofiz(sekonder hipotiroidizm) veya hipotalamik hastalık (tersiyer hipotiroidizm) nedeniyle olabilir (15). Kretinizm ise doğumdan itibaren başlayan ve entelektüel ve fiziksel gelişmede anormalliklere neden olan hipotiroidizm formudur.

İnsidans coğrafi bölgelere göre değişmektedir. Amerika Birleşik Devletleri gibi yeterli iyod kaynağı olan bölgelerde %0.8-1.0 iken iyot eksikliği olan bölgelerde 10-20 kat daha fazla görülür (15).

2.6.1. Hipotiroidizm Nedenleri

Primer Hipotiroidizm

1.Tiroid dokusunun azalması; dokunun otoimmün süreç tarafından yıkımı, örneğin; Hashimoto tiroiditi (atrofik ve guatrli formları), Graves hastalığının son evresinde oluşur.

2.Dokunun iyatrojenik süreçler tarafından yıkımı; I131 tedavisi, cerrahi (tiroidektomi), radyasyona maruziyet.

3.Dokunun infiltratif süreçler tarafından yıkımı; amiloidoz, lenfoma, skleroderma gibi hastalıklar.

4.Tiroid hormon biyosentezinde defektler; konjenital enzim defektleri, TSH reseptöründe konjenital defektler, iyod eksikliği veya fazlalığı, ilaç kaynaklı(thionamidler, lithium, sulfonamid vb.), interlökinler, tümör nekrotizan faktör vb.

Sekonder ve Tersiyer Hipotiroidizm

1.Pituiter kaynaklı; panhipopitüitarizm, neoplazm(hipofiz adenomu, meningiom, disgerminom vb), radyoterapi, kafa travması, cerrahi, sheehan sendromu

2.İzole TSH eksikliği, TSH- β veya Pit-1 mutasyonu

3.Hipotalamik; konjenital, infeksiyon, sarkoidoz vb. granümatöz hastalıklar.

4.Geçici hipotiroidizm; sessiz ve subakut tiroiditler, tiroksin tedavisinin kesilmesi.

5.Tiroid hormonuna generalize direnç.

Hipotiroidizm olgularının 90-95%'i primer hipotiroidizmdir. Erişkinde en sık hipotiroidizm nedeni otoimmün kaynaklıdır. Otoimmün kaynaklı hipotiroidizmde, tiroid peroksidaz, tiroglobulin ve TSH reseptörüne karşı antikorlar gelişir. Anti-TPO ve anti-Tg antikorları otoimmünite belirteçleridir. Otoantikor varlığı tiroid hormon yapımını azaltabileceği gibi arttırabilir fakat genellikle hipotiroidizm gelişmesiyle

sonuçlanır. Anti-tiroid antikorlarına ek olarak, pankreas, adrenal, paratiroid ve gonadlardaki proteinlere karşı da otoantikorlar oluşabilir. Etkilenen hastalarda poliglandüler endokrin eksikliği durumları ortaya çıkmakta olup bunlarda aile anamnezi önemlidir.

Otoimmün tiroid hastalığının, pernisiyöz anemi, SLE, RA, Sjögren sendromu, kronik hepatit, Myastenia gravis gibi endokrin kökenli olmayan hastalıklarla artmış ilişkisi mevcuttur.

Hipotiroidizmde, TSH hipersekresyonu tiroidde aşırı büyüme sonucu guatr oluşumuna neden olabilir. İyot fazlalığında, iyodun indüklediği tiroid hormon yapımındaki inhibisyon hipotiroidizme yol açar (Wolff-Chaikoff etkisi). Bu durum özellikle altta yatan tiroid hastalığı olanlarda ortaya çıkmaktadır.

TSH beta subünitesinde mutasyon sonucu inaktif TSH oluşarak sekonder hipotiroidizme yol açar. Hipotalamik hipotiroidizm, azalmış TRH sekresyonuna bağlı TSH sentezinde bozulma sonucunda ortaya çıkmaktadır. TRH uyarısı olmadan oluşan TSH normal glikolizasyon gösteremez, biyolojik aktivitesinde azalma vardır. Başka bir hipotalamo hipofizer neden de genellikle diğer hormon eksiklikleri ile beraber olan durumlar, sarkoidoz, histiositosis gibi granülomatöz hastalıklar, bu bölgenin tümörleri, operasyonu ya da radyoterapisidir (16).

2.6.2. Subklinik Hipotiroidizm

Subklinik Hipotiroidizm, en sık görülen tiroid fonksiyon bozukluğudur (17). Büyük popülasyonlu 3 büyük çalışmadan (the Wickham Survey, the Colorado Thyroid Disease Prevalence Study, and the National Health and Nutrition Examination Survey III) elde edilen epidemiyolojik kayıtlarda subklinik hipotiroidizm prevalansı %4-10 olarak görülmüş ve bu durum yaşla beraber anlamlı olarak artarak yaşamın 9. dekadında prevalansı %15-20 dolaylarına ulaştığı saptanmıştır (18-20). Subklinik hipotiroidizmin şiddetli hipotiroidizme ilerlemesi %2-5 oranında olmaktadır ve bu oran TSH 6 mIU/L üzerinde olanlarda ve pozitif tiroid antikorları olanlarda artmaktadır (21).

Subklinik hipotiroidizm en az 5 durumda bulunabilir.

- 1) Hafif, tanımlanmamış tiroid yetmezliği
- 2) Yetersiz tedavi edilmiş klinik hipotiroidi
- 3) Fazla tedavi almış aşikâr hipertiroidi
- 4) Tiroid aksındaki geçici bozukluklar
- 5) Ötiroid varyantlar (22, 23).

Tiroid yetersizliği dört evreye ayrılabilir.

Evre a: En erken evre olup TRH 'ya abartılı yüksek cevap veren normalin üst sınırında TSH ve normal sınırlarda serbest T4 seviyesi olur.

Evre b: TSH 'ın 5-10 μ IU/ml arasındaki hafif yükseklik evresidir.

Evre c: TSH'nin 10 μ IU/ml üzerinde olduğu tiroid yetersizliğinin devam ederek ilerlediği evrelerdir.

Evre d: TSH 10 μ IU/ml üzerine yükseldiği aşikâr hipotiroidinin geliştiği dönemdir.

Tespit edilen subklinik hipotiroidinin %55-85 'i evre b 'de hafif yüksek TSH (5-10 μ IU/ml) değerine sahiptir (24).

Geniş toplum çalışmaları, yüksek tiroid antikor seviyelerinin tiroid yetmezliği için gösterge olarak kullanılabileceğini ve seronegatif subklinik hipotiroidilerde aşikâr hipotiroidi gelişme riskinin daha düşük olduğunu desteklemektedir (18).

Subklinik hipotiroidi klinik hipotiroidizmin gelişimine neden olan tiroid rahatsızlığının ilk adımını oluşturur. Subklinik hipotiroidili hastaların yılda yaklaşık %3-18'i klinik hipotiroidizme ilerler (25).

2.6.3.Hipotiroidizmin semptom ve bulguları

Semptomlar;

Yorgunluk,

Deri kuruluğu,

Üşüme,

Saç dökülmesi,

Konsantrasyon güçlüğu,

Unutkanlık,

Konstipasyon,

İştah azalması, kilo artışı,

Dispne,

Ses kalınlaşması,

Menoraji (daha sonra oligomenore veya amenore),

Parastezi,

İşitme kaybı.

Bulgular;

Kuru ve kaba cilt,

Yüz, el ve ayaklarda şişme,

Diffüz alopesi,

Periferik ödem,

Tendon reflekslerinde gecikme,

Karpal tünel sendromu,

Seröz boşluklarda sıvı toplanması (15).

Hipotermiyle ilerleyebilen stupor durumu miksödem komasına kadar ilerleyebilir. Miksödem komasına yatkınlık yapan faktörler, kan kaybı, hiponatremi, soğuğa çıkma, travma, enfeksiyon ve narkotiklerin tüketilmesidir. Arteriyel PCO2'deki artma solunum depresyonuna neden olabilir. Miksödem koması tıbbi acildir. Bugünkü tedavi imknlarına rağmen mortalite %20 dolaylarındadır.

Tiroid bezi, sebebe bağlı olarak normal boyutta, büyük olabilir veya hiç palpe edilemeyebilir.

Azalan serum T4 düzeyi, hipotiroidizmin tüm çeşitlerinde ortaktır. Serum TSH primer hipotiroidizmde artmıştır, sekonder hipotiroidizmde normal veya azalmıştır. Serum kolesterol, kreatinin fosfokinaz ve laktat dehidrojenaz yükselebilir. EKG'de bradikardi, düşük ampltdl Q kompleksleri ve dzleen veya ters dönen T dalgaları görülebilir (15).

Hipotiroidizmden klinik olarak Őüphe ediliyorsa, öncelikle serbest T4 ve TSH'a bakılmalıdır. Serbest T4 ve TSH normal ise hasta tiroiddir. Serbest T4 azalmış ve TSH artmış ise bu primer hipotiroidizm için diagnostiktir, T3 düzeyleri kullanışlı değildir, çünkü hafif hipotiroidizmde normal bulunur. Serbest T4 azalmış ve TSH normal veya azalmış ise sekonder veya tersiyer hipotiroidizmdir. Hastada, serbest T4 artmış ve TSH artmış ise tiroid hormon rezistansı vardır. Hipofizer hipotiroidizmle beraber sıklıkla diğer hipofizer yetmezlik bulguları da mevcuttur. Bu durum ACTH eksikliğinin neden olduğu sekonder adrenal yetmezliği belirlemede önemlidir.

Anti-Tiroid antikorların varlığı Hashimoto hastalığı ile uyumludur ve hipotiroidizm gelişmesinde bir risk faktörüdür.

Hipotiroidizmin erken dönemlerinde serbest T4 ve total T4 normalin biraz altında, T3 normal ve TSH artmış bulunur. Bu duruma subklinik hipotiroidizm denir. Hastalar çok az belirti verir veya belirti yoktur. Çünkü normal T3 seviyeleri normal

metabolik durumlarını sürdürmek için yeterlidir. Bunların çoğu daha sonra klinik hipotiroidizme ilerler. Hashimoto hastalığında veya Graves hastalığı sebebiyle verilen RAİ tedavisi sonucunda subklinik hipotiroidizm durumu sıklıkla gelişir.

2.6.2.Hipotiroidizmin tedavisi

Hipotiroidizm tedavisinde Levotiroksin tedavisi tercih edilmektedir. Yetişkinlerde 25 microgram/gün gibi düşük doz başlanıp giderek arttırılır. TSH normale gelene kadar arttırılır. Sekonder hipotiroidizmden şüphelenildiği zaman adrenal yetersizliğe dikkat etmek gerekir, bundan dolayı L-tiroksin tedavisine kortikosteroid tedavisinden sonra geçilmelidir (15).

Hastalara Levotiroksin preparatının ömür boyu kullanmaları gerektiği anlatılmalıdır. Malabsorpsiyon, antiasid, kolestiramin, lovastatin, ferröz sülfat, rifampin ile birlikte alındığında doz arttırılmalıdır. T3 ve T4 seviyeleri 2-3 haftada normale gelir. TSH seviyeleri 3-4 haftada veya daha uzun sürede normalleşir bu yüzden kontrol aralığı en erken 4-6 hafta sonra olmalıdır.

Klinik iyileşme 2-3 haftada başlar. Tam iyileşme birkaç ay sürebilir. Hastaların takibi yılda 1-2 kez fizik muayene, serbest T4, serbest T3, TSH düzeyleri ile yapılmalıdır. TSH seviyesi uygun replasmanın iyi bir göstergesidir.

Subklinik hipotiroidizmde tedavi tartışmalıdır. Amerika klinik endokrinologlar derneğinin 2002 yılında yayımlanan klavuzunda, Levotiroksin tedavisinin TSH>10 mIU/L olduğunda başlanması önerilmektedir. TSH seviyesinin hafif yüksek olduğu durumlarda (4,5-10 mIU/L) tedavi tartışmalıdır fakat tiroid bezinde büyüme, tiroid otoantikör pozitifliği, artan LDL seviyesi(LDL/HDL>3), azalmış egzersiz toleransı ve hafif konjestif kalp yetmezliğinde tedavi başlanabilir. Colorado çalışmasında subklinik hipotiroidizm olan bireylerin %75'ide serum TSH seviyeleri 5-10 mIU/L arasında izlenmiştir (19). Genel popülasyonda orta derece hipotiroidizm prevalansının yüksek olması, orta derece tiroid disfonksiyonunun artmış kardiyovasküler sistem hastalıkları riski ile ilişkisini saptamada önemli olduğunu gösterir, bu da replasman tedavisi ihtiyacını belirler.

2.7. Hipotiroidizmde Kardiyovasküler Hemodinami

Yetersiz salgılanan tiroid hormonlarının hemodinamik sonuçları, kalp ve damar sistemini olumsuz etkiler. Nabız, kan hacmi, sol ventrikül atım hacmi, ejeksiyon fraksiyonu ve kardiyak output düşer (26) (Tablo 1).

Tiroid hormonların kardiyak miyositler üzerine direk etkisinin azalmasına ek olarak, indirekt olarak periferde oksijen tüketiminde azalma ve hemodinamik parametrelerde değişiklikler oluşmaktadır(örn. arterial rezistansta artış). Buna ek olarak, hipotiroidizm hastalarında sempatoadrenal sistem sensivitesinde azalmanın rolü olabilmektedir ama henüz bu kanıtlanamamıştır. Hipotiroidizimli hayvanlardan elde edilen kardiyak papiller kasların kuvvet-hız eğrisinde bir çökme ve gerginlik oluşmasında azalma olduğu gösterilmekte ve buda önemli kasılma anormalliklerine işaret etmektedir. Tüm bu anormallikler tiroid hormonu verilmesiyle normale döner.

Tablo 1. Tiroid disfonksiyonunda kardiyovasküler hemodinamik değişiklikler

| | Hipertiroidizm | Hipotiroidizm |
|----------------------------------|----------------|---------------|
| Sistemik vasküler direnç | ↓↓ | ↑ |
| Dolaşım süresi | ↓↓ | ↑ |
| Diyastolik kan basıncı | ↓ | ↑ |
| Arteriyel direnç | ↓ | ↑ |
| Venöz direnç | ↑ | - |
| Sistolik kan basıncı | ↑ | ↓ |
| Kardiyak output | ↑ | ↓ |
| Kardiyak indeks | ↑ | ↓ |
| Sol ventrikül atım hacmi | ↑ | ↓ |
| Sol ventrikül sistolik fonksiyon | ↑ | ↓ |
| Nabız basıncı | Genişlemiş | Daralmış |

Miksödem, düşük kardiyak indeks, atım hacminde azalma, vasküler volümde azalma, ve sistemik vasküler dirençte artma ile karakterizedir. Miksödemde total kan hacminde azalma ve bazal metabolik hız fonksiyonunda değişimler olmaktadır.

Glomerüler filtrasyonu ölçtüğümüzde renal perfüzyonun azalmış olduğu görülmektedir. Ayrıca sodyum atılımı normal olmasına karşın, serbest su klirensi bozulmakta ve bu da hiponatremiye neden olmaktadır. Miksödemde total vücut albuminin dağılımı genişlemiştir, bu sebeple birçok vücut boşluğunda yüksek proteinli effüzyon gelişmektedir (27-30).

Hipotiroidizmi olan popülasyonlarda hipertansiyon gelişme ihtimalleri değişkenlik göstermektedir. Ancak, birçok çalışmada hipertansiyon insidansının artmış olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, tiroid hormon değerleri normale gelinceye kadar hipertansiyon tedavisinin ertelenmesi önemlidir. Hipotiroidizmdeki hipertansiyonun düşük renin düzeyli hipertansiyon olduğu görülmektedir, hipertansiyonun gelişimindeki temel patofizyolojik neden artmış periferik sistemik vasküler dirençtir. Tersine, miksödemde ise diyastolik kan basıncındaki artışla ilişkilidir (27). Son zamanlarda, deneysel hipotiroidizimli ratlarda kardiyak anjiotensin II tip 1 ve 2 reseptör ekspresyonunun artmış olduğu bulunmuştur (31).

2.8. Hipotiroidizm ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Tedavi edilmemiş aşikar hipotiroidizm, özellikle kardiyak efüzyon ve konjestif kalp yetmezliği gibi ciddi kardiyak sonuçlara neden olabilir. Neyse ki, bu klinik sekeller modern çağın testleriyle erken müdahale edilmesinden dolayı nadir görülür.

Otopsi çalışmaları aşikar hipotiroidizimli hastalarda kontrol grubuna göre daha fazla ateroskleroz oluştuğunu göstermektedir. Ek olarak vaka-kontrol çalışmaları aşikar hipotiroidizimli hastalarda dolaşım disfonksiyonu prevalansının ve aterosklerotik risk faktörlerinin (yüksek kolesterol seviyeleri, diyastolik hipertansiyonda artma ve koagulopatide olumsuz değişimler) daha fazla olduğunu ve bunun levotiroksin tedavisiyle düzeldiğini göstermiştir (2).

Subklinik hipotiroidizmdeki hafif tiroid anormalliklerinin kardiyovasküler etkileri bilinmemektedir. Subklinik hipotiroidizm birçok mekanizmayla kardiyovasküler hastalık riskini artırabilmektedir. Yukarıda belirtildiği gibi, ötiroid hastalarla karşılaştırıldığında aterosklerozun aşikar hipotiroidizimli hastalarda daha şiddetli olduğu otopsi çalışmalarıyla belgelenmiştir (2), ve artmış ateroskleroz

subklinik hipotiroidizimli hastalarda işaretleyici belirteçlerle ölçülerek gösterilmiştir (32). Bu hastalarda lipid profilindeki değişimler; özellikle total kolesterolde ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) seviyelerinde yükselmeler, potansiyel geri dönüşümlü kardiyovasküler risk olarak görülmektedir (32).

Arteriyel sertlik ve brakial arter reaktivitesi, C-reaktif protein(CRP) gibi kardiyovasküler risk için yeni belirteçler, ötiroid popülasyonla karşılaştırıldığında subklinik hipotiroidili hastalarda değişebilmektedir (33, 34).

Kardiyovasküler hastalıkların insidansı ve prevalansındaki artış ile subklinik hipotiroidizm birlikteliği gözlenmiştir, ancak bu sonuçlar çalışmalar arasında heterojendir.

2.9. Subklinik Hipotiroidizm'de Kardiyak Morfoloji ve Fonksiyon

Subklinik hipotiroidizm olan hastalarda sistolik ve diyastolik fonksiyonlar, son 10-15 yılda çeşitli tekniklerde değerlendirilmiştir. Önceki çalışmalarda Weissler metodu(eşzamanlı Ekg kaydı ve fonokardiyogram) ile değerlendirilen dinlenme anındaki sistolik fonksiyonlarda subklinik hipotiroidizm hastalarında sağlıklı insanlara göre farklılık görülmemiştir (35-37). Bunun aksine ekokardiyografik çalışmalarda gösterilmiştir ki subklinik hipotiroidizm hastalarında preejeksiyon süresinin arttığı ve preejeksiyon süresinin sol ventrikül ejeksiyon süresine oranının arttığı saptanarak dinlenme esnasındaki sol ventrikül fonksiyonlarının bozulduğu görülmüştür (38-40). Bu sistolik evre sürelerindeki değişiklikler şiddetli hipotiroidizm hastalarında da benzer görülmüştür. Ayrıca orta derecede tiroid hormon eksikliğinde ortalama aortik akselerasyonun düştüğü görülmüştür (41).

Doppler ekokardiyografi orta derece tiroid hormon eksikliği olanlarda sol ventrikül diyastolik fonksiyonları değerlendirmek için ilk kez 1999 yılında kullanılmıştır (41). Sol ventrikül diyastolik doluşunun dopplerle elde edilmiş indeksi miyokardiyal relaksasyon anormalliklerini ortaya çıkarır. Yavaşlamış miyokardiyal relaksasyon ve bozulmuş erken ventriküler dolum ile karakterize bozulmuş sol ventrikül diyastolik fonksiyonu, Hashimoto tiroiditli ve orta derecede fakat sürekli artmış olan TSH seviyeli genç ve orta yaş insanlarda en sık saptanan kardiyak anormalliktir (41). Çalışmalarda izovolümetrik gevşeme zamanının(IVGZ) orta

derecede hipotiroidizmi olanlarda anlamlı olarak uzamış olduğu gösterilmiştir (40-42). Ayrıca erken ve geç mitral akım velositesi oranı(E/A) başlıca A dalgasının artması nedeniyle anlamlı olarak düşmüştür (40-42). İlginç olarak tüm bu çalışmalarda, tiroid replasman tedavisi alanlarda diyastolik fonksiyonlar iyileşmiştir (39-41) ve bu çalışmaların iki tanesi de çift kör plasebo kontrollü çalışmadır (39, 40).

Tiroid hormon eksikliği olan hastalarda görülen dinlenme esnasındaki bozulmuş sol ventrikül diyastolik fonksiyonları, efor sırasında sistolik fonksiyon bozukluğunun önemli nedeni olabilir (43). Yavaşlamış sol ventrikül relaksasyon hızı, egzersiz sırasındaki ventriküler dolumu ciddi olarak bozabilir, bu da sol ventrikül sistolik disfonksiyonuna yol açar. Efor sırasında görülen sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu, ötiroid kontrol hastalarıyla karşılaştırıldığında subklinik hipotiroidizm hastalarında doppler ekokardiyografi ve kardiyopulmoner egzersiz testi ile gösterilmiştir (28, 44). Ayrıca subklinik hipotiroidizm hastalarında levotiroksin replasman tedavisi ile efor sırasındaki sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda iyileşme, radyonükleer ventrikülografi, doppler ekokardiyografi ve kardiyopulmoner egzersiz testi ile gösterilmiştir (28, 44-46).

Diyastolik fonksiyon bozukluğu çoğu kalp hastasında sık görülen bir tablodur ve zamanla sistolik disfonksiyon da yapar. Kalp yetmezliği olan hastaların %30-40'ında diyastolik disfonksiyon bulunmuştur.

Hipotiroidizmde sarkoplazmik kalsiyum ATP-az aktivitesi azalması ile diyastolik fonksiyon direkt olarak etkilenir ve ventrikül diyastolik fonksiyonu bozulur (47).

Subklinik hipotiroidizm olan hastaların diyastolik ve sistolik fonksiyonlarını değerlendirmede birçok gelişmiş teknikler kullanılmıştır. Kardiyak MRI, şuan ki en doğru ve tekrarlanabilir tetkik olup kardiyak hacimler ve fonksiyonlar hakkında çok iyi değerlendirme sağlamaktadır. Subklinik hipotiroidizm hastalarında kardiyak hacimler ve sistolik performans anlamlı olarak değişmiştir (48). Ayrıca, orta derecede tiroid yetmezliği olan hastalarda preload(end-diyastolik volüm) anlamlı olarak azalarak, afterload(sistemik vasküler direnç, SVR) anlamlı olarak artarak kardiyak performansın bozulmasına sebep olmaktadır (48). Levotiroksin tedavisi

sonrası end-diyastolik volüm, atım hacmi, ejeksiyon fraksiyonu ve kardiyak indeks artmakta, SVR azalmaktadır (48).

Orta derecede tiroid hormon eksikliği bulunan genç ve orta yaş insanlarda yapılan tüm bu çalışmalarda gösterilmiş ki, uzun dönem subklinik hipotiroidizm, kardiyak morfoloji ve fonksiyonları etkileyebilir, dinleme esnasındaki sistolik fonksiyonları azaltabilir, dinlenme ve efor esnasında sol ventrikül diyastolik disfonksiyonuna yol açabilir ve egzersiz sırasındaki sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını bozabilir (Tablo 2).

Tablo 2. Israrcı orta derecede tiroid hormon eksikliğinde görülen uzun dönem kardiyovasküler sonuçlar.

Kardiyak morfoloji ve fonksiyon:

Dinlenme esnasında sistolik fonksiyonların depresyonu

Dinlenme ve efor sırasında sol ventrikül diyastolik disfonksiyon

Efor esnasında bozulmuş sol ventrikül sistolik fonksiyonları

Vasküler anormallikler

Artmış sistemik vasküler direnç

Artmış diyastolik hipertansiyon prevalansı

Artmış arteryel sertlik

Endotelyal disfonksiyon

Artmış karotis arter intima-media kalınlığı

Subklinik hipotiroidizmde gösterilen tüm kardiyovasküler değişiklikler, şiddetli hipotiroidizm hastalarında izlenen değişikliklerle benzer gözlenmiş (49, 50). Sadece yaşlı hastaların alındığı(ortalama yaş 61) ve ortalama TSH değerinin 5,4 mIU/L olduğu bir çalışmada doku doppler kullanılmış olup, çalışmada subklinik hipotiroidizm, ötiroid kontrolleriyle karşılaştırıldığında diyastolik ve sistolik fonksiyonlarda anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Subklinik hipotiroidizm olan çoğu hasta yaşlıdır ve hastalığın başlangıcı veya ilerlemesiyle bu hassas vakalarda kardiyak dekompanzasyon oluşabilir ve kalp yetmezliğine ilerleyebilir (49). Sadece bir çalışma subklinik hipotiroidizm hastalarında kalp yetmezliği riskini değerlendirmiş ve TSH seviyelerine göre(4,5-6,9 7,0-9,9 ve ≥ 10 mIU/L) riski katmanlandırmıştır, bu çalışma 70-79 yaş arasında TSH'ı 7,0 mIU/L veya daha fazla olanlarda kalp yetmezliği riskinin arttığını göstermiştir (51).

2.10. Hipotiroidizm'in Vasküler Sisteme Etkisi

Aşkar hipotiroidizm, prematür ateroskleroz ve koroner arter hastalığı ile ilişkilidir (2). Subklinik hipotiroidizm olan hastalarda koroner arter hastalığı ve aterosklerozun muhtemel mekanizması halen belirsizdir. Subklinik hipotiroidizm sistemik vasküler dirençte ve arteriyel sertlikte artışı tetikleyerek vasküler fonksiyonları bozmaktadır, bu da endotelial fonksiyonu değiştirerek ateroskleroz ve koroner arter riskini arttırmaktadır (52).

Çeşitli çalışmalarda, normotansif hastalarda diyastolik kan basıncı, orta derece hipotiroidizm olanlarda ötiroid hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (53). Ayrıca subklinik hipotiroidizm hastalarında ötiroid hastalara göre sistemik vasküler direnç ve ortalama arteriyel basınçta yükseklik izlenmiştir (41). Bu veriler orta derecede tiroid hormon eksikliği aşkar hipotiroidizm gibi vasküler tonusu etkilediğini destekler (52, 53).

Artmış santral arteriyel sertlik kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Arteriyel duvar elastikiyetindeki değişiklikler aterosklerozun erken evrelerinden önce oluşabilir ve sol ventrikül fonksiyonları ve koroner perfüzyonu bozabilir. Artmış büyüme(augmentation) gradiyenti, büyüme indeksi ve düzeltilmiş büyüme indeksiyle belirlenen arteriyel sertlikteki artış, subklinik hipotiroidizm hastalarında saptanmıştır (54). Ayrıca arteriyel sertliğin bir parametresi olan kol-ayak bileği nabız dalga velositesi(baPWV) subklinik hipotiroidizm hastalarında anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (55, 56). Santral ve periferik nabız dalga velositesi de benzer olarak subklinik hipotiroidizm hastalarında normal insanlara göre yüksek saptanmıştır (55, 56). Sonuç olarak aşkar hipotiroidizme benzer olarak subklinik

hipotiroidizmde de bozulmuş nitrik oksit salgılanmasından dolayı endotelial disfonksiyonu ile ilişkili bulunmuştur (33, 57). Karotis intima media kalınlığı subklinik hipotiroidizm hastalarında yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş kontrol grubuna göre yüksek saptanmış, karotis intima media kalınlığı yaş, TSH ve LDL kolesterol ile pozitif ilişkili görülmüştür (32).

Kontrolsüz klinik çalışmalarda, subklinik hipotiroidizm hastalarında uygun Levotiroksin replasman tedavisinin sistemik vasküler direnci (48, 58), ortalama kan arteriyel basıncını (58) ve normotansiflerde santral arteriyel sertliği (54) anlamlı azalttığı görülmüştür. Ayrıca Levotiroksin ile plasebonun karşılaştırıldığı randomize çift kör karşılaştırmalı bir çalışmada Levotiroksin tedavisinin endotel bağımlı dilatasyonu düzelttiği saptanmıştır (33).

2.11. Hipotiroidizm ve Vasküler Risk Faktörleri

2.11.1. Arteriyel sertlik

Santral (veya aortik) nabız dalga hızı ve aort büyüme indeksiyle ölçülen arteriyel sertlik, kardiyovasküler riskleri tanımada giderek artan katkı sağlamaktadır. Santral nabız dalga hızı; aortik nabız dalgasının vasküler yatağın belirtilen mesafesinde ne kadar hızlı yer değiştirdiğinin ölçülmesi esasına dayanır. Bu hız vasküler elastisite ve kalsifikasyon derecesinden kısmen etkilenmektedir.

Santral nabız dalga hızı farklı yöntemler ile ölçülebilir, temel olarak bir cihaz kullanımı ve damarların değerlendirilmesiyle olur.

İki farklı yerdeki nabız dalgası kaydedilerek mesafe ölçülür (tipik olarak karotis ve femoral arter), elektrokardiyogramdaki QRS kompleksi gibi kullanılan bir olayla süre ölçülür.

Nabız dalga hızı, ayrıca brakial arter ve ayak bileğinden ölçülebilir (brakial-ayak bileği nabız dalga hızı). Aort büyüme indeksi (Alx), bir diğer arteriyel sertlik ölçümüdür, radial arterin nabız dalga formları ölçülerek hesaplanır (59).

Santral nabız dalga hızı ve Alx de artışı ile kardiyovasküler ve son dönem böbrek hastalarının mortalite nedenleri arasında ilişki bulunmuştur, yükselmiş

santral nabız dalga hızı sağlıklı yetişkinlerde koroner kalp hastalığı ve inme açısından bağımsız belirleyicisidir (59).

2.11.2. Brakiyal Arter Akım Bağlı Genişleme

Brakiyal arter akımıyla ilişkili genişleme(ABG) kan basıncı kesilip geçici brakiyal arter tıkanması oluşturularak ölçülür, damarların bazal çapıyla akım kesiminden sonraki maksimum damar çapı karşılaştırılır. Bozulmuş brakiyal arter akıma bağlı genişleme, endotel disfonksiyonunun işareti olarak düşünülmektedir. Kardiyovasküler sağlık çalışmasında geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin düzeltilmesinden sonra, bozulmuş brakiyal arter akım bağlı genişlemenin kardiyovasküler olayların bağımsız belirleyicisi olduğu bulunmuştur (60). Subklinik hipotiroidizmi 100 hastada yapılan randomize çift kör kesitsel çalışmada Levotiroksin tedavisiyle birlikte akım bağlı genişlemede artış olduğu gösterilmiştir (33).

Özetle, aort büyüme indeksi, santral nabız dalga hızı, brakiyal arter akım bağlı genişleme ve endotel bağımlı vazodilatasyon gibi yeni kardiyovasküler risk belirteçleri aşikar ve subklinik hipotiroidizmi hastalarda değişebilmektedir.

Az sayıdaki araştırmada Levotiroksin tedavisinin faydalı olduğu görülmektedir. Ancak, bu kardiyovasküler risk belirleyicileri henüz yeterli standartta değildir.

2.12. Hipotiroidizm ve Kalp yetmezliği Riski

65 yaş üzerindeki kişilerde kalp yetmezliği (KY) sık hospitalizasyon nedenlerinden biridir. KY vakalarını önlemek için risk faktörlerinin tanısı ve tedavisi önemlidir. Hipotiroidizm sistolik ve diyastolik kardiyak disfonksiyonla ilişkilidir ve hipotiroidizm hastalarında tiroksin replasman tedavisi kardiyak fonksiyonları düzeltmektedir (43). Ancak, sadece bir kaç çalışmada Hipotiroidizm ve KY arasında direkt ilişki olduğu gösterilmiştir.

Rodondi ve arkadaşlarının 1997 yılında ABD’de yapmış olduğu 2730 hastanın katıldığı bir çalışmada hastalar 4 yıl süreyle izlenmiştir (51). Katılımcıların TSH düzeyi 0.1 mU/L’den büyük olup 4.5 mU/L’den küçük ise ötiroid olarak kabul

edilmişti. Hipotiroidi TSH düzeylerine göre sınıflandırılmış; hafif yükselme (4.5–6.9 mU/l), orta yükselme (7.0–9.9 mU/l), ve bariz yükselme (10.0 mU/l veya üzeri) şeklinde yapılmıştı. Aşikar tiroid hastalığı olan katılımcılardan amiodaron veya tiroid hormonu alanlar dışlanmıştır. Rodondi ve ark. ötiroidlerle karşılaştırıldığında TSH değeri 7.0 mU/l veya üzeri bulunan katılımcılarda yüksek KY oranlarını bulunmuştur (p = 0.006) (51).

Rodondi ve arkadaşlarının yapmış olduğu diğer bir kardiyovasküler sağlık çalışmasında 65 yaşından büyük 3065 yetişkin incelenmiş ve 12 yıldan daha fazla süre KY vakalarını takip etmişlerdir (61). Subklinik hipotiroidizm, subklinik hipertiroidizm ve ötiroidizmi katılımcılar arasında 6 yıldan uzun sürede kardiyak fonksiyonlarındaki değişimleri karşılaştırılmıştır. Ötiroidlerle karşılaştırıldığında TSH düzeyi 10 mU/L'den yüksek olan katılımcılarda KY insidansı daha yüksek saptanmıştır (p = 0.003), fakat TSH değeri 4.5 - 9.9 mU/L arasında olan veya subklinik hipertiroidizm olanlarda KY insidansı yüksek değildir. Ötiroid katılımcılarla karşılaştırıldığında tiroid hastalarıyla bazal ekokardiyografik parametreler açısından fark olmadığı saptanmıştır. Sadece TSH 10.0 mU/l veya üzeri olan katılımcılar daha yüksek pik E hızına sahip (p = 0.002) olup yaş, cinsiyet, nabız, ve sistolik kan basıncı düzenlemelerinden sonra bu farklılık devam etmiştir. Peak E hızı düşük sol ventrikül kompliyansının işaretidir (61).

Tiroid hormonları ve KY arasındaki ilişki iki küçük kesitsel çalışmada da değerlendirildi. Kesitsel çalışmaların biri TSH değeri 3.6 mU/l'den büyük ve normal T4 seviyeli 31 hastanın 8'inde KY bulunmuştur (62). Fruhwald ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada invaziv olarak idiyopatik dilate kardiyomiopati tanısı konulan 61 hastanın 59'unda fonksiyonel veya morfolojik tiroid bozukluğu bulunmuştur (63). Ancak, çalışma prospektif olarak yapılmamıştı ve KY için kontrol grubu yoktu.

Sonuç olarak, Hipotiroidizm, TSH değeri 10 mU/l üzerinde olan yetişkinlerin KY riskinde hafif yükselmeyle ilişkili saptanmıştır.

2.13 Endotel Disfonksiyonu ve Ateroskleroz

2.13.1. Endotel Disfonksiyonu ve Önemi

Endotel vasküler hemostazın esas düzenleyicisi olup, vazomotor tonus, hemostaz ve tromboz, inflamatuvar yanıtlar, trombosit ve lökosit ile damar duvarı etkileşimi, damar geçirgenliğinin kontrolü gibi mekanizmalardan sorumlu olup vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon, düz kas hücre proliferasyonu ile migrasyonunun inhibisyonu ve stimülasyonu, trombogenez ve fibrinoliz arasındaki dengeyi sağlamaktadır (7, 8, 64, 65). Bu mekanizmalar arasındaki denge bozulursa endotel disfonksiyonu oluşur. Endotel disfonksiyonu, aterosklerotik plağın, ultrasonografik ve anjiyografik tespiti öncesinde, aterosklerozun en erken belirleyicilerinden biri olarak düşünülmektedir (65).

Arteriyel endotel disfonksiyonu, aterogenezde erken ortaya çıkan ve geri döndürülebilir bir olay olup bozulmuş NO etkinliği ve salınımı ile karakterizedir (66, 67). Endotel disfonksiyonu, çeşitli nörohumoral stimülasyonlara vazomotor yanıtın bozulmasına sebep olarak, geçici miyokard iskemisi, plak rüptürü, tromboz ve miyokard infarktüsü oluşumuna katkıda bulunur (68). Endotel disfonksiyonu, aktif ve pasif sigara içiciliği, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, obezite, tip 2 diyabetes mellitus gibi tanımlanmış kardiyovasküler risk faktörlerinde de gösterilmiştir (69-72). Endotel disfonksiyonu ve vazomotor yanıtınsızlığın boyutu aterosklerozun progresyonu ve kardiyovasküler olaylar ile yakından ilişkilidir (73).

Endotelyal nitrik oksit(NO), L-Arjininden nitrik oksit sentaz(eNOS) aktivitesi ile oluşmaktadır ve vasküler tonusu sağlayan önemli bir vazodilatatör ajandır (74). NO, antiaterojenik olup, trombosit agregasyonunu, düz kas hücre proliferasyonunu, adezyon moleküllerinin salınımını ve nötrofil agregasyonunu inhibe eder (75). NG-monometil-L-arjinin (L-NMMA) ve asimetric dimetilarjinin(ADMA) olmak üzere iki tip endojen NO sentaz inhibitörü vardır. ADMA dolaşımında L-NMMA'dan 10 kat fazla olup, insanda NO sentezinin majör inhibitörüdür (76).

ADMA primer olarak böbrek yoluyla atılır ve renal yetmezlikli hastalarda ADMA birikimi bildirilmiştir (77). Renal yolla atılıma ek olarak ADMA dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz (DDAH) enzimi ile sitrüllin ve dimetilamine

yıkıma uğrar. ADMA ölçümü yüksek performans likid kromatografisi yoluyla yapılmaktadır (78). ADMA artışının NO sentaz yolundaki dengesizliklere sebep olduğu ve endotel disfonksiyonuna yol açarak aterogeneizde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (79, 80).

Geniş çaplı ve prospektif AtheroGene çalışmasında 1874 koroner arter hastasının incelenmesi sonucunda yüksek ADMA düzeylerinin geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler riskin güçlü bir göstergesi olduğu saptanmıştır (81).

Endokrin hastalıklarda endotel disfonksiyonu ve artmış ateroskleroz riski görüldüğünden, ADMA düzeylerinin bu hastalıklarda incelenmesi son yıllarda önem kazanmıştır. Tiroid disfonksiyonunda da ADMA düzeyleri incelenmiştir. Hem hipertiroidizm hem de hipotiroidizm hastalarını içeren bir araştırmada plazma ADMA düzeyleri her 2 grupta da kontrole göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (82). Subklinik hipotiroidizmde ise yüksek ADMA düzeyleri görüldüğü ve Levotiroksin tedavisi ile normale döndüğü bildirilmiştir (83).

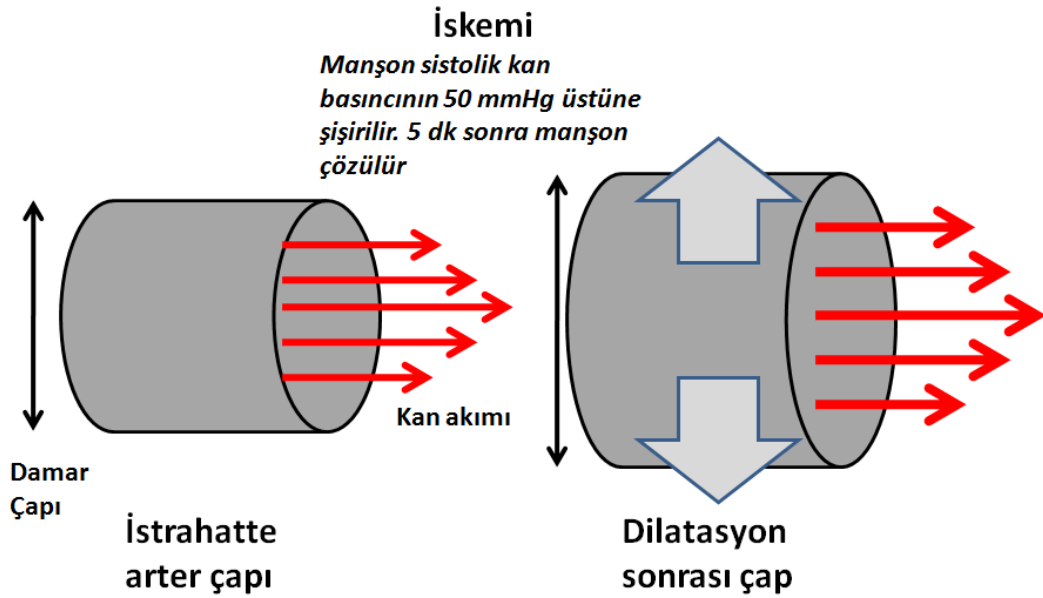
2.13.2.Endotel Disfonksiyonunun Klinik Değerlendirilmesi

Endotelyal fonksiyon, koroner ve periferik dolaşımda noninvaziv ve invaziv olarak birçok teknikle ölçülebilir. Endotelyal fonksiyonun değerlendirilmesi, eksojen veya endojen stimülasyonla endotelin NO sentezleme miktarı ile gerçekleştirilmektedir. Özellikle noninvaziv olması, kolay yapılabilmesi, tekrarlanabilirliği ve güvenilirliği nedeniyle, klinik araştırmalarda en sık kullanılan test, akıma göre ayarlanmış endotel bağımlı vazodilatasyondur (Akım bağı genişleme, ABG) ve günümüzde bu amaçla kullanılması açısından altın standart olarak kabul edilmektedir.

Endotel bağımlı vazodilatasyonun ultrasonografi ile değerlendirilmesi mümkün olup, yöntemin tekrarlanabilir olması ve girişimsel bir yöntem olmaması önemli bir avantaj olarak görülmektedir. Bu yöntem ön kolda belirli süre iskemi oluşturulması ve iskeminin ortadan kaldırıldığında kan akımı ile oluşan post-iskemik vazodilatasyon miktarının ölçülmesi esasına dayanır. Akım bağı genişleme ultrasonografik olarak radyal arter, axiller arter, süperfisiyal femoral arter ve

brakiyal arterden bakılabilir (84). Brakiyal arter bu yöntemde en sık kullanılan arterdir.

Brakiyal arter yöntemi antekübital çukurun 5-10 cm üzerinden brakiyal arteri uzunlamasına görüntülemek için yüksek çözünürlüklü (>10 Mhz) ultrason kullanılarak uygulanır bu amaçla öncelikle kolda brakiyal arterden bazal ölçümler alınarak bölge işaretlenir, sonrasında antekübital çukurun yukarısına sfingomanometre manşonu yerleştirilerek sistolik kan basıncının 50 mmHg üstüne şişirilir ve arteriyal akım kesilerek burada iskemi oluşturulur. Bu işlem 5 dakika sürdürüldükten sonra manşon çözülür, işaretlenen bölgeden tekrar ölçüm alınır. Basınç ortadan kaldırıldığında ön kola kan akımında belirgin bir artış olur ve buna bağlı olarak kan akış gerilimi (shear stress) artar, bu da vazodilatasyon yapan NO salınımını uyarır. Vazodilatasyon miktarı endotel tarafından salınan NO miktarı ile doğru orantılıdır ve bu da endotel işlevlerinin değerlendirilmesini sağlar. Akımdaki ve vazodilatasyondaki artış brakiyal arter renkli doppler ultrasonografi ile ölçülür ve bazal değerlerdeki artışın yüzdesi olarak ifade edilir (Şekil 1). Normal olarak sağlıklı genç bireylerde vazodilatasyon üst kolda ölçüldüğünde >%10, alt koldan ölçüldüğünde >%6'dır (84).



Şekil 1. Brakiyal arter çapının istirahat ve işlem sonrası ultrasonografi ile ölçülmesi

Genel olarak brakial arter ABG yöntemi ile ölçülen brakial arter çaplarında, %10'luk veya daha fazla artış endotel fonksiyonlarının korunduğunu göstermektedir (85). Ateroskerozu ve endotelial disfonksiyonu olan hastalar eksojen kaynaklı NO'e (nitrogliserin gibi) azalmış endotelial yanıtı sahip olabilirler ve bu durum eş zamanlı endotel bağımsız düz kas disfonksiyonunu gösterebilir (86).

ABG tekniği, endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesinde sık kullanılan noninvaziv bir yöntem olup kardiyovasküler riskler ile de yakın koreledir (87). Bozulmuş ABG, insülin direnci, tip 2 diyabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon, son dönem böbrek yetmezliği olanlar ve sigara içenlerde de tanımlanmıştır (88-90). Sonradan ABG, yaygın olarak tedavi tercihlerinin antiaterojenik yeteneğini değerlendirmek için kullanılmıştır ve endotelial bütünlüğün belirlenmesinde vazgeçilmez olmuştur.

2.14. Kardiyak Fonksiyonların Değerlendirilmesi

2.14.1. Kalp Döngü Fizyolojisi

Her kalp atımı sırasıyla oluşan üç fazdan meydana gelir. Kalp döngüsünü oluşturan bu fazlar: 1- Kontraksiyon fazı 2- Relaksasyon fazı 3- Doluş fazı şeklindedir. 1. faz sistole ait olup 2. ve 3. fazlar ise diyastole aittir (91).

Kalp döngüsünün fazları sırasıyla şu şekildedir;

I. Kasılma (Kontraksiyon)

a. Ejeksiyon öncesi faz (İzometrik kasılma zamanı)

b. Maximal ejeksiyon fazı

II. Gevşeme (Relaksasyon)

a. Sistolik relaksasyon

b. İzometrik relaksasyon

III. Doluş

a. Hızlı doluş

- b. Yavaş doluş
- c. Atriyal sistol

Sistolik Faz

Kalpde toplanan kanın periferik dolaşıma atıldığı fazdır. İki aşaması var;

1- Ejeksiyon öncesi faz: İzometrik kasılma zamanı (İVKZ) denilen bu faz atriyoventriküler kapakların kapanması ile birlikte başlayıp aort ve pulmoner kapakların açılmasına kadar olan bölümü kapsar. Aort ve pulmoner kapakların açılmasına kadar geçen süre içinde ventrikül içi volüm değişmez fakat basınçta yükselme olur.

2- Ejeksiyon fazı: Semilüner kapakların açılması ile başlayıp sistolik pik dönemine kadar olan kısım erken ejeksiyon dönemini, pikten sonraki kısım ise geç ejeksiyon dönemini gösterir. Erken ejeksiyon döneminde ventrikül içi basıncın ani artışıyla kanın aorta atılması ventrikül volümünde hızlı azalma yapar. Geç ejeksiyon döneminde ise basıncın azalmasıyla birlikte volüm azalması da vardır. Bu dönem aynı zamanda ventrikül gevşemesi ile diyastolik fazın başladığı dönem olup semilunar kapakların kapanması ile sonlanır (92).

Diyastolik Faz

Bu dönem gevşeme (relaksasyon) ve esneme (kompliyans) dönemlerinden oluşmakta olup kanın ventriküllere doluş fazıdır.

1- Gevşeme

İlk gevşeme, sistolün ortasında başladığından dolayı sistolik gevşeme adı verilir. Diyastolik doluşun ilk 1/3'lük döneminde devam eder. İzovolümetrik gevşeme zamanı (İVGZ), aort kapağının kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen zaman ve mitral kapağın açılması ile başlayan hızlı doluş zamanı ile devam eder (92).

Gevşeme parametreleri;

a) $-dP/dt$: Birim zamandaki basınç azalmasını belirtir. Aort kapağın kapanması esnasında $-dP/dt$ maksimum değerdedir. Miyokard iskemisinde gelişen gevşeme döneminin uzaması durumunda gevşeme hızındaki azalmadan dolayı negatif değer azalır, semptomimetik uyarılarda gevşeme hızının artmasına bağlı olarak değer artar. Ancak $-dP/dt$ 'nin maksimum değeri relaksasyon içerisinde bir noktada oluşup gevşeme esnasındaki bütün olayları yansıtmaz. Bu parametrenin en önemli dezavantajı ise, aort ve sol ventrikül sistolik basıncından etkilenmesidir. Aort ve sol ventrikül sistolik basıncının arttığı durumlarda ise $-dP/dt$ gevşeme etkilerinden bağımsız olarak artar (93).

b) İzovolümetrik gevşeme zamanı(İVGZ): PW doppler ile elde edilebilir. Sol ventrikül volümünün sabit kalması ile aort kapağın kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen zamandır. Bu parametrenin kardiyak fonksiyonları değerlendirmedeki dezavantajı ise, aort kapağın kapanması ve mitral kapağın açılmasını etkileyen bütün faktörlerden etkilenir (94). Bu faktörlerden en önemlisi sol ventrikül basıncındaki azalmadır. Aort diyastolik basıncının düşmesi veya sol atriyum basıncının yükselmesi, gevşeme hızından bağımsız olarak bu süreyi kısaltır.

c) Gevşeme zaman sabiti (Tau sabiti): Weiss ve arkadaşları tarafından geliştirilen formüle göre geliştirilen önemli bir diyastolik performans indeksidir (92). Bu parametre, ardyükden etkilenmesine karşın önyükden etkilenmemektedir (95).

2- Esneyebilirlik

Sol atriumdan mitral kapak yoluyla geçen kanın sol ventrikülü doldurması tamamen pasif bir olay olup miyokardın esneyebilme özelliğini yansıtır. Starling kanuna göre kalp fizyolojik sınırlar içinde ne kadar çok gevşeyip esneyebilirse o kadar iyi kasılabilir ve o kadar büyük atım hacmine sahip olur (96).

2.14.2. Sistolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Ekokardiyografik olarak kalbin sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesini sağlayan pek çok parametre bulunmaktadır, bunlar fraksiyonel kısalma, atım hacmi, ejeksiyon fraksiyonu, kardiyak indeks, mitral annulus ve miyokardiyumun sistolik

doku velositesi, doku tracking ve bölgesel duvar hareket analizi olup bunların bir kısmına kısaca değineceğiz.

Transtorask Ekokardiyografi ile sol ventrikülün M-mod kayıtları parasternal uzun eksen görüntülerden elde edilir. Pratik olarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, diyastol ve sistol sonu çaplarının karesinin farkının diyastol sonu çapının karesinin oranı formülüyle elde edilir (97). Fakat bu ölçümler sol ventrikül geometrik yapısı nedeniyle ventrikülün tamamını yansıtmayabilir. Bu formülle değerlendirilen sol ventrikül fonksiyonu yalnızca görüntünün elde edildiği parasternal düzlemdeki fonksiyonu yansıtır ve bölgesel duvar hareket bozukluğu varsa, yanlış yorumlara yol açar. Sol dal bloğu olması da yanlış yorumlara neden olabilecek bir başka faktördür, bu durumda da kalp kasılması eş zamanlı olmamaktadır.

Sol ventrikül sistolik fonksiyonunun hesaplanmasında iki boyutlu görüntülerde kalp farklı düzlemlerde değerlendirilebildiği için daha güvenilir sonuçlar alınabilir. Bu yüzden M-mod ekokardiyografiye göre üstünlüğü vardır (98).

Simpson bu klasik yöntemi daha çok geliştirmiş olup yöntem adı vermiştir. Buna göre sol ventrikül farklı düzlemlerde görüntülenerek ortaya çıkan kaviterin alanları toplanır ve bundan sol ventrikül hacmi hesaplanır. Sol ventrikül hacmini hesaplamak için Simpson yöntemi üzerinde değişiklikler yapılarak birçok yöntem geliştirilmiştir olup bunlardan en iyisi ve en çok kullanılanı apeks hacmini elipsoit varsayarak yapılmış olan yöntemdir(modifiye Simpson modeli) (99).

Fraksiyonel kısalma, her bir sol ventrikül kontraksiyonunda sol ventrikül çaplarının değişim yüzdesidir.

Atım hacmi, her bir kardiyak siklusta atılan kan hacminin miktarını belirtir, çeşitli faktörlerce belirlendiğinden sistolik fonksiyonlar hakkında yeterli bilgi vermemektedir. Biplan simpson metodu ile elde edilen sol ventrikül diyastol sonu hacminden sistol sonu hacminin çıkarılmasıyla hesaplanabilir. Bu fark eğer kapak yetmezliği yoksa sol ventrikül çıkış yolundan geçen atım hacmine eşittir.

2.14.3. Diyastolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi

65 yaş üstü hastalarda hastaneye yatışların en önemli nedeni kalp yetmezliğidir. Kalp yetmezliği belirti ve bulgularını araştırmak için önceki zamanlarda hep kalbin sistolik fonksiyonları üzerine odaklanılmıştır. Fakat son yıllarda kalp yetersizliğinde ilk ve temel bozukluğun sistolik disfonksiyonlardan neredeyse eşit oranda diyastolik disfonksiyonlardan da kaynaklandığı düşünülmektedir.

Normal diyastolik fonksiyon, istirahat ve egzersiz süresince ventriküllerin anormal diyastolik basınç değerlerine yükselmeden yeterli miktarda dolmasının gerçekleşmesidir.

Sol ventrikülün normaldeki gibi düşük basınçla dolamaması ve bunu kompanse etmek için sol atriyum basıncının artması durumunda sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğundan bahsedilir (100).

Aktif olarak enerji harcanan gevşeme, miyokard gerginliği, ventriküler kompliyans, atriyal kontraksiyon, perikardiyal sınırlama ve kalp hızı direkt veya indirekt olarak diyastolik fonksiyonu belirler (101).

Diyastolik fonksiyon bozukluğunun değerlendirilmesinde invazif yöntemler ve ekokardiyografi (M-mod, Doppler, Doku Doppler inceleme), MR inceleme, radyonüklid ventrikülografi gibi yöntemler kullanılabilir. Günümüzde sol ventrikül diyastolik fonksiyonunun değerlendirilmesinde en sık kullanılan ve en geçerli yöntem transmitral akımın Doppler ekokardiyografi ile incelenmesi ve elde edilen verilerle doku doppler bulgularının da bütünleştirilmesidir (102). Diyastolik fonksiyonlar ve bozuklukları ekokardiyografik bulgulara göre evrelere ayrılmıştır(Tablo 3).

Tablo 3. Normal diyastolik fonksiyon ve diyastolik disfonksiyonun evreleri

| | E/A | DZ(msn) | İVGZ (msn) | Ea (cm/s) |
|----------------------|-----|-------------|------------|-----------|
| Normal | >1 | 160-240 msn | 70-90 msn | >8 |
| Bozulmuş relaksasyon | <1 | >240 msn | >90 msn | <8 |
| Psödonormal pattern | >1 | 160-200 msn | <90 msn | <8 |
| Restriktif dolum | >2 | <160 msn | <70 msn | <8 |

E:Erken diyastolik dalga, A:Geç diyastolik dalga, DZ:Deselerasyon zamanı, İVGZ:İzovolümetrik gevşeme zamanı

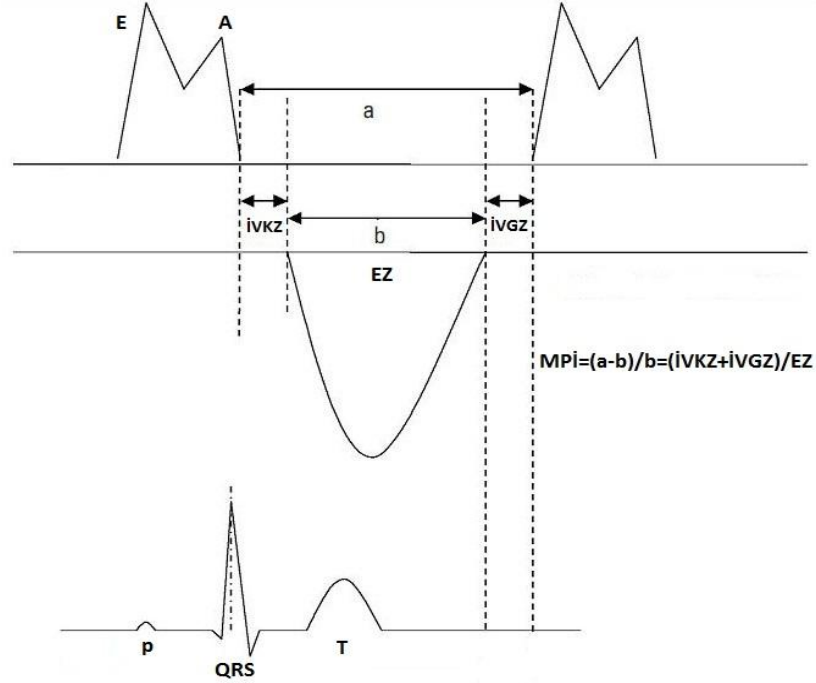
2.14.4 Miyokard Performans İndeksi

Tei indeksi, Doppler total ejeksiyon izovolüm indeksi olarak da isimlendirilen miyokard performans indeksi (MPI) Chuwa Tei tarafından 1995 yılında sol ventrikül (LV) sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını birlikte değerlendirebilen bir Doppler indeksi olarak miyokardiyal sistolik disfonksiyonu olan hastalarda keşfedilmiştir (103). MPI, birçok kalp hastalığında morbidite ve mortalite ile ilişkili bulunmuş olup sistolik ve diyastolik performansın değerlendirilmesinde prognostik değer olarak kullanılabilir.

MPI, transtorasik ekokardiyografi yardımıyla kolay hesaplanabilir. Bu indeks ventrikül yapısı, kalp hızı, ön-yük gibi faktörlerden etkilenmeyip mitral ve aort akımlarından elde edilen doppler traselerinden kolayca hesaplanabilmektedir (104).

Miyokard performans indeksi, her iki ventrikül için ayrı ayrı hesaplanabilir. Apikal dört boşluk görüntülerden pulse dalga doku doppler ekokardiyografi kullanılarak mitral kapakçıkların uç noktalarına örneklem hacmi yerleştirildiğinde mitral akımın sonu ve başlangıcı arasındaki zaman aralığı (a) elde edilir. Apikal beş boşluk görüntülere geçilip örneklem hacim sol ventrikül çıkım yoluna, aort kapakçıkların hemen altına yerleştirildiğinde ise sol ventrikül ejeksiyon zamanı (b) elde edilir. Sol ventrikül izovolümetrik zamanlarının toplamı (İVKZ+İVGZ), mitral

akımın sonu ve başlangıcı arasındaki zaman aralığından sol ventrikül ejeksiyon zamanı çıkartılarak hesaplanabilir (a-b). Böylece MPI (a-b/b) kolaylıkla elde edilebilir(Şekil 2).



Şekil 2. Miyokard performans indeksinin elde edilmesinin şematik gösterimi

(a- Mitral akımın sonu ve başlangıcı arasındaki zaman aralığı, b- Sol ventrikül ejeksiyon zamanı, İVKZ- İzovolümetrik kontraksiyon zamanı, İVGZ-İzovolümetrik gevşeme zamanı) (103).

Mitral ve triküspit kapakların doku doppler M-mode görüntüleme teknikleri kullanılarak da kardiyak zaman aralıkları, sol ventrikül ve sağ ventrikül MPI doğru bir şekilde hesaplanabilir (105, 106). Pulse dalga doppler ekokardiyografi ve doku doppler ekokardiyografiden elde edilen değerler sağlıklı ve hasta örneklerde birbirleri ile uyumludur (107).

Moller ve arkadaşları tarafından sağlıklı insanlarda yapılan çalışmada MPI'nin normal değerinin 0.34 ± 0.04 olduğunu ve miyokard enfarktüsü geçiren olgularda bu değer arttığı tespit edilmiştir (108). Bu yöntemle ilgili diğer araştırmalar ise primer pulmoner hipertansiyon, dilate kardiyomiyopati, kardiyak

amiloidozis olan hasta grupları üzerinde yapılmıştır (109, 110). Sağ ventrikül miyokard performans indeksi (MPI) özellikle pulmoner hipertansiyonlu hastalarda değerlendirilmelidir. Sağ ventrikül miyokard performans indeksi, primer pulmoner hipertansiyonlu bireyleri normal bireylerden ayırt etmede kullanılabilir en güçlü değişken değerlerden biridir (111). İleri yaş ve sistolik fonksiyonu normal olan pek çok kişide diyastolik fonksiyonların bozulduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Dolayısıyla diyastolik fonksiyonların bileşeni olan İVGZ ve MPI'de de yaşla değişiklik olacağı bilinmektedir (112).

Bu indeksin invaziv yöntemlerle ölçülen sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyon değerleri ile paralel olduğu düşünülmektedir, ayrıca bu parametre ventriküler geometri ve kalp hızı değişkenlerinden etkilenmemektedir (113).

Sistolik fonksiyon bozukluğu preejeksiyon zamanının uzaması ve ejeksiyon zamanının kısalması ile sonuçlanmaktadır. Sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının anormal olması miyokardiyal gevşemenin bozulmasına, bu da gevşeme süresinin uzamasına yol açar. Dolayısıyla bu parametrelerden hesaplanan miyokard performans indeksi hem sistolik hem diyastolik fonksiyonları yansıtmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Hasta Seçimi

Çalışmaya etik kurul onayı alındıktan sonra, Eylül 2009 - Mayıs 2010 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Süleyman Demirel Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Polikliniği'nde ilk kez Hipotiroidizm hastalığı saptanan ve daha öncesinde tiroid hastalığına yönelik herhangi bir tedavi almamış olan ve Levotiroksin replasman tedavisi başlanması Endokrinoloji bölümünce gerekli görülen 50 hasta alındı.

Tiroid hormon replasman tedavi kriterleri olarak, tiroid nodülü veya guatr yok ise TSH 6 uIU/ml üzerinde iken tedavi başlandı, tiroid nodülü, tiroid otoantikör pozitifliği veya guatr var ise TSH 4 uIU/ml üzerinde tedavi başlandı. Tedavide Levotiroksin tercih edilerek düşük doz başlanıp (25 mikrogram/gün) doz 2 haftalık arayla giderek arttırıldı. TSH değeri fazla yüksek olmayanlarda maksimum 50 mcg'a çıkıldı, TSH değeri çok yüksek olanlarda ise 100 mcg dozuna kadar çıkıldı, 6. Hafta kontrolünde TSH halen normal aralıklara gelmediyse doz yine arttırılarak 6 haftalık kontrollere çağrıldı. Ortalama 50-100 mcg levotiroksin dozuyla hastalar ötroid hale geldi.

Kronik karaciğer yetmezliği veya kronik böbrek yetmezliği öyküsü olan, Kalp yetmezliği, Kronik obstrüktif akciğer hastalığı vb. sistemik hastalığı öyküsü olanlar, önceden Hipertansiyon, Diyabetes Mellitus(insulin bağımlı veya insulin bağımlı olmayan) tanısı almış olanlar, önceden başka endokrinolojik bozukluğu olanlar, önceden tanı konulmuş SLE, romatoid artrit, reiter sendromu, gut hastalığı, ankliozan spondilit gibi sistemik hastalığı olanlar, morbit obezite olanlar, bilinen neoplastik ya da enfeksiyöz hastalığı olanlar, steroid, immünsupressif ilaç ya da nonsteroidal antiinflammatuvar ilaç(düşük doz asetilsalisilik asit hariç) alan hastalar, kalpte herhangi bir sebebe bağlı miyokardiyal duvar hareket bozukluğu olanlar ve ABG ölçümünü yapılmasını engelleyecek yandaş sorunları olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya uygun olduğu düşünülen hastalara bilgilendirilmiş onay formu okutuldu ve hastaların yazılı onayı alındı.

3.2. Çalışma Yöntemi

Çalışmaya alınan 50 hipotiroidizm hastasının risk faktörlerinin tayini ve metabolik kontrollerinin değerlendirilebilmesi amacıyla anamnezleri alınarak ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Yaklaşık 10 dk destekli oturur pozisyonda dinlendikten sonra her iki koldan, kolları kalp seviyesine getirilerek tansiyonları ölçüldü ve yüksek olan değer kan basıncı olarak kaydedildi ve EKG'leri çekildi. Kiloları sabah aç, hafifçe giyinmiş olarak, boyları da ayakkabılar çıkartılmış olarak ölçüldü. Vücut Kitle İndeksi (VKİ) kilo (kg) /boy² (metre) olarak hesaplandı ve kaydedildi. Bel çevresi kostalar ve iliak krest arasındaki bölgeden, ayakta en uzun horizontal çevre olarak ölçüldü ve karın kasları gevşek iken ölçüm alındı. Ölçüm esnasında sabit gerilimli destekli mezro kullanıldı. Kalça çevresi ayakta trokanter majorisler üzerindeki en geniş çap olarak ölçüldü.

Hastaların kan örnekleri en az 8 saat açlık sonrasında alındı. Kan örnekleri, ön kol antekübital fossadan 20 gauge enjektör vakutainer sistemi ile 8,5 ml BD Vacutainer Systems, Preanalytical Solutions içeren kuru biyokimya tüpüne alınarak; kan şekeri, TSH, Serbest T3, Serbest T4, Roche-Hitachi E170(New Jersey USA) otoanalizatörü ile, üre, kreatinin, Na, K, AST, ALT, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL Olympus AU600 otoanalizatörü ile, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Süleyman Demirel Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda ölçüldü. Hemogram için alınan 3 ml kan, K 3 EDTA tüpüne alınarak Beckman Coulter Hmx (Florida USA) cihazında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Süleyman Demirel Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda ölçüldü. Normal serum değerleri hastane biyokimya laboratuvar ölçümlerine uygun olarak TSH=0.27-4.2 uIU/ml , sT3=1.7-6.3 pg/ml, sT4=11-32 pmol/L arasında kabul edildi.

Hipotiroidizm tanısı konulan hastalara Levotiroksin replasman tedavisine başlanmadan önce Transtorasik Ekokardiyografi yapılarak kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarına yönelik ölçümler alındı sonrasında brakial arterde Akım

bağlı genişleme ölçümleri yapılarak kaydedildi. Yaklaşık 6 hafta sonra, hastaların tiroid fonksiyon testleri tekrar çalışıldı. TSH, serbest T3, serbest T4 değerleri normale geldiyse çalışmanın başında yapılan işlemler aynen tekrar edilerek sonuçlar kaydedildi, eğer bu hormon değerleri normale gelmediyse ölçümler yapılmayarak 6 hafta aralıklarla tiroid fonksiyonları çalışıldı, değerler normale geldiği anda çalışmanın başında yapılan işlemler aynen tekrar edilerek sonuçlar kaydedildi.

3.3.Endotel İşlevinin Ölçümü

ABG, General Electric Vivid 7 ve General Electric Vivid S5 Eko Cihazları ve 12L Prob ile brakial arterin ultrasonografik ölçüm tekniği ile gerçekleştirildi. İşlem 21-23 °C oda sıcaklığında 8-12 saatlik bir açlık dönemi sonrası ve tetkik öncesinde 10 dk istirahat ettirilerek yapıldı. Olgulardan testten önceki 12 saat içerisinde alkollü ve kafeinli içecekleri içmemeleri istenildi.

ABG ölçümünden önce hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçları ölçüldü. Hastalar sırtüstü pozisyonda yatırılarak brakial arter longitudinal düzlemde, antekübital fossanın hemen üzerinde palpe edildi. Öncelikle, ultrasonografi probu sağ brakial arter hattı üzerine konularak, hat boyunca en iyi görüntünün elde edildiği bölgeden lümen ve damar duvarı arasında ön ve arka intimal yüzleri net olarak belirlenebilen bir segment iki boyutlu (2D) görüntüleme için seçildi. Brakial arter çapı EKG monitörizasyonu kullanılarak diyastol sonunda 3 kez ölçüldü ve bu üç ölçümün ortalaması alınarak bazal çap(BÇ) olarak kaydedildi. Brakial arterde akım uyarını oluşturmak amacıyla tansiyon aletinin manşonu sağ antekübital fossanın üst kısmına yerleştirildi. Bazal ölçümlerin kaydı yapıldıktan sonra brakial arter akımının tam olarak kesilmesi için; manşon basıncı hastanın sistolik kan basıncının 50 mmHg üzerindeki değere şişirilerek kan akımı kesildi. Manşon bu şekilde 5 dakika tutularak iskemi oluşturuldu. Daha sonra manşon indirilerek önceki görüntülerin alındığı brakial arterin aynı bölgesinden longitudinal planda 60 saniye sonrasında tekrar görüntüleri alındı. İki boyutlu görüntülerinden üç farklı ölçümün ortalaması alınarak akım sonrası brakial arter lümen çapı akım bağımlı genişleme yanıtı(ABGY) olarak kaydedildi. ABG, bazal damar çapına (BÇ)

göre %(yüzde) artış olarak ifade edildi. ABG , $ABG\% = [(ABGY - BÇ) / BÇ] \times 100$ eşitliği ile hesaplandı.

Endotelden bağımsız genişleme(EBG) ölçümü için, bazal şartların yeniden sağlanabilmesi için manşon indirildikten sonra 10 dakika beklendi ve tekrar bazal ölçümler alındı ve nitrat öncesi BÇ olarak kaydedildi. Daha sonra hastalara dilaltı nitrat sprey 400 mikrogram verildi. Dilaltı nitrat verildikten 3-5 dk sonra çap ölçümleri tekrarlandı, lümen çapı üç kez ölçülerek ortalaması alındı ve EBG yüzdesi hesaplandı. Nitrat sonrası ölçülen damar çapı nitrat bağımlı genişleme yanıtı(NBGY) olarak kaydedildi. EBG , $EBG\% = [(NBGY - \text{Nitrat Öncesi BÇ}) / \text{Nitrat Öncesi BÇ}] \times 100$ eşitliği ile hesaplandı. EBG ölçümü için nitrat öncesi BÇ yerine test başlangıcında ölçülen BÇ alınarak düzeltilmiş EBG değeri düzeltilmiş $EBG\% = [(NBGY - BÇ) / BÇ] \times 100$ eşitliği ile hesaplandı.

3.4.İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Verilerin dağılım durumlarının tespiti için Oneway Anova analizi yapıldı ve normal dağılımlı veriler parametrik olarak düzenlendi. Anormal dağılımlı veriler ise nonparametrik olarak düzenlendi. Parametrik veriler için bağımsız değişkenler arasındaki farklılıklar student's t test ile bağımlı değişkenler paired samples t test ile analiz edildi. Nonparametrik veriler ise Wilcoxon testi ile analiz edildi. Korelasyon analizlerinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, $p < 0,05$ anlamlı olarak değerlendirildi.

3.5.Etik Kurul Onayı

Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 24.08.2009 tarih ve 2009/197 sayılı etik kurul onayı almıştır.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Grubunun Demografik Verileri

Hastaların yaşları 18 ile 65 arasında değişmekte olup ortalama yaş 40,7±11,8'dir. Hastaların 11'i(%22) erkek, 39'u(%78) kadındır. Hastaların vücut kitle indeksi 29,03±5,86 idi. Hastaların herhangi bir ilaç kullanım öyküsü yoktu. Hastalardan 5'i ikinci kontrolüne gelmedi, 1 hastada ilk kontrolünden sonra takiplerinde hipertansif ataklarının olması ve medikal tedavi başlanması gerektiğinden dolayı çalışmadan çıkartıldı. Çalışmayı 44 gönüllü hasta tamamladı. Hastaların demografik bilgileri tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Hastaların demografik özellikleri

| | Ortalama±S.sapma |
|------------------------------|------------------|
| Yaş | 40.7±11.8 |
| Boy(cm) | 162.5±8.5 |
| Ağırlık(kg) | 76.5±15.6 |
| Bel çevresi(cm) | 86.7±14 |
| Kalça çevresi(cm) | 104.3±13.2 |
| VKİ(kg/m ²) | 29.03±5.86 |
| Sistolik kan basıncı(mmHg) | 114.6±13 |
| Diyastolik kan basıncı(mmHg) | 71±7 |
| Hb(g/dl) | 13.6±1.7 |
| Plt(/ul) | 250960±51710 |
| Glukoz(mg/dl) | 89.7±5.7 |
| Üre(mg/dl) | 26.5±7.1 |
| Kreatinin(mg/dl) | 0.82±0.12 |
| Total Kolesterol(mg/dl) | 207.9±31.3 |
| Trigliserit(mg/dl)* | 156(123-194.5) |
| HDL(mg/dl) | 47.6±10 |
| LDL(mg/dl) | 110.8±51.9 |

*Trigliserit değeri median olarak belirtilmiştir.(VKİ: Vücut kitle indeksi, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, S.sapma: Standart sapma)

4.2. Tedavi öncesi ve sonrası Tiroid hormon değerlerinin karşılaştırılması

Tedavi öncesi TSH değeri 9,25 (6,36-17,55) uIU/ml olup tedavi sonrasında anlamlı olarak 2,25 (0,79-3,60) uIU/ml değerine düştü($p<0,001$). Tedavi öncesi ortalama serbest T3 değeri $2,95\pm 0,50$ pg/ml iken tedavi sonrasında anlamlı olarak $3,21\pm 0,69$ pg/ml değerine yükseldi($p=0,029$). Tedavi öncesi ortalama serbest T4 değeri $12,35\pm 3,50$ pmol/L iken tedavi sonrası anlamlı olarak $17,22\pm 3,92$ pmol/L değerine yükseldi($p<0,001$) (Tablo 5).

Tablo 5. Tiroid Hormon Testlerinin tedavi öncesi ve sonrası değerleri

| | Tedavi öncesi Ortalama \pm S.sapma | Tedavi sonrası Ortalama \pm S.sapma | p değeri* |
|--------------------|---|--|-----------|
| TSH(uIU/ml) | 9,25 (6,36-17,55) | 2,25(0,79-3,60) | <0,001 |
| Serbest T3(pg/ml) | $2,96\pm 0,48$ | $3,21\pm 0,69$ | 0,029 |
| Serbest T4(pmol/L) | $12,35\pm 3,50$ | $17,22\pm 3,92$ | <0,001 |

*Veriler Wilcoxon testi ile analiz edildi, $p<0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4.3. Tedavi öncesi ve sonrası kalbin diyastolik fonksiyonlarının karşılaştırılması

Kalbin diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla hastalardan tedavi öncesi ve tedavi sonrası alınan ekokardiyografi ölçümlerinde erken diyastolik doluma ait transmitral E ve geç diyastolik doluma ait transmitral A dalga hızlarında ve E/A oranlarında tedavi öncesi ve sonrası anlamlı farklılık izlenmedi(E dalga hızı için $p=0,25$ A dalga hızı için $p=0,48$ E/A için $p=0,39$). Doku doppler ile yapılan incelemede mitral lateral annulus E' dalga hızında tedavi sonrasında anlamlı olmayan artış izlendi($p=0,30$) Kalbin diyastolik fonksiyonlarını gösteren başka bir hesaplama olan E/E' oranında tedavi sonrasında öncesine göre anlamlı olmayan bir azalma izlendi($p=0,09$) (Tablo 6).

Tablo 6. Tedavi öncesi ve sonrası ekokardiyografik parametreler-1

| | Tedavi öncesi Ortalama±S.sapma | Tedavi sonrası Ortalama±S.sapma | p değeri* |
|--------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-----------|
| E dalga hızı(m/s) | 0,85±0,17 | 0,82±0,15 | p=0,25 |
| A dalga hızı(m/s) | 0,68±0,18 | 0,66±0,16 | p=0,48 |
| E/A oranı | 1,32±0,37 | 1,29±0,33 | p=0,39 |
| E' dalga hızı(m/s) | 0,14±0,04 | 0,15±0,04 | p=0,30 |
| E/E' oranı | 6,10±1,61 | 5,78±1,69 | p=0,09 |

*Veriler paired samples t testi ile analiz edildi, p<0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

Hastaların ekokardiyografi ölçümlerinde tedavi öncesi ve sonrası diyastolik fonksiyonlardaki düzelmeyi saptamak amacıyla miyokard performans indeksi(MPI) hesaplandı. Buna göre tedavi sonrasında MPI'nin, tedavi öncesine göre anlamlı olarak azaldığı görüldü (p<0,001) (Tablo 7).

Tablo 7. Tedavi öncesi ve sonrası ekokardiyografik parametreler-2

| | Tedavi öncesi Ortalama±S.sapma | Tedavi sonrası Ortalama±S.sapma | p değeri* |
|----------|-----------------------------------|------------------------------------|-----------|
| İVGZ(ms) | 69,26±12,99 | 55,19±7,45 | p<0,001 |
| İVKZ(ms) | 63,44±12,71 | 53,89±7,29 | p<0,001 |
| EZ(ms) | 291,5±25,4 | 291,4±24,8 | p=0,97 |
| MPI | 0,46±0,07 | 0,38±0,04 | p<0,001 |

* Veriler paired samples t testi ile analiz edildi, p<0,05 anlamlı olarak kabul edildi.(İVGZ: İzovolumetrik gevşeme zamanı, İVKZ: İzovolumetrik kasılma zamanı, EZ: Ejeksiyon zamanı, MPI: Myokard performans indeksi)

4.4. Tedavi öncesi ve sonrası akıma bağlı genişleme ve endotel bağımsız genişlemenin karşılaştırılması

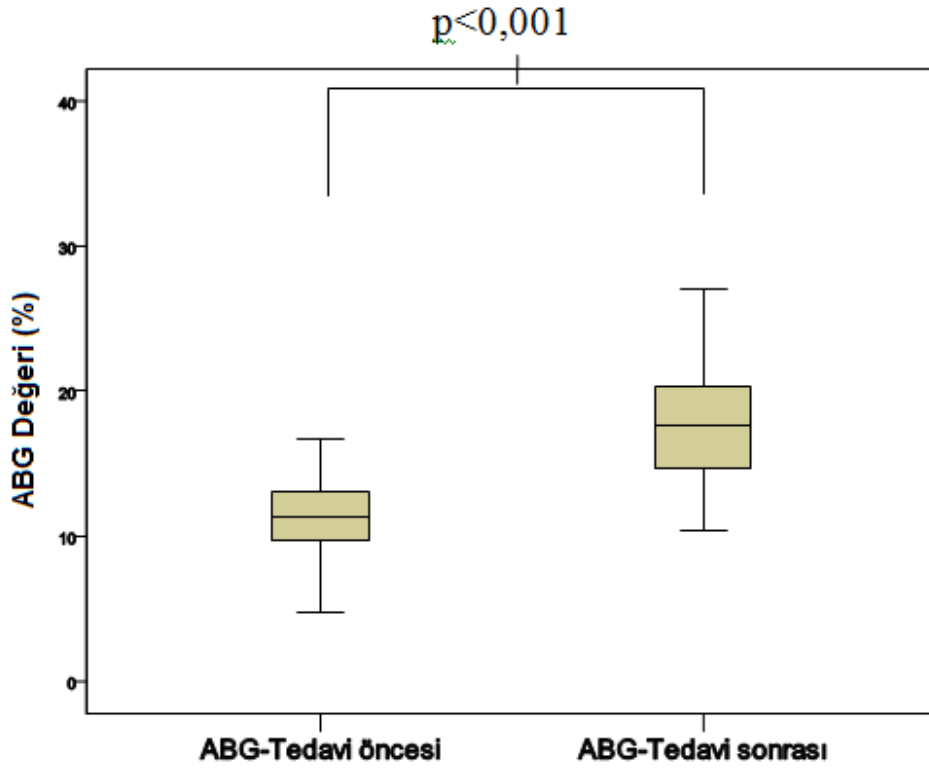
Hastalara tedavi öncesi ve sonrası endotel işlevini değerlendirmek için yapılan akım bağı dilatasyon için doppler USG incelemesinde, tedavi sonrasında

öncesine göre akıma bağlı genişleme(ABG) ve endotel bağımsız genişlemede(EBG) belirgin iyileşme izlendi ve istatistiksel anlamlılık taşıyordu($p<0,001$) (Tablo 8).

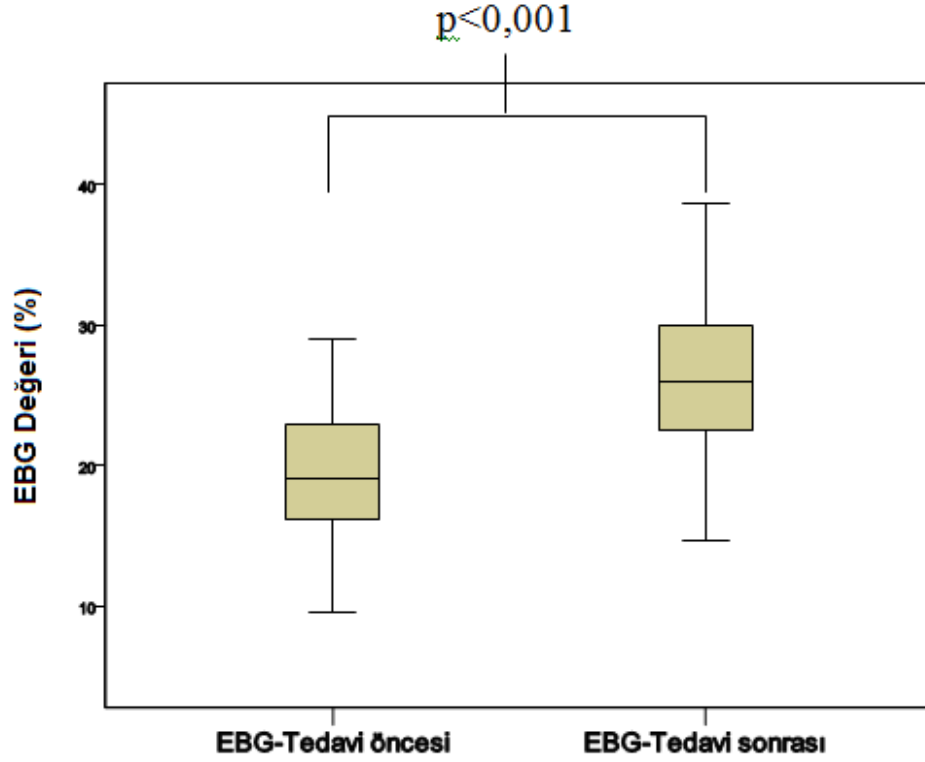
Tablo 8. Tedavi öncesi ve sonrası brakial arterden alınan endotel fonksiyonlarına yönelik veriler

| | Tedavi öncesi Ortalama \pm S.sapma | Tedavi sonrası Ortalama \pm S.sapma | p değeri* |
|--------|---|--|-----------|
| ABG(%) | 11,27 \pm 3,70 | 18,30 \pm 4,81 | $p<0,001$ |
| EBG(%) | 19,92 \pm 5,56 | 26,82 \pm 6,42 | $p<0,001$ |

* Veriler paired samples t testi ile analiz edildi, $p<0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.(ABG: Akım bağımlı genişleme EBG: Endotel bağımsız genişleme)



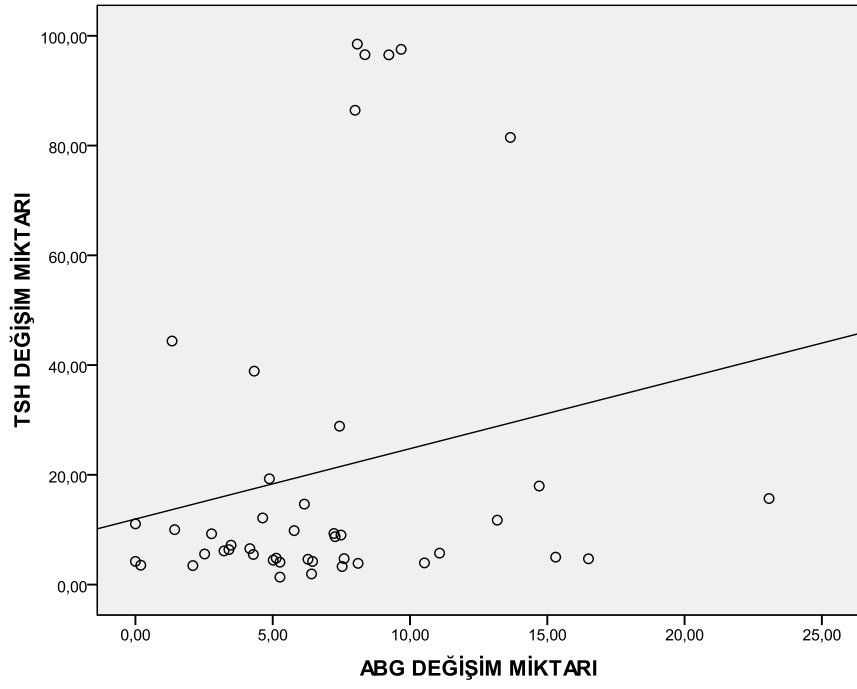
Şekil 3. Tedavi öncesi ve sonrası Akım bağımlı genişleme(ABG) değerinin karşılaştırılması



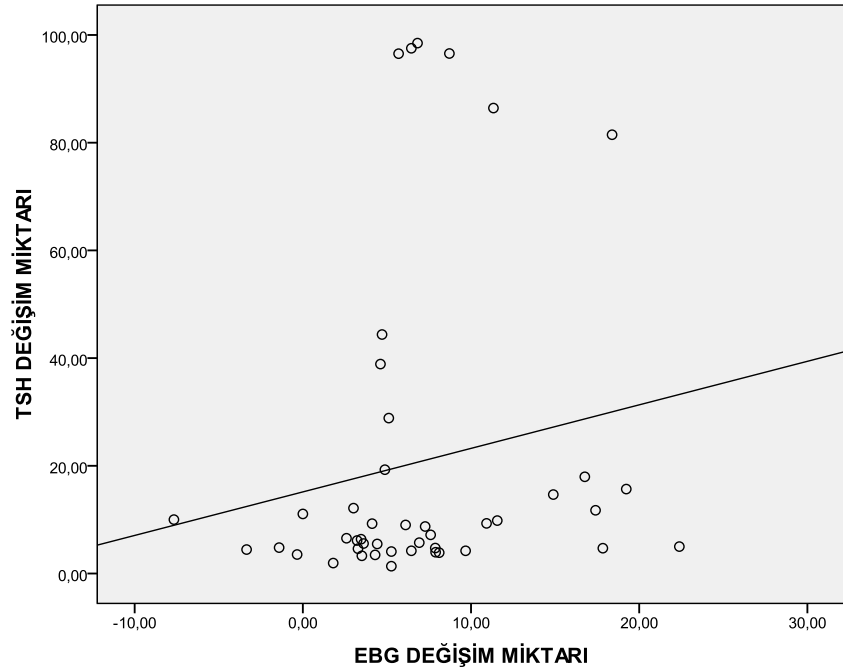
Şekil 4. Tedavi öncesi ve sonrası Endotelden bağımsız genişleme (EBG) değerinin karşılaştırılması

4.5. TSH düşüş miktarı ile MPİ, ABG ve EBG arasındaki ilişki

Hastalarda tedavi sonrası TSH düşüş miktarı ile MPİ düşüş miktarı, ABG ve EBG'deki artış miktarı arasında korelasyon analizi yapıldığında anlamlı ilişki izlenmedi (sırasıyla $r=0.71$ $p=0.64$, $r=-0.208$ $p=0.17$ ve $r=-0.273$ $p=0.07$). (Şekil 5-6).



Şekil 5. Tedavi sonrası TSH azalma miktarı ile ABG artış miktarı arasındaki korelasyon



Şekil 6. Tedavi sonrası TSH azalma miktarı ile EBG artış miktarı arasındaki korelasyon

5. TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıklar dünyada en sık mortalite nedenlerinden biridir. Kalp yetmezliği bu kardiyovasküler hastalıkların başında yer almakta olup birçok sebebi bulunmaktadır. Özellikle de diyastolik disfonksiyon, kalp yetmezliği vakalarının yaklaşık yarısından sorumludur.

Günümüzde aterosklerotik koroner arter hastalıkları, kardiyovasküler ölüm sebeplerinin en başında yer almaktadır. Dolayısıyla aterosklerozun erken teşhisi bu ölümlerin önlenmesinde temel unsurdur. Endotel disfonksiyonu da, kardiyovasküler hastalıkların erken bulgularından biri olup prognozda önem arz etmektedir.

Hipotiroidizmin endotel disfonksiyonu (2, 33, 52, 57) ve kalpte diyastolik disfonksiyon (40-43, 61-63) yaptığı önceki birçok çalışmalar ile gösterilmiştir. Yine bu çalışmalarda hipotiroidizm hastalarında levotiroksin replasman tedavisi ile endotel disfonksiyonu veya diyastolik disfonksiyonda iyileşmelerin olduğu görülmüştür. Bu çalışmalarda genellikle replasman tedavisinin süresi uzun tutulmuştur, bu süre genel olarak 3 aydan fazladır.

Çalışmamızda, levotiroksin tedavisi ile TSH değerleri normale geldiği esnada tedavi öncesine göre endotel disfonksiyonu ve kalbin diyastolik fonksiyonlarında kısa sürede düzelme olup olmadığını saptamaya çalıştık. Bu amaçla çalışmaya alınan 50 hastadan tedavi öncesi diyastolik fonksiyonları değerlendirme amacıyla ekokardiyografi ve akım bağlı genişlemeyi saptamaya yönelik brakial arter doppler USG yapıldı, tedavi sonrası TSH normale geldiği anda bu incelemeler tekrarlandı.

Çalışmamızda, çalışmayı tamamlayan 44 hipotiroidizm hastasının, kardiyak diyastolik fonksiyonları ve endotel fonksiyonları tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırıldı. Tedavi sonrasında hem endotel fonksiyonlarında hem de miyokard performans indeksinde istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler izlendi. Yapılan çalışmalarda ABG değerlerinin %10'un altına düşmesi endotel disfonksiyonu olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda ABG ortalaması %10'un üzerindeydi(11,27±3,70) ancak ortalama değerin %10'a yakın olması daha önceki çalışmalarda sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bu grupta endotel fonksiyonlarının bozulmaya başladığını düşündürmektedir. Ancak çalışmamızın

amacı hipotiroidizmin endotel disfonksiyonuna sebebiyet vermesinden ziyade tedavi sonrası hipotiroidi hastalarında endotel disfonksiyonunun düzelmesi olduğundan çalışmamıza kontrol grubu alınmamıştır. ABG değerlerinin alt sınırdaki olması hastalığın erken teşhis edilerek yada tedavinin erken başlanmasından dolayı da henüz endotel disfonksiyonunun yerleşmemiş olmasından da kaynaklanabilir.

Tiroid hormon bozukluklarında kalbin diyastol dönemi çabuk etkilenmekte olup hipotiroidizm saptandığı sırada miyokard performans indeksinde artış saptanmıştır. Tedavi ile de miyokard performans indeksi anlamlı olarak azalmıştır (tedavi öncesi $0,46 \pm 0,07$ tedavi sonrası $0,38 \pm 0,04$ $p < 0,001$).

Daha önce yapılan birçok çalışmada hipotiroidizmin endotel disfonksiyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Örneğin Taddei ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada subklinik hipotiroidizmin endotel disfonksiyonuna neden olduğu gösterilmiş olup, levotiroksin replasman tedavisi ile endotel fonksiyonlarındaki düzelme araştırılmıştır (57). Bu çalışmada hasta sayısı 6 olup endotel fonksiyonlarının göstergesi olarak venöz pletismografi kullanılmıştır. Çalışmaya toplam 6 hasta alınmıştır. Bizim çalışmamızda ise hasta sayısı daha fazla olup endotel disfonksiyonun değerlendirilmesinde ultrasonografi eşliğinde brakial arterden akım bağlı dilatasyon ile değerlendirme yapılmıştır. Venöz pletismografi invaziv bir tetkik olup iv ilaç verildikten sonra ölçüm yapılmaktadır, fakat günümüzde endotel fonksiyonlarını ölçmek için altın standart olarak doppler USG eşliğinde akım bağlı dilatasyonun bakılması önerilmektedir, bu tetkik noninvaziv, kolay ve daha ucuzdur. Ayrıca çalışmamıza subklinik ve aşikar hipotiroidizm ayırımı yapılmadan hastalar alınmıştır.

Lekakis ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 35 hasta alınmış ve TSH seviyesine göre subgruplar oluşturulup bu grupların endotel disfonksiyonu karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada akım bağlı genişleme (ABG), TSH seviyesi 0,4-2 $\mu\text{IU/mL}$ olanlarda, TSH seviyesi 2,01-4 $\mu\text{IU/mL}$, 4,01-10 $\mu\text{IU/mL}$ ve >10 $\mu\text{IU/mL}$ olanlara göre daha yüksek bulunmuştur (114). Çalışmada TSH seviyesi ile endotel bağımlı dilatasyon arasında zıt ilişki saptanmıştır. Bu durum hem subklinik hipotiroidizm hastalarında hem orta derecede ve aşikar hipotiroidizm hastalarında da geçerli olup levotiroksin replasman tedavisi her üç durumda da geciktirilmeden

başlanmalıdır görüşünü desteklemektedir. Fakat çalışmadaki hasta sayısının az olması bu düşüncenin tamamen geçerli kılmasını sınırlandırmaktadır. Bizim çalışmamızda hasta sayısı daha fazla olup aynı bulguları desteklemekte ve ayrıca tedavi ile de endotel fonksiyonlarındaki düzelmeyi göstermektedir. Fakat TSH düzelme miktarı ile ABG ve EBG düzelme miktarı arasında anlamlı korelasyon izlenmedi. Bunu, hastaların tedavi döneminde ara kontrollerinin olmamasına bağlayabiliriz, çünkü endotel disfonksiyonun TSH hangi seviyede iken düzelme gösterdiğini araştırmadık. Ayrıca bu durum, hastaların uzun süre yüksek TSH değerleriyle kalmaması bu yüzden de ABG ve EBG’de daha ileri bozulmanın görülmemesiyle de ilişkili olabilir.

Benzer olarak G.Dagre ve arkadaşlarının yapmış olduğu 96 kadın hastanın katıldığı çalışmada da TSH subgrupları arasında, TSH düşük grupta reaktif hiperemi süresinin daha kısa olduğu görülmüştür, ayrıca TSH seviyesi ile reaktif hiperemi süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı lineer korelasyon izlenmiştir ($r = -0.383$, $p < 0.001$) (115). Bu çalışmada endotel fonksiyonlarını göstermek için reaktif hiperemi süresi kullanılmıştı. Fakat günümüzde endotel disfonksiyonunu göstermek için kabul edilen noninvaziv altın standart yöntem doppler ultrasonografi ile yapılan akım bağlı dilatasyon yöntemidir. Biz de çalışmamızda endotel fonksiyonlarını göstermek için bu yöntemi kullandık.

Monzani ve arkadaşlarının yaptığı çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada subklinik hipotiroidizm hastalarında miyokardiyal yapı ve kontraktilesinin bozulduğu ve bu değişikliklerin Levotiroksin tedavi ile geri döndürülebildiğini göstermişlerdir (39). Bu çalışmada kalp hızına göre hesaplanmış İVGZ ve İVKZ, subklinik hipotiroidi hastalarında (sırasıyla $3,1 \pm 0,5$ milisaniye ve $6,8 \pm 0,4$ milisaniye) kontrol grubuna göre (sırasıyla $2,6 \pm 0,6$ milisaniye ve $5,0 \pm 0,5$ milisaniye) daha uzun saptanmış. 6 aylık takip sonrası, Levotiroksin alan hastalarda İVGZ’de, İVGZ/EZ ve pik A dalga hızında anlamlı azalma görülmüştür. 12 aylık takip sonrasında ise bu parametrelerdeki daha fazla iyileşmenin yanında E/A oranında anlamlı artış ve İVGZ’de anlamlı düşüş izlenmiştir. Bizim çalışmamızda İVGZ, İVKZ’de benzer şekilde anlamlı düşüşün (İVGZ için $69,26 \pm 12,99$ ms’den $55,19 \pm 7,45$ ms, $p < 0,001$ İVKZ için $63,44 \pm 12,71$ ms’den $53,89 \pm 7,29$ ms, $p < 0,001$) yanında MPI hesaplandı ve

MPI'de $0,46\pm0,07$ 'den $0,38\pm0,04$ değerine anlamlı düşüş gözlemlendi. Ayrıca çalışmamızda subklinik ve aşikar hipotiroidizm ayırımı yapılmamış olup takip süresi ortalama 47 ± 10 olarak daha kısa tutulmuştur, bu da etkilerin daha kısa sürelerde de ortaya çıktığını göstermiştir.

Biondi ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada da subklinik hipotiroidizm hastalarında sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarda bozukluk saptanmıştır (41). Bu çalışmada tedavi öncesinde kontrol grubuna göre İVGZ'de uzama (94 ± 13 'e karşın 84 ± 8 ms; $p<0,001$), transmitral A dalga hızında artma (55 ± 13 'e karşın 48 ± 9 cm/sn; $p<0,05$) ve E/A oranında düşme ($1,4\pm0,3$ 'e karşın $1,7\pm0,3$; $p<0,001$) izlenmiş olup tedavi sonrası bu parametrelerde anlamlı düzelmeler izlenmiştir. Bizim çalışmamızda E dalga hızı, A dalga hızı ve E/A oranında anlamlı düzelme izlenmemiş olup bunu takip süresinin kısa olmasıyla ilişkilendirebiliriz. Biondi ve arkadaşlarının çalışmasında takip süresi 6 ay iken bizim çalışmamızda ortalama takip süresi 47 ± 10 gün idi.

Hipotiroidizm hastalarında tedavi ile miyokard performans indeksini (MPI) değerlendiren çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Yazıcı ve arkadaşlarının yapmış olduğu 45 subklinik hipotiroidizm hastası ile 29 sağlıklı bireyin katıldığı bir çalışmada başlangıçta subklinik hipotiroidizm hastalarında sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek İVGZ (sırasıyla $98,3\pm23,7$ 'e karşın $81,7\pm14,7$ $p < 0,01$ ve MPI değeri (sırasıyla $0,52\pm0,06$ 'e karşın $0,42\pm0,05$; $p < 0,001$) daha yüksek mitral A dalga hızı ve daha düşük E/A oranı saptanmıştır. 1 yıllık levotiroksin tedavisi sonrası sol ventrikül morfolojisi ve sistolik fonksiyonlarında anlamlı değişiklik görülmezken levotiroksin alan grupta MPI, İVGZ ve mitral A dalga hızında anlamlı düşüş gözlenmiş olup plasebo grubunda anlamlı değişiklik gözlenmemiştir (40). Çalışmamızda Levotiroksin alan hastalarda diyastolik fonksiyonları gösteren parametrelerde benzer düzelmeler görülmüştür, fakat çalışmamızı sınırlandıran kontrol grubunun olmayışıdır. Fakat bu çalışmalar MPI'nin hipotiroidizm hastalarında kalbin diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmede geçerli olabilecek bir parametre olduğunu ve hipotiroidizmin takip ve tedavisinde kalbin diyastolik fonksiyonlarındaki düzelmeyi gösteren bir parametre olduğunu desteklemektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hipotiroidizm, lipid metabolizması ve glikoz metabolizmasında çeşitli değişiklikler yaparak endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır. Bu durum hipotiroidizmin neden olduğu lokal inflamatuvar değişiklikler ve otoimmünite ile ilişkilendirilebilir. Ayrıca kalp kasında hücresele düzeyde değişiklikler yaparak kalbin özellikle diyastolik fonksiyonlarını bozmaktadır. Tiroid hormonu eksikliğinde vasküler düz kas hücrelerindeki hücre içi mekanizmalarda değişiklikler de bu fonksiyon bozukluklarından sorumlu tutulmaktadır.

Bizim çalışmamızda da daha önceki çalışmalara benzer olarak hipotiroidizm hastalarında ortaya çıkan endotel disfonksiyonu ve kalbin diyastolik fonksiyonlarındaki bozukluğun levotiroksine tedavisi ile düzelmekte olduğu, ek olarak bu düzelmenin ortalama 45 günde görüldüğü gösterilmiştir. Aşikar hipotiroidizm vakalarının yanında subklinik hipotiroidizm vakalarında da levotiroksinin diyastolik fonksiyonlarda ve endotel disfonksiyonunda düzelmeye sağladığını göstermesi bu hastalarda kardiyovasküler riskin önlenmesi açısından tedavinin daha erken dönemlerde başlanması gerekliliğini düşündürmektedir. Replasman tedavisine hangi TSH düzeyinde başlanması gerekliliği için ise ileri çalışmalara gerek vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Muller B, Tsakiris DA, Roth CB, Guglielmetti M, Staub JJ, Marbet GA: Haemostatic profile in hypothyroidism as potential risk factor for vascular or thrombotic disease. *Eur J Clin Invest* 2001, 31(2):131-137.
2. Cappola AR, Ladenson PW: Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88(6):2438-2444.
3. Ojamaa K, Klemperer JD, Klein I: Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle. *Thyroid* 1996, 6(5):505-512.
4. Gabriel RS, Klein AL: Modern evaluation of left ventricular diastolic function using Doppler echocardiography. *Curr Cardiol Rep* 2009, 11(3):231-238.
5. Neunteufl T, Heher S, Katzenschlager R, Wolfl G, Kostner K, Maurer G, Weidinger F: Late prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain. *Am J Cardiol* 2000, 86(2):207-210.
6. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE: Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992, 340(8828):1111-1115.
7. Luscher TF, Barton M: Biology of the endothelium. *Clin Cardiol* 1997, 20(11 Suppl 2):II-3-10.
8. Anderson TJ, Elstein E, Haber H, Charbonneau F: Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study). *J Am Coll Cardiol* 2000, 35(1):60-66.
9. Eugene Braunwald ASF, Dennis L.Kasper, Stephen L.Hauser, Dan L.Longo, J.Larry Jameson: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 2001.
10. Parry C: Enlargement of the thyroid gland in connection with palpitation of the heart. *Collections from the unpublished papers of the late Caleb Hilliel Parry Dis Heart* 1825, 2:111.
11. Osman F, Gammage MD, Franklyn JA: Thyroid disease and its treatment: short-term and long-term cardiovascular consequences. *Curr Opin Pharmacol* 2001, 1(6):626-631.
12. Gündoğdu A.S KT, Kamel N, Erdoğan G: Tiroid Hastalıkları. *İç Hastalıkları* 2008:3703-3706.
13. Kacsoh B: *Endocrine Physiology The Thyroid Gland*. 2000:307-360.

14. Erdoğan G: Tiroid stimulan hormon. Klinik Tiroid 2001:161-162.
15. Fauci AS, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL: Disease of The Thyroid. Harrison's principles of internal medicine Companion handbook:12(162):928-930.
16. Dillman WH: Hypothyroidism. Cecil textbook of medicine 2000:1241-1244.
17. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, Young E, Bird T, Smith PA: The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. Clin Endocrinol (Oxf) 1977, 7(6):481-493.
18. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F et al: The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. Clin Endocrinol (Oxf) 1995, 43(1):55-68.
19. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC: The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med 2000, 160(4):526-534.
20. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE: Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab 2002, 87(2):489-499.
21. Huber G, Staub JJ, Meier C, Mitrache C, Guglielmetti M, Huber P, Braverman LE: Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. J Clin Endocrinol Metab 2002, 87(7):3221-3226.
22. Sawin CT, Chopra D, Azizi F, Mannix JE, Bacharach P: The aging thyroid. Increased prevalence of elevated serum thyrotropin levels in the elderly. JAMA 1979, 242(3):247-250.
23. Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, McNamara P, Bacharach P: The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. Arch Intern Med 1985, 145(8):1386-1388.
24. Chu JW, Crapo LM: The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. J Clin Endocrinol Metab 2001, 86(10):4591-4599.
25. Rosenthal MJ, Hunt WC, Garry PJ, Goodwin JS: Thyroid failure in the elderly. Microsomal antibodies as discriminant for therapy. JAMA 1987, 258(2):209-213.
26. Kahaly G: The thyroid and the heart. Thyroid Internacional 1998, 4:1-21.

27. Klein I, Ojamaa K: The cardiovascular system in hypothyroidism. Werner, Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text 8th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000:777-782.
28. Kahaly GJ: Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2000, 10(8):665-679.
29. Kahaly G, Mohr-Kahaly S, Beyer J, Meyer J: Left ventricular function analyzed by Doppler and echocardiographic methods in short-term hypothyroidism. *Am J Cardiol* 1995, 75(8):645-648.
30. Wieshammer S, Keck FS, Waitzinger J, Henze E, Loos U, Hombach V, Pfeiffer EF: Acute hypothyroidism slows the rate of left ventricular diastolic relaxation. *Can J Physiol Pharmacol* 1989, 67(9):1007-1010.
31. Carneiro-Ramos MS, Diniz GP, Almeida J, Vieira RL, Pinheiro SV, Santos RA, Barreto-Chaves ML: Cardiac angiotensin II type I and type II receptors are increased in rats submitted to experimental hypothyroidism. *J Physiol* 2007, 583(Pt 1):213-223.
32. Monzani F, Caraccio N, Kozakowa M, Dardano A, Vittone F, Virdis A, Taddei S, Palombo C, Ferrannini E: Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo- controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89(5):2099-2106.
33. Razvi S, Ingoe L, Keeka G, Oates C, McMillan C, Weaver JU: The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92(5):1715-1723.
34. Christ-Crain M, Meier C, Guglielmetti M, Huber PR, Riesen W, Staub JJ, Muller B: Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis* 2003, 166(2):379-386.
35. Bough EW, Crowley WF, Ridgway C, Walker H, Maloof F, Myers GS, Daniels GH: Myocardial function in hypothyroidism. Relation to disease severity and response to treatment. *Arch Intern Med* 1978, 138(10):1476-1480.
36. Cooper DS, Halpern R, Wood LC, Levin AA, Ridgway EC: L-Thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1984, 101(1):18-24.
37. Staub JJ, Althaus BU, Engler H, Ryff AS, Trabucco P, Marquardt K, Burckhardt D, Girard J, Weintraub BD: Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. *Am J Med* 1992, 92(6):631-642.

38. Vitale G, Galderisi M, Lupoli GA, Celentano A, Pietropaolo I, Parenti N, De Divitiis O, Lupoli G: Left ventricular myocardial impairment in subclinical hypothyroidism assessed by a new ultrasound tool: pulsed tissue Doppler. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87(9):4350-4355.
39. Monzani F, Di Bello V, Caraccio N, Bertini A, Giorgi D, Giusti C, Ferrannini E: Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86(3):1110-1115.
40. Yazici M, Gorgulu S, Sertbas Y, Erbilin E, Albayrak S, Yildiz O, Uyan C: Effects of thyroxin therapy on cardiac function in patients with subclinical hypothyroidism: index of myocardial performance in the evaluation of left ventricular function. *Int J Cardiol* 2004, 95(2-3):135-143.
41. Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, Carella C, Panza N, Cittadini A, Bone F, Lombardi G, Sacca L: Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84(6):2064-2067.
42. Aghini-Lombardi F, Di Bello V, Talini E, Di Cori A, Monzani F, Antonangeli L, Palagi C, Caraccio N, Grazia Delle Donne M, Nardi C et al: Early textural and functional alterations of left ventricular myocardium in mild hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2006, 155(1):3-9.
43. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S: Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med* 2002, 137(11):904-914.
44. Brenta G, Mutti LA, Schnitman M, Fretes O, Perrone A, Matute ML: Assessment of left ventricular diastolic function by radionuclide ventriculography at rest and exercise in subclinical hypothyroidism, and its response to L-thyroxine therapy. *Am J Cardiol* 2003, 91(11):1327-1330.
45. Bell GM, Todd WT, Forfar JC, Martyn C, Wathen CG, Gow S, Riemersma R, Toft AD: End-organ responses to thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985, 22(1):83-89.
46. Forfar JC, Wathen CG, Todd WT, Bell GM, Hannan WJ, Muir AL, Toft AD: Left ventricular performance in subclinical hypothyroidism. *Q J Med* 1985, 57(224):857-865.
47. Geul KW, van Sluisveld IL, Grobbee DE, Docter R, de Bruyn AM, Hooykaas H, van der Merwe JP, van Hemert AM, Krenning EP, Hennemann G et al: The importance of thyroid microsomal antibodies in the development of elevated serum TSH in middle-aged women: associations with serum lipids. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993, 39(3):275-280.
48. Ripoli A, Pingitore A, Favilli B, Bottoni A, Turchi S, Osman NF, De Marchi D, Lombardi M, L'Abbate A, Iervasi G: Does subclinical hypothyroidism affect cardiac pump performance? Evidence from a magnetic resonance imaging study. *J Am Coll Cardiol* 2005, 45(3):439-445.

49. Biondi B, Klein I: Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine* 2004, 24(1):1-13.
50. Galderisi M, Vitale G, D'Errico A, Lupoli GA, Ciccarelli A, Cicala S, Pardo M, Lupoli G, de Divitiis O: Usefulness of pulsed tissue Doppler for the assessment of left ventricular myocardial function in overt hypothyroidism. *Ital Heart J* 2004, 5(4):257-264.
51. Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, de Rekeneire N, Satterfield S, Harris TB, Bauer DC: Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. *Arch Intern Med* 2005, 165(21):2460-2466.
52. Biondi B, Cooper DS: The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008, 29(1):76-131.
53. Biondi B: Cardiovascular effects of mild hypothyroidism. *Thyroid* 2007, 17(7):625-630.
54. Owen PJ, Rajiv C, Vinereanu D, Mathew T, Fraser AG, Lazarus JH: Subclinical hypothyroidism, arterial stiffness, and myocardial reserve. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91(6):2126-2132.
55. Nagasaki T, Inaba M, Kumeda Y, Hiura Y, Shirakawa K, Yamada S, Henmi Y, Ishimura E, Nishizawa Y: Increased pulse wave velocity in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91(1):154-158.
56. Nagasaki T, Inaba M, Kumeda Y, Hiura Y, Yamada S, Shirakawa K, Ishimura E, Nishizawa Y: Central pulse wave velocity is responsible for increased brachial-ankle pulse wave velocity in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007, 66(2):304-308.
57. Taddei S, Caraccio N, Virdis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, Salvetti A, Ferrannini E, Monzani F: Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88(8):3731-3737.
58. Faber J, Petersen L, Wiinberg N, Schifter S, Mehlsen J: Hemodynamic changes after levothyroxine treatment in subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002, 12(4):319-324.
59. DeLoach SS, Townsend RR: Vascular stiffness: its measurement and significance for epidemiologic and outcome studies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008, 3(1):184-192.
60. Yeboah J, Sutton-Tyrrell K, McBurnie MA, Burke GL, Herrington DM, Crouse JR: Association between brachial artery reactivity and cardiovascular disease status in an elderly cohort: the cardiovascular health study. *Atherosclerosis* 2008, 197(2):768-776.
61. Rodondi N, Bauer DC, Cappola AR, Cornuz J, Robbins J, Fried LP, Ladenson PW, Vittinghoff E, Gottdiener JS, Newman AB: Subclinical

thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. The Cardiovascular Health study. *J Am Coll Cardiol* 2008, 52(14):1152-1159.

62. Manowitz NR, Mayor GH, Klepper MJ, DeGroot LJ: Subclinical Hypothyroidism and Euthyroid Sick Syndrome in Patients with Moderate-to-Severe Congestive Heart Failure. *Am J Ther* 1996, 3(12):797-801.
63. Fruhwald FM, Ramschak-Schwarzer S, Pichler B, Watzinger N, Schumacher M, Zweiker R, Klein W, Eber B: Subclinical thyroid disorders in patients with dilated cardiomyopathy. *Cardiology* 1997, 88(2):156-159.
64. Drexler H: Factors involved in the maintenance of endothelial function. *Am J Cardiol* 1998, 82(10A):3S-4S.
65. Oflaz H, Ozbey N, Mantar F, Genchellac H, Mercanoglu F, Sencer E, Molvalilar S, Orhan Y: Determination of endothelial function and early atherosclerotic changes in healthy obese women. *Diabetes Nutr Metab* 2003, 16(3):176-181.
66. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, Watson AD, Lusis AJ: Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995, 91(9):2488-2496.
67. Healy B: Endothelial cell dysfunction: an emerging endocrinopathy linked to coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 1990, 16(2):357-358.
68. Maseri A, L'Abbate A, Baroldi G, Chierchia S, Marzilli M, Ballestra AM, Severi S, Parodi O, Biagini A, Distante A et al: Coronary vasospasm as a possible cause of myocardial infarction. A conclusion derived from the study of "preinfarction" angina. *N Engl J Med* 1978, 299(23):1271-1277.
69. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P: The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 1995, 332(8):488-493.
70. Goodfellow J, Ramsey MW, Luddington LA, Jones CJ, Coates PA, Dunstan F, Lewis MJ, Owens DR, Henderson AH: Endothelium and inelastic arteries: an early marker of vascular dysfunction in non-insulin dependent diabetes. *BMJ* 1996, 312(7033):744-745.
71. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, Talley JD, Stillabower ME, Kosinski AS, Zhang J, Boccuzzi SJ, Cedarholm JC, Alexander RW: Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995, 332(8):481-487.
72. Williams IL, Wheatcroft SB, Shah AM, Kearney MT: Obesity, atherosclerosis and the vascular endothelium: mechanisms of reduced nitric oxide bioavailability in obese humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002, 26(6):754-764.

73. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM: Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000, 101(16):1899-1906.
74. Schini-Kerth VB: Dual effects of insulin-like growth factor-I on the constitutive and inducible nitric oxide (NO) synthase-dependent formation of NO in vascular cells. *J Endocrinol Invest* 1999, 22(5 Suppl):82-88.
75. Vanhoutte PM: Endothelium and control of vascular function. State of the Art lecture. *Hypertension* 1989, 13(6 Pt 2):658-667.
76. Chan NN, Chan JC: Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a potential link between endothelial dysfunction and cardiovascular diseases in insulin resistance syndrome? *Diabetologia* 2002, 45(12):1609-1616.
77. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S: Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992, 339(8793):572-575.
78. Pettersson A, Uggla L, Backman V: Determination of dimethylated arginines in human plasma by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1997, 692(2):257-262.
79. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S, Imaizumi T: Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999, 99(9):1141-1146.
80. Ito A, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M, Ogawa T, Cooke JP: Novel mechanism for endothelial dysfunction: dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation* 1999, 99(24):3092-3095.
81. Schnabel R, Blankenberg S, Lubos E, Lackner KJ, Rupprecht HJ, Espinola-Klein C, Jachmann N, Post F, Peetz D, Bickel C et al: Asymmetric dimethylarginine and the risk of cardiovascular events and death in patients with coronary artery disease: results from the AtheroGene Study. *Circ Res* 2005, 97(5):e53-59.
82. Arikan E, Karadag CH, Guldiken S: Asymmetric dimethylarginine levels in thyroid diseases. *J Endocrinol Invest* 2007, 30(3):186-191.
83. Ozcan O, Cakir E, Yaman H, Akgul EO, Erturk K, Beyhan Z, Bilgi C, Erbil MK: The effects of thyroxine replacement on the levels of serum asymmetric dimethylarginine (ADMA) and other biochemical cardiovascular risk markers in patients with subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005, 63(2):203-206.
84. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D et al: Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International

- Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002, 39(2):257-265.
85. Corretti MC, Plotnick GD, Vogel RA: Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilatation using high-frequency ultrasound. *Am J Physiol* 1995, 268(4 Pt 2):H1397-1404.
 86. Adams MR, Robinson J, McCredie R, Seale JP, Sorensen KE, Deanfield JE, Celermajer DS: Smooth muscle dysfunction occurs independently of impaired endothelium-dependent dilation in adults at risk of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1998, 32(1):123-127.
 87. Kuvin JT, Karas RH: Clinical utility of endothelial function testing: ready for prime time? *Circulation* 2003, 107(25):3243-3247.
 88. Thomas GN, Chook P, Qiao M, Huang XS, Leong HC, Celermajer DS, Woo KS: Deleterious impact of "high normal" glucose levels and other metabolic syndrome components on arterial endothelial function and intima-media thickness in apparently healthy Chinese subjects: the CATHAY study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004, 24(4):739-743.
 89. Esen AM, Barutcu I, Acar M, Degirmenci B, Kaya D, Turkmen M, Melek M, Onrat E, Esen OB, Kirma C: Effect of smoking on endothelial function and wall thickness of brachial artery. *Circ J* 2004, 68(12):1123-1126.
 90. Yildiz A, Oflaz H, Pusuroglu H, Mercanoglu F, Genchallac H, Akkaya V, Ikizler TA, Sever MS: Left ventricular hypertrophy and endothelial dysfunction in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003, 41(3):616-623.
 91. Brutsaert DL, Rademakers FE, Sys SU: Triple control of relaxation: implications in cardiac disease. *Circulation* 1984, 69(1):190-196.
 92. Weiss JL, Frederiksen JW, Weisfeldt ML: Hemodynamic determinants of the time-course of fall in canine left ventricular pressure. *J Clin Invest* 1976, 58(3):751-760.
 93. Boersma E, Mercado N, Poldermans D, Gardien M, Vos J, Simoons ML: Acute myocardial infarction. *Lancet* 2003, 361(9360):847-858.
 94. Enar R: Akut Miyokard İnfarktüsü Trombokardiyoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2004: 629-785.
 95. Scalia GM, Greenberg NL, McCarthy PM, Thomas JD, Vandervoort PM: Noninvasive assessment of the ventricular relaxation time constant (tau) in humans by Doppler echocardiography. *Circulation* 1997, 95(1):151-155.
 96. Tezel T: Diyastolik Fonksiyonların Belirlenmesinde Temel Prensipler, Kardiyoloji Derlemeleri. İstanbul: A Ajans; 2000: 13-29.

97. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A: Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978, 58(6):1072-1083.
98. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R: Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *Am J Cardiol* 1976, 37(1):7-11.
99. Schiller NB, Acquatella H, Ports TA, Drew D, Goerke J, Ringertz H, Silverman NH, Brundage B, Botvinick EH, Boswell R et al: Left ventricular volume from paired biplane two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1979, 60(3):547-555.
100. Brutsaert DL, Sys SU, Gillebert TC: Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 1993, 22(1):318-325.
101. DeMaria AN, Blanchard D: The hemodynamic basis of diastology. *J Am Coll Cardiol* 1999, 34(6):1659-1662.
102. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL: New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998, 32(4):865-875.
103. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, Tajik AJ, Seward JB: New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995, 26(6):357-366.
104. Moller JE, Sondergaard E, Poulsen SH, Egstrup K: The Doppler echocardiographic myocardial performance index predicts left-ventricular dilation and cardiac death after myocardial infarction. *Cardiology* 2001, 95(2):105-111.
105. Kjaergaard J, Hassager C, Oh JK, Kristensen JH, Berning J, Sogaard P: Measurement of cardiac time intervals by Doppler tissue M-mode imaging of the anterior mitral leaflet. *J Am Soc Echocardiogr* 2005, 18(10):1058-1065.
106. Yilmaz R, Gencer M, Ceylan E, Demirbag R: Impact of chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary hypertension on both left ventricular systolic and diastolic performance. *J Am Soc Echocardiogr* 2005, 18(8):873-881.
107. Tekten T, Onbasili AO, Ceyhan C, Unal S, Discigil B: Novel approach to measure myocardial performance index: pulsed-wave tissue Doppler echocardiography. *Echocardiography* 2003, 20(6):503-510.
108. Moller JE, Sondergaard E, Poulsen SH, Appleton CP, Egstrup K: Serial Doppler echocardiographic assessment of left and right ventricular performance after a first myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2001, 14(4):249-255.

109. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Kyle RA, Tajik AJ, Seward JB: Doppler index combining systolic and diastolic myocardial performance: clinical value in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1996, 28(3):658-664.
110. Bruch C, Schmermund A, Marin D, Katz M, Bartel T, Schaar J, Erbel R: Tei-index in patients with mild-to-moderate congestive heart failure. *Eur Heart J* 2000, 21(22):1888-1895.
111. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, Seward SB: Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1996, 9(6):838-847.
112. Spencer KT, Kirkpatrick JN, Mor-Avi V, Decara JM, Lang RM: Age dependency of the Tei index of myocardial performance. *J Am Soc Echocardiogr* 2004, 17(4):350-352.
113. Ascione L, De Michele M, Accadia M, Rumolo S, Damiano L, D'Andrea A, Guarini P, Tuccillo B: Myocardial global performance index as a predictor of in-hospital cardiac events in patients with first myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2003, 16(10):1019-1023.
114. Lekakis J, Papamichael C, Alevizaki M, Pipingos G, Marafelia P, Mantzos J, Stamatelopoulos S, Koutras DA: Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and high-normal serum thyrotropin (TSH) values. *Thyroid* 1997, 7(3):411-414.
115. Dagne AG, Lekakis JP, Protogerou AD, Douridas GN, Papaioannou TG, Tryfonopoulos DJ, Papamichael CM, Alevizaki M: Abnormal endothelial function in female patients with hypothyroidism and borderline thyroid function. *Int J Cardiol* 2007, 114(3):332-338.