

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİSİ
BİLİM DALI

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİLİ ÇOCUKLARDA
L-TİROKSİN TEDAVİSİNİN SOL VENTRİKÜL
FONKSİYONLARINA ETKİSİ

YANDAL UZMANLIK TEZİ

DR. GÖNÜL ÇATLI

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. AYHAN ABACI

İZMİR-2013

TEŐEKKÜR

Yandal uzmanlık eğitimim süresince hiçbir konuda desteğini esirgemeyen, engin bilgisi, çalıŐkanlıđı ve araştırma merakı ile örnek aldığım, yetiŐmemde büyük emeği olan tez danıŐmanım Doç. Dr. Ayhan Abacı'ya, hekimlik sanatındaki ustalđı ve eğitimime sayısız katkılarıyla ocuk Endokrinolojisini sevdiren bilim dalı baŐkanımız sayın Prof. Dr. Ece Böber'e, tezimin hazırlanma sürecinde özveriyle alıŐan Doç. Dr. Mustafa Kır'a, Uzm. Dr. Nuh Yılmaz'a ve çok sevgili çalışma arkadaŐım Uzm. Dr. Ahmet Anık'a teŐekkür ederim.

Dr. Gönül ÇATLI

ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

ocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

Araştırma Görevlisi

İzmir-2013

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TABLO DİZİNİ	I
GRAFİK DİZİNİ	II
RESİM DİZİNİ	III
ŞEKİL DİZİNİ	IV
KISALTMALAR	V
ÖZET	1
SUMMARY	3
1.GİRİŞ VE AMAÇ	5
2.GENEL BİLGİLER	8
2.1 Subklinik Hipotiroidi	8
2.1.1 Subklinik hipotiroidi tanımı	8
2.1.2 Subklinik hipotiroidi prevalansı	8
2.1.3 Subklinik hipotiroidi nedenleri	9
2.1.4 Subklinik hipotiroidi ve klinik bulgular	9
2.1.5 Subklinik hipotiroidinin diğer sistemler üzerine etkileri	10
2.1.5.1 Subklinik hipotiroidi ve dislipidemi	10

2.1.5.2 Subklinik hipotiroidi ve karbonhidrat metabolizması	14
2.1.5.3 Subklinik hipotiroidi ve kognitif fonksiyonlar	14
2.1.5.4 Subklinik hipotiroidi ve nöromusküler fonksiyon bozukluğu	16
2.1.5.5 Subklinik hipotiroidi ve kardiyak fonksiyonlar	17
2.1.6 Subklinik hipotiroidi ve klinik seyir	21
2.1.7 Subklinik hipotiroidi ve tedavi	23
2.2 Doku Doppler Ekokardiyografi	26
2.2.1 Doku Doppler ekokardiyografi ve kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi	27
2.2.2 Kardiyak fonksiyonların myokard performans indeksi ile değerlendirilmesi	29
2.2.3 Doku Doppler ekokardiyografinin klinik kullanım alanları	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1 Çalışma Grupları	34
3.2 Standart Ekokardiyografik İnceleme	36
3.3 Doku Doppler Ekokardiyografik İnceleme	38

3.4 İstatistiksel Analiz	41
4. BULGULAR	42
4.1 Klinik ve laboratuvar özellikler	42
4.2 M-mod ekokardiyografi sonuçları	45
4.3 Doku Doppler ekokardiyografi sonuçları	48
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇLAR	61
7. KAYNAKLAR	63

Ek-1 Hasta onam formu

Ek-2 Gönüllü onam formu

Ek-3 Olgu rapor formu

Ek-4 Anket formu

Ek-5 Etik kurul karar belgesi

TABLO DİZİNİ

No	Başlık	Sayfa No
Tablo 1	Subklinik hipotiroidi ve aşık ar hipotiroidinin lipid düzeylerine etkisi	12
Tablo 2	Tiroid hastalıklarında kardiyovasküler fonksiyonlardaki değişimler	18
Tablo 3	Çocukluk döneminde subklinik hipotiroidi tedavi endikasyonları (TSH 5-10 mIU/L)	25
Tablo 4	Subklinik hipotiroidi ve kontrol gruplarının klinik ve laboratuvar özellikleri	43
Tablo 5	Subklinik hipotiroidi grubunun tedavi öncesi ve sonrası klinik ve laboratuvar özellikleri	44
Tablo 6	Subklinik hipotiroidi ve kontrol gruplarının M-mode ve doku Doppler ekokardiyografi sonuçları	46
Tablo 7	Subklinik hipotiroidi grubunun tedavi öncesi ve sonrası M-mod ve pulsed Doppler ekokardiyografi parametreleri	47
Tablo 8	Subklinik hipotiroidi ve kontrol gruplarının lateral annulus ve interventriküler septum doku Doppler ekokardiyografi sonuçları	49

Tablo 9	Subklinik hipotiroidi grubunun tedavi öncesi ve sonrası doku Doppler ekokardiyografi parametrelerinin karşılaştırılması	52
----------------	--	----

GRAFİK DİZİNİ

No	Başlık	Sayfa No
Grafik 1	Subklinik hipotiroidi grubunda tedavi öncesi ve sonrası lateral mitral annulus ve IVS'den ölçülen myokardiyal performans indeksi (MPI) (doku Doppler ekokardiyografi)	50
Grafik 2	Subklinik hipotiroidi ve kontrol gruplarında lateral mitral annulus'dan ölçülen IVRT ve IVCT (doku Doppler ekokardiyografi)	50
Grafik 3	Subklinik hipotiroidi ve kontrol gruplarında IVS'den ölçülen IVRT ve IVCT (doku Doppler ekokardiyografi)	51
Grafik 4	Subklinik hipotiroidi grubunda tedavi öncesi ve sonrası lateral mitral annulus ve IVS'den ölçülen myokardiyal performans indeksi (MPI) (doku Doppler ekokardiyografi)	53
Grafik 5	Subklinik hipotiroidi grubunda tedavi öncesi ve sonrası lateral mitral annulus'dan ölçülen IVRT ve IVCT (doku Doppler ekokardiyografi)	53
Grafik 6	Subklinik hipotiroidi grubunda tedavi öncesi ve sonrası IVS'den ölçülen IVRT ve IVCT (doku Doppler ekokardiyografi)	54

RESİM DİZİNİ

No	Başlık	Sayfa No
Resim 1	Triiyodotironin kalp kası üzerine etkisi.	20
Resim 2	Doku Doppler ekokardiyografi ile elde edilen sinyallerin tanımlanması	31
Resim 3	Doppler ekokardiyografi ile belirlenen normal mitral akım hızının dalga şekli	38
Resim 4	Doku Doppler ekokardiyografi ile interventriküler septum bazalden elde edilen myokardiyal hız örneği	40
Resim 5	Doku Doppler ekokardiyografi ile sol ventrikül bazalden elde edilen myokardiyal hız örneği	40

ŞEKİL DİZİNİ

No	Başlık	Sayfa No
Şekil 1	Tiroid hormonlarının kolesterol metabolizması üzerine etkisi.	11
Şekil 2	Tiroid hormonların kardiyovasküler sisteme olan etkileri	19
Şekil 3	Pulse Doppler ekokardiyografi ile myokardiyal performans indeksi ölçümü	30
Şekil 4	Doku Doppler ekokardiyografide myokardiyal hızların kaydedildiği segmentlerin şematik görünümü	39

KISALTMALAR

A	Pulse Doppler ekokardiyografide geç mitral akım hızı
A'	Doku Doppler ekokardiyografide geç diyastolik dalga
Anti-TG	Anti-tiroglobulin
Anti-TPO	Anti-tiroidperoksidaz
DDE	Doku Doppler ekokardiyografi
E	Pulse Doppler ekokardiyografide erken mitral akım hızı
E'	Doku Doppler ekokardiyografide erken diyastolik dalga
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyografi
ET	Ejeksiyon zamanı
FS	Fraksiyonel kısalma
HDL-K	Yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol
HOMA-IR	Homeostasis model assesment index
IVCT	İzovolumik kontraksiyon zamanı
IVRT	İzovolumik relaksasyon zamanı
IVS	İnterventriküler septum
IVSd	İnterventriküler septum diyastol kalınlığı

IVSs	İnterventriküler septum sistol kalınlığı
TK	Total kolesterol
LDL-K	Düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol
LM	Mitral annulusun lateral duvarı
LV	Sol ventrikül
LVEDd	Sol ventrikül kavitesi diyastol sonu çapı
LVESd	Sol ventrikül kavitesi sistol sonu çapı
LVK	Sol ventrikül kitlesi
LVKİ	Sol ventrikül kitle indeksi
LVPWd	Sol ventrikül arka duvar diyastol sonu kalınlığı
LVPWs	Sol ventrikül arka duvar sistol sonu kalınlığı
L-T ₄	L-tiroksin
MPI	Myokardiyal performans indeksi
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
RDK	Rölatif duvar kalınlığı
S	Doku Doppler ekokardiyografi ventrikül sistol dalgası
SDS	Standart deviasyon skoru
SH	Subklinik hsiipotiroidi

sT4	Serbest tiroksin
TG	Trigliserid
TSH	Tiroid stimule edici hormon
USG	Ultrasonografi
VKİ	Vücut kitle indeksi

Subklinik Hipotiroidili Çocuklarda L-Tiroksin Tedavisinin Sol Ventrikül

Fonksiyonlarına Etkisi

Özet

Amaç: Subklinik hipotiroidi (SH) tanısı alan çocuk ve adolesanlarda L-tiroksin (L-T4) tedavisi öncesi ve sonrasında M-mod ve doku doppler ekokardiyografi (DDE) ile kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal-Metod: Çocuk Endokrinolojisi bölümünde SH tanısı almış [TSH >4,94µIU/L, serbest tiroksin (sT4) normal], herhangi bir kronik hastalığı ya da kalp ve tiroid fonksiyonlarını etkileyecek ilaç kullanım öyküsü olmayan 5-15 yaş arasındaki hastalar ile yaş ve cinsiyet açısından benzer olan ötiroid sağlıklı çocuklar çalışmaya alındı. Her bir olgunun L-T4 tedavisi öncesi ve sonrasında antropometrik (vücut ağırlığı, boy ve kan basıncı) ve laboratuvar (lipid profili, tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikörleri) ölçümleri yapıldı. Tüm olguların tedavi öncesinde ve ötiroidizm sağlandıktan en az 6 ay sonra M-mod ve DDE ile kardiyak fonksiyonları değerlendirildi. Tedavi öncesi veriler tedavi sonrası ve kontrol grubunun verileri ile karşılaştırıldı.

Sonuçlar: Çalışmaya SH tanısı alan 31 çocuk (ortalama yaş 10,3±3,4, 12 erkek) ile yaş ve cinsiyet açısından benzer olan 32 sağlıklı çocuk (ortalama yaş 10,8±2,9, 13 erkek) alındı. SH grubunun antropometrik ve laboratuvar verileri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, SH grubunda TSH'nın yüksek ve sT4'ün düşük olması dışında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. M-mod ekokardiyografide SH grubunda, interventriküler septum (IVS) kalınlığında ve sol ventrikül kitle indeksinde (LVMI) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanırken ($p<0,05$), diğer kardiyak parametreler açısından fark saptanmadı ($p>0,05$). SH grubu tedavi öncesi ve tedavi sonrası M-mod ekokardiyografik parametreler açısından karşılaştırıldığında sol ventrikül diyastol ve sistol sonu çap dışında istatistiksel olarak

anlamli fark saptanmadı ($p>0,05$). DDE'de SH grubunun erken diyastolik dalga hızı (E') düşük, izovolemik gevşeme zamanı (IVRT) ve izovolemik kasılma zamanı (IVCT) uzun, erken mitral akım hızı (E)/ E' oranı ve miyokardiyal performans indeksi (MPI) kontrol grubuna göre yüksek saptandı ($p<0,05$). Ötiroidizm sağlandıktan 6 ay sonra yapılan DDE'de sonuçları karşılaştırıldığında, (E')'ünde artış, MPI'de, IVRT ve IVCT'de istatistiksel olarak anlamlı kısalma gözlemlendi.

Sonuç: Bu çalışma, SH'li çocuklarda M-mod ekokardiyografi ve DDE ile kardiyak fonksiyonların değerlendirildiği ilk çalışma olması açısından önemlidir. Bu çalışmanın sonuçları, (I) SH'li çocuklarda sol ventrikül diyastolik ve sistolik fonksiyonlarının olumsuz etkilendiğini, (II) tedavi ile bu parametrelerin düzeldiğini, (III) DDE'nin erken dönem sol ventrikül fonksiyon bozukluklarını saptamada konvansiyonel ekokardiyografiye göre daha üstün olduğunu ve (IV) SH'li çocuklarda saptanan subklinik kardiyak fonksiyon bozukluğunun L-T4 tedavisi için bir endikasyon oluşturabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: Subklinik hipotiroidi; çocuk; L-tiroksin; doku Doppler ekokardiyografi

Effects of L-thyroxine Treatment on Left Ventricular Function in Children with Subclinical Hypothyroidism

SUMMARY

Aim: To evaluate cardiac functions of children and adolescents with subclinical hypothyroidism (SH) before and after L-thyroxine replacement therapy using M-mode and tissue Doppler echocardiography (TDE).

Materials and methods: Patients who were aged between 5-15 years and diagnosed as having subclinical hypothyroidism (TSH>4,94 μ IU/L and free thyroxine normal) in our pediatric endocrinology clinic and had no history of chronic disease, use of medication that can effect cardiac and thyroid functions along with age and sex matched healthy euthyroid controls were enrolled in the study. Anthropometric (body weight, height and blood pressure) and laboratory (lipid profile and thyroid function tests) measurements were performed before and after L-thyroxine treatment. At baseline and six months after euthyroidism was achieved M-mode and TDE were performed and cardiac functions were evaluated. Pre-treatment data were compared with those of controls and post-treatment measurements.

Results: Thirty-one children with SH (mean age; 10,3 \pm 3,4 years, 12 male) and 32 age- and sex-matched healthy children were enrolled in the study. Anthropometric and laboratory parameters of the groups, except TSH and FT4 levels, were not statistically different. In M-mode echocardiography interventricular septum (IVS) thickness and left ventricle mass index (LVMI) were significantly increased in the SH group than controls ($p<0,05$), however other parameters were comparable between the groups. In the SH group after L-thyroxine treatment, left ventricle end-diastolic and end-systolic dimensions have significantly increased, however none of the other M-mode echocardiography-derived cardiac parameters have changed. In TDE, patients with SH had a significantly lower E' and higher E/E' , isovolumic relaxation time

(IVRT), isovolumic contraction time (IVCT) and myocardial performance index (MPI) than the control group ($p < 0,05$). Six months after euthyroidism was achieved TDE showed a significant increase in E' and a significant decrease in IVRT, IVCT and MPI ($p < 0,05$).

Conclusion: The present study is the first to evaluate cardiac functions in children and adolescents with subclinical hypothyroidism. The results of this study showed that I) left ventricle diastolic and systolic functions are impaired in children with subclinical hypothyroidism, II) these impairments are reversible with L-thyroxine replacement and, III) tissue Doppler echocardiography is superior to conventional Doppler echocardiography in determining early left ventricle dysfunction and, (IV) when the presence of subclinical cardiac dysfunction, which is reversible with L-T4 replacement is considered, findings of this study may justify the indication for the necessity of treatment in children with subclinical hypothyroidism.

Keywords: Subclinical hypothyroidism; children; L-thyroxine; tissue Doppler echocardiography

1 GİRİŞ VE AMAÇ

1.1 Giriş

Subklinik hipotiroidi (SH) normal serum serbest tiroksin (sT4) değerine karşın tiroid stimule edici hormon (TSH) değerinin yüksek olması ile karakterize bir durumdur (1). Genel toplumun yaklaşık %5-15'ini etkiler ve 60 yaş üstünde, kadınlarda ve beyaz populasyonda görülme oranı daha yüksektir (2-4). Çocuk ve adolesanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda SH prevalansı %2 olarak rapor edilmektedir (4).

SH'nin etyolojisi değişken olup nedenleri arasında iyot eksikliği, otoimmün tiroidit, TSH reseptörünün heterozigot inaktive edici mutasyonları, parsiyel tiroidektomi ve radyoaktif iyot tedavisi yer almaktadır (5,6). Otoimmün tiroidit büyük çocuklarda tiroid bezinin en sık görülen otoimmün hastalığıdır. Tanı anında tiroid fonksiyonları genellikle ötiroid ile aşık hipotiroidi arasında değişir, nadiren hipertiroidi de gözlenebilir. Ötiroid durumda iken aşık hipotiroidiye ilerleme riskinin tanı anında yüksek TSH ve otoantikör titreleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (7).

Tiroid hastalığının en karakteristik semptom ve klinik bulgularının tiroid hormonunun kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerinden kaynaklandığı uzun zamandan beri bilinmektedir (7-9). Hipertiroidi ve hipotiroidi kardiyak kontraktile, miyokardın oksijen kullanımı, kalbin atım hacmi, kan basıncı ve sistemik damar direncinde değişikliklere yol açar (8). SH'de sıklıkla klinik bulgu olmamasına karşın, erişkinlerde yapılan birçok çalışma SH'nin lipid metabolizmasında anormaliklere (dislipidemi) neden olduğunu ve serum kolesterol düzeylerinin serum TSH düzeyleriyle paralel arttığını göstermiştir (9,10). Ek olarak ateroskleroz, koroner kalp hastalığı ve miyokard infarktüsü riskinin de arttığı bildirilmiştir (8,11).

Miyokard dokusu bol miktarda tiroid hormon reseptörü içerir ve tiroid hormonlarına oldukça duyarlıdır. Hipotiroidi hücre içi kalsiyum döngüsünde rol alan ve diyastolik fonksiyonu düzenleyen enzimlerin aktivitesini azaltarak ve kontraktıl protein ekspresyonunu değiştirerek miyokard fonksiyonunu etkileyebilir (8). Tiroid hormonu eksikliğinde miyokardın kasılması ve kardiyak *output* azalmakta, kalp atım hızı değişmekte, sistemik vasküler direnç artmakta ve bu durum kalp yetersizliğine eğilimi artırmaktadır (12).

Doku Doppler ekokardiyografi (DDE) ilk kez 1989 yılında sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla kullanılmaya başlanmıştır (13). DDE yöntemi subklinik sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun bir göstergesi olan sistolik ve diyastolik anormallikleri gösterebilmektedir (14). Aşık hipotiroidili erişkinlerde ve konjenital hipotiroidili yenidoğanlarda yapılan çalışmalarda sistolik ve diyastolik fonksiyon bozuklukları gösterilmiştir (15-17). Galderisi ve ark. (18) aşık hipotiroidili erişkinlerde yaptıkları çalışmada, DDE yöntemi ile sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonların bozulduğunu göstermişlerdir. Mao ve ark. (16) ise konjenital hipotiroidili yenidoğanlarda yaptıkları bir çalışmada mitral annulusun sistolik (S) ve erken diyastolik hızında (E') ve erken/geç diyastolik hız (E'/A') oranında azalma saptarken, gevşeme (IVRT, izovolemik relaksasyon zamanı) ve prekontraksiyon (IVCT, izovolemik kontraksiyon zamanı) zamanında uzama saptamışlardır.

SH'de, aşık hipotiroidi kadar belirgin olmasa da sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında bozulma rapor edilmektedir. Az sayıda hasta ile yapılan çalışmalarda, SH'de gözlenen kardiyak fonksiyon bozukluklarının L-tiroksin (L-T4) tedavisi ile geriye dönüşümlü olduğu gösterilmiştir (7,19). Erişkinlerde yapılan büyük bir çalışmada TSH değeri ≥ 10 mU/L olan SH hastalarında kalp yetmezliği riski orta derecede artmış bulunurken, TSH 4,5-9,9 mU/L arasında olan hastalarda bu risk normal popülasyonla aynı bulunmuştur (3). Akçakoyun ve ark. (20) erişkinlerde (23 olgu; ortalama yaş, 35 ± 6 yıl) yaptıkları bir çalışmada DDE ile ölçülen longitudinal sistolik ve diyastolik fonksiyon göstergelerinin SH grubunda kontrol grubuna göre

anlamli düşük olduğunu saptamıştır. Çapraz-kesitsel 14 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analiz çalışmasında 60 yaş altında SH tanısı almış erişkinlerde DDE ve konvansiyonel ekokardiyografide sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının ötiroid gruba göre bozulduğu gösterilmiştir (21). SH'li erişkinlerde DDE ile kardiyak fonksiyonların değerlendirildiği başka bir çalışmada, miyokardiyal performans indeksinin (MPI) kontrol grubuna göre yüksek olduğu ve L-T₄ tedavisinden sonra azaldığı bildirilmiştir (19).

SH'nin çoğunlukla klinik bulgusunun olması nedeniyle gerçekte yalnızca biyokimyasal bir bozukluk olduğu kabul edilmektedir. Erişkin hastalarda olduğu gibi SH'li çocuklarda da SH'nin tedavisi tartişmalıdır ve bu konuda halen uzlaşı yoktur. Guatr varlığı, hipotiroidiye ilişkin klinik bulgular, hastanın çocuk ve adolesan olması, en az iki ölçümde TSH değerinin >8mIU/L olması, bipolar bozukluk ve depresyon saptanması, infertilite (ovulatuvar disfonksiyon), gebelik arzusu, antitiroid antikörlerin pozitifliği, TSH düzeyinde giderek artış ve hiperlipidemi varlığında SH tanısı almış olguların tedavi edilmesi önerilmektedir (22). de Vries ve ark. da (23) çocukluk döneminde TSH değeri 4,1-10 mIU/L arasında olan SH'li çocukların guatr varsa tedavi edilmesi gerektiğini vurgulamıştır. Aynı çalışmada TSH değeri >10 mIU/L üzerinde olan olgularda guatr varlığına bakılmaksızın tedavi önerilmiştir.

Aşık hipotiroidi ve SH'li erişkinlerde yapılan çalışmalarda miyokard fonksiyonlarının bozulduğu ve bu bozukluğun L-T₄ tedavisiyle geri dönüşümlü olduğu gösterilmiştir. Ancak, literatürde SH tanısı alan çocuklarda M-mod ekokardiyografi ve DDE ile kardiyak fonksiyonların değerlendirildiği benzer çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada, SH tanısı alan çocuklarda M-mod ekokardiyografi ve DDE ile kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi ve L-T₄ tedavisinin kardiyak fonksiyonlara etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Subklinik Hipotiroidi

2.1.1 Subklinik hipotiroidi tanımı

Subklinik hipotiroidi, biyokimyasal olarak serum TSH düzeyinin istatistiksel olarak tanımlanan üst referans değerin (sıklıkla 10 mIU/L) üzerinde ve serum sT4 düzeyinin normal referans aralığında olması olarak tanımlanmaktadır (4,6). Buna karşın TSH değeri 4,5-10 mIU/L arasında olan olguları ılımlı hipotiroidi, TSH değeri >10 mIU/L olan olguları ise SH olarak tanımlayan görüşler de vardır (24). Colorado çalışmasında, SH olgularının %75'inin TSH değerleri 4,5-10 mIU/L arasında saptanmıştır (25).

2.1.2 Subklinik hipotiroidi prevalansı

Genel toplumda SH prevalansı %1-12,4 arasında değişmektedir (2,4,24,26,27). Bununla beraber SH prevalansı yaşla birlikte artmakta ve yaşamın >60 yaş üstünde bu oran %15-18'lere kadar çıkmaktadır (24,28). Çocuk ve adolesanlarda ise yetersiz verilere rağmen prevalansın %2'nin altında olduğu bildirilmektedir (4). Wu ve ark (29) adolesanlarda SH prevalansını %1,7 olarak rapor etmiştir. Görülme sıklığının azlığı ve uzun dönem çalışmaların yetersizliği nedeniyle SH çocukluk döneminde iyi tanımlanmamıştır (5). Ancak, son yıllarda rutin laboratuvar incelemelerinin bir parçası olarak yapılmaya başlanan tiroid fonksiyon taramaları, ailede tiroid hastalığı öyküsü veya guatr varlığı nedeniyle çocukluk döneminde saptanan SH sıklığının beklenenden daha yüksek olduğunu düşünülmektedir (6). Calaciura ve ark. (30), yenidoğan döneminde yüksek TSH ve normal sT4 düzeyleri ile geçici neonatal hipertirotropinemi tanısı alan olguların infant ve erken çocukluk döneminde SH için aday olduklarını belirtmiştir.

2.1.3 Subklinik hipotiroidi nedenleri

Çocuk ve erişkinlerde SH'nin en sık nedeni otoimmün tiroidit iken, bunu izole hipertirotropinemi takip etmektedir (6). Tiroid hormon reseptörü ve reseptör sonrası proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonların izole hipertirotropinemi (SH) nedeni olabileceği öne sürülmektedir (5). TSH reseptör mutasyonları otozomal dominant geçişli olup, heterozigot benzer mutasyonlar aile içerisinde farklı klinik bulgular ile başvurabilirler (5). Bunun dışında, parsiyel tiroidektomi, radyoaktif iyot tedavisi ve radyasyona maruziyet SH'nin diğer nedenleridir (7).

2.1.4 Subklinik hipotiroidi ve klinik bulgular

Klinik bulgular SH'de asemptomatikten tipik hipotiroidi bulgularına kadar değişkenlik gösterebilir (4). Klinik bulgular, aşikar hipotiroidi ile karşılaştırıldığında sıklıkla tipik değildir ve hipotiroidinin süresi ve hastaların yaşı ile ilişkili olarak değişkenlik göstermektedir (14). Erişkin çalışmalarının sonuçları, SH'nin uzun dönemde kardiyovasküler sistem (ateroskleroz), metabolik parametreler (dislipidemi, insülin direnci v.s) ve kognitif fonksiyonlar üzerine etkileri olduğunu ve bunların yanısıra tipik hipotiroidi bulgularının da görülebileceğini ortaya koymuştur. Çocukluk döneminde tiroid hormonlarının büyüme, puberte ve vücut metabolizması üzerine önemli etkileri vardır. Tedavi edilmemiş aşikar hipotiroidide tipik klinik bulguların yanısıra boy kısalığı ve kemik yaşı geriliği bilinen diğer önemli bulgulardır (31).

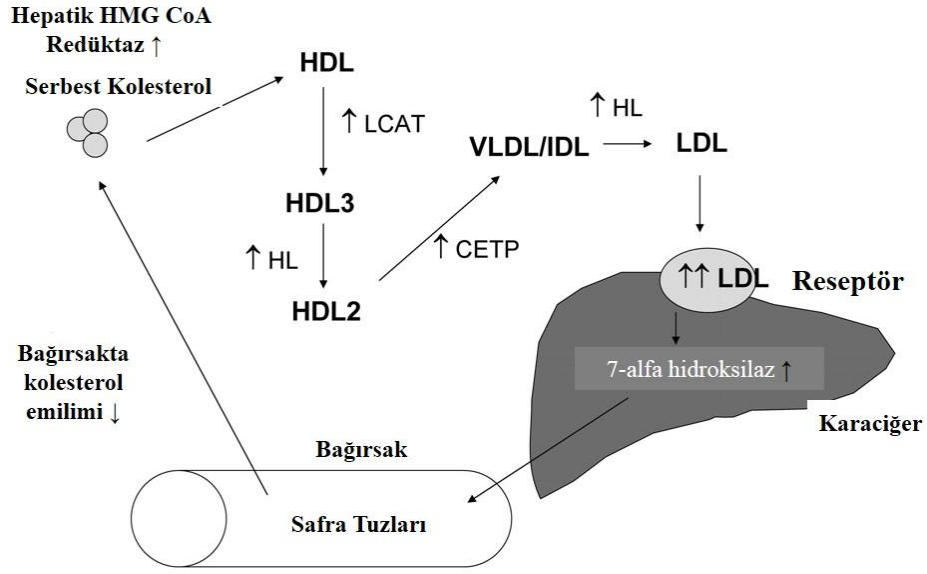
Çocukluk döneminde, SH'nin büyüme ve kemik maturasyonu üzerine etkisi inceleyen çalışma sayısı sınırlıdır. SH tanısı alan 36 çocuğun tedavisiz izlendiği bir çalışmada, antropometrik parametrelerde (tanı anında boy standart deviasyon skoru, (SDS):-0,8±0,2; kemik yaşı/kronolojik yaş oranı, 0,92±0,6; vücut kitle indeksi (VKİ) SDS, -0,1±0,2), uzun dönem izlemde (2-9,3 yıl) herhangi bir bozulma (boy SDS, -0,7±0,2; kemik yaşı/kronolojik yaş 0,97±0,03, VKİ SDS -0,1±0,2) gözlenmemiştir. Aynı çalışmada, hiçbir olguda hipotiroidiye

ilişkin klinik bulgu rapor edilmemiştir (31). İdiyopatik SH tanısı alan 92 çocuğun katıldığı çok merkezli bir İtalya çalışmasında, hastaların boylarının normal sınırlar içerisinde olduğu ve 2 yıllık izlemde de herhangi bir sapma gözlenmediği görülmüştür (32).

2.1.5 Subklinik hipotiroidinin diğer sistemler üzerine etkileri

2.1.5.1 Subklinik hipotiroidi ve dislipidemi

Tiroid hormonları lipidlerin sentezinde, salınımında ve metabolizmasında önemli rol oynamaktadır (33). Aşırı hipotiroidi durumunda, total kolesterol (TK), düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (LDL-K), trigliserid (TG), apolipoprotein ve lipoprotein düzeylerinde artış gözlenir. Dislipidemisi olan olguların da %1-11'inde SH saptanmıştır (34). Tiroid hormonları fibroblast, karaciğer ve diğer dokuların hücre yüzeyindeki LDL-K reseptörlerinin ekspresyonunu artırmaktadır. LDL-K reseptör düzeyi hücre içi kolesterol düzeyi ile düzenlenmektedir. Buna, Triiyodotironin (T₃) tarafından düzenlenen "sterol düzenleyici element-bağlayıcı protein-2" aracılık etmektedir. LDL-K reseptörünün azalması LDL-K'nın vücuttaki klirensini azaltır ve serum düzeylerini artırır. Hipotiroidide aynı zamanda "Niemann-Pick C1" benzeri protein aracılığı ile intestinal sistemden kolesterol emilimi artmaktadır (34). Kolesterol ester transfer proteini kolesterolün yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-K)'den LDL-K ve çok düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (VLDL-K)'e transferini sağlamaktadır. Hipotiroidide kolesterol ester transfer protein düzeyi azalırken, hipertroidide artmaktadır. Bu da tiroid bozukluklarında HDL-K düzeylerinde değişime neden olmaktadır. Tiroid hormonları aynı zamanda hepatik lipazın düzenlenmesinde de rol oynar ve bu da HDL-K alt fraksiyonlarında değişime neden olur. İlave olarak tiroid hormonları ABCA1 transporter aracılığı ile makrofajlara kolesterol girişini sağlar (34). Tiroid hormonlarının kolesterol metabolizması üzerine etkisi **Şekil 1** de gösterilmiştir.



Şekil 1. Tiroid hormonlarının kolesterol metabolizması üzerine etkisi.

Tiroid hormonları LDL reseptör ekspresyonunu, CETP konsantrasyonunu ve karaciğerde hepatik lipaz konsantrasyonunu artırır. Tiroid hormonları aynı zamanda hidrosimetilglutaril koenzim A (HMG CoA) redüktaz aktivitesini artırırken, intestinal kolesterol absorpsiyonunu azaltır (34). HL, hepatik lipaz; LCAT, lesitin kolesterol açıl transferaz; CETP, Kolesterol ester transfer protein.

Aşık hipotiroidisi olan olguların >%90'ında hiperlipidemi rapor edilirken, %30'unda TK ve LDL-K yüksekliği bildirilmektedir (35). TG, HDL-K ve VLDL-K düzeyleri aşık hipotiroidide hafif düzeyde artmıştır veya normaldir. Aşık ve SH'de gözlenen lipid anormallikleri **Tablo 1**'de özetlenmiştir (33,35,36).

SH-dislipidemi ilişkisi ile ilgili bilgiler net değildir ve bu konudaki veriler tutarsızdır (33,34,37). SH ve dislipidemiye ilişkin verilerin tamamı erişkin çalışmalarından elde edilmiştir. Çocukluk yaş grubunda SH'de lipid parametrelerini araştıran çalışmaya rastlanmamıştır (33,34,37).

Yapılan çapraz-kesitsel bir çalışmada, aşikar hipotiroidide TK ve LDL-K düzeyi artmış iken, SH grubunda serum TK, LDL-K, HDL-K ve trigliserid düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı fark gözlenmemiştir (10). *National Health and Nutrition Examination Survey III* çalışma grubu 40 yaş üzeri 8586 erişkinin katıldığı bir çalışmada SH'li olgularda TK, LDL-K, TG ve HDL-K düzeylerinde herhangi bir değişiklik saptamamıştır (38). Populasyona dayalı bir erişkin çalışmasında, TK düzeyinin TSH ile yakın ilişkisi olduğu, TSH düzeyi 5,5 mIU/L üzerine çıktığında TK düzeyinde ortalama 9 mg/dL artış gözleendiği, TSH'nın baskılanması ile birlikte TK düzeyinde 19 mg/dL düşüş gözleendiği rapor edilmiştir (9).

Tablo 1. Subklinik hipotiroidi ve aşikar hipotiroidinin lipid düzeylerine etkisi (34)

	Aşikar Hipotiroidi	Subklinik Hipotiroidi
Total Kolesterol	↑ 30%	N ↑
LDL-C	↑ 30%	N ↑
HDL-C	Normal -Hafif ↑	-
Trigliserid	Normal -Hafif ↑	N ↑
Lp(a)	↑	-
ApoB	↑	↑
ApoA-I	↑	-
Oxidize LDL-C	↑	↑

Bir meta-analiz raporunda, SH'li olgularda TK yüksekliğinin ötiroid olgulara göre 2-3 kat daha fazla olduğu rapor edilmiştir (39). Başka bir meta-analiz çalışmasında, SH'li olgularda L-T₄ tedavisi sonrası TK ve LDL-K düzeyinde belirgin düşüş saptanırken (sırasıyla, -17 mg/dL, -10 mg/dL), HDL-K ve trigliserid düzeyleri açısından fark saptanmamıştır (40). Pearce ve ark. (34) SH'li olgularda TK, LDL-K ve TG düzeylerinin arttığını, HDL-K düzeyinde değişiklik

gözlemediklerini belirtmişlerdir. Althaus ve ark. (41) SH'li erişkinlerde LDL-K'de artış, HDL-K'de düşüş gözlerken, TK ve TG düzeylerinde anlamlı değişiklik saptamamıştır.

Tiroid hormon patolojisi ile ilişkili lipid anormalliklerinde L-T₄ tedavisi ile dislipideminin geriye dönebildiği vurgulanmıştır. Ancak, SH'li olgularda gözlenen dislipideminin L-T₄ tedavisi ile geriye dönüşümlü olmadığı da vurgulanmaktadır (33). Buna karşın, Asranna ve ark. SH'li erişkinlerde yaptıkları çalışmada ortalama TK ve LDL-K değerlerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğunu saptarken, ortalama HDL-K ve TG düzeyleri açısından fark saptamamışlardır (26). Aynı çalışmada, L-T₄ tedavisi sonrası total kolesterol, LDL-K ve TG düzeyinde anlamlı düşüş gözlediklerini vurgulamışlardır (26). 1976-1995 yılları arasında yayınlanmış ve SH'de L-T₄ tedavisinin lipid parametreleri üzerine etkisini inceleyen 148 çalışmayı kapsayan bir meta-analizde SH'li grupta TK düzeyinin daha yüksek olduğu ve L-T₄ tedavisi ile SH'li olguların TK düzeyinde başlangıç plazma düzeyinden bağımsız olarak 15 mg/dL düşüş gözlendiği rapor edilmiştir. Ancak, olguların birçoğunda plazma TK'nın yüksek seviyelerini koruduğu gözlenmiştir (39). 1966-1999 yıllarını kapsayan diğer bir meta-analiz raporunda, SH hasta grubunda L-T₄ tedavisi ile TK düzeyinde yaklaşık 8 mg/dL, serum LDL-K düzeyinde yaklaşık 10mg/dL düşüş gözlenirken, HDL-K ve TG düzeyinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir (40). Farklı iki çalışma raporunda SH'nin TK ve LDL-K düzeylerini artırdığı ve bu olguların tedavi edilmesi gerektiği ileri sürülmüştür (37,42). Arıkan ve ark. (43) aşikar ve SH olan olgular üzerinde yaptıkları çalışmada lipoprotein değerleri açısından fark saptamazken, postprandiyal lipid düzeyleri SH ve aşikar hipotiroidi tanısı alan olgularda kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Tagami ve ark. (44) da SH olgularında dislipidemi mevcut ise L-T₄ tedavisi verilmesini önermiştir. Altta yatan bir ailesel lipid bozukluğu yok ise aşikar hipotiroidiye bağlı dislipidemiler L-T₄ tedavisi ile geriye dönebilmektedir (34).

2.1.5.2 Subklinik hipotiroidi ve karbonhidrat metabolizması

Aşık hipotiroidinin insülin direnci ile yakın ilişkisi olduğu bildirilmektedir (45). İn-vivo ve in-vitro çalışmalarda hipotiroidide insülin aracılıklı glukoz kullanımının periferik dokularda (özellikle kas hücrelerinde) azaldığı gösterilmiştir. Ancak, SH'de insülinin glukoz metabolizmasına etkisi ile ilgili sonuçlar çelişkilidir. İnsülin direncinin [*Homeostasis model assesment index* (HOMA-IR)] artışı ve normal bulunduğu çalışma raporları mevcuttur. SH'de açlık hiperinsülinizmi rapor edilmiştir (46-49). Maratou ve ark. (48) insülin direnç indeksinin aşık hipotiroidi ve SH'de kontrol grubuna göre arttığını göstermişlerdir (sırasıyla $1,97\pm 0,22$ & $1,99\pm 0,13$ & $1,27\pm 0,16$, $p<0,05$). Aynı çalışmada SH ve aşık hipotiroidi hastalarında insülin direncinin artma nedeninin monosit hücrelerinde ölçülen *GLUT4* ekspresyonun azalması olduğu öne sürülmüştür. Bu durumun, kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olduğu vurgulanmıştır (48). Kapadia ve ark.'da (43) hipotiroidili olgularda HOMA-IR ve insülin düzeyinin ötiroid hasta grubuna göre daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (50). Arkan ve ark. (43) ise SH ve aşık hipotiroidisi olan olgularda HOMA-IR değerini kontrol grubuyla benzer bulmuşlardır. Erdoğan ve ark. (51) bir erişkin çalışmasında, HOMA-IR hipotiroidi ve SH gruplarında kontrol grubuna göre daha yüksek saptamışlardır. Aynı çalışmada, hipotiroidi grubunda metabolik sendrom prevalansı %44, SH grubunda %35, kontrol grubunda %33 oranında bildirilmiştir.

2.1.5.3 Subklinik hipotiroidi ve kognitif fonksiyonlar

Tiroid hormonlarının santral sinir sistemi olgunlaşması üzerine etkileri iyi bilinmektedir ve kritik gelişim dönemindeki eksikliği kognitif fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkilere neden olmaktadır. Dikkat, konsantrasyon, dil, hafıza, psikomotor ve yürütme fonksiyonları önemli kognitif fonksiyonlardandır (52). Aşık hipotiroidide, kognitif fonksiyonların belirgin olarak etkilendiği iyi bilinmektedir. Geç tedavi edilen, tedaviye uyumsuz, izlemde TSH düzeyi yüksek seyreden konjenital hipotiroidi olgularında yukarıda belirtilen kognitif fonksiyonların tümünün

etkilendiđi ve IQ dűşűklűđű olduđu gűsterilmiřtir (53). Buna karřın, yapılan sistematik literatűr taramalarında SH'de kognitif fonksiyonların etkilendiđini gűsteren kanıta dayalı çalıřmalara rastlanmamıřtır (54). Literatűrdeki SH'nin kognitif fonksiyonlara etkisi ile ilgili bilgiler sınırlı ve çeliřkilidir (52). SH'nin kognitif fonksiyonlara etkilerini deđerlendiren eski çalıřmaların, kűçük hasta popűlasyonlu çalıřmalar olması, heterojen hasta gruplarını içermesi ve sınırlı kognitif testlerin kullanılması nedeni ile sonuçlarının inandırıcı ve etkin olmadıđı vurgulanmıřtır (54). Çocukluk yař grubunda SH'nin kognitif fonksiyonlara etkisini irdeleyen sadece iki çalıřmaya rastlanmıřtır (31,55). Çalıřmaların çođu eriřkin ve yařlı popűlasyonda yapılmıřtır. Ergűr ve ark. (55) ocukluk yař grubunda SH tanısı alan 17 ocuk űzerinde yaptıkları çalıřmada dikkat performansının (digit span (WISC-R), stroop testi) kontrol grubuna gűre istatistiksel olarak dűřűk olduđunu saptamıřtır. Cerbone ve ark. da (31) SH'li çocuklarda (ortalama yař $9,7\pm 0,6$ yıl) kontrol grubuna gűre verbal, performans ve tam ۆlekli zeka katsayısında istatistiksel anlamlı fark saptamamıřtır. Aynı alıřmada IQ skoru ile SH sűresi arasında da iliřki saptanmamıřtır.

Eriřkin ve yařlı popűlasyonda yapılan çalıřmalarda SH'nin kognitif fonksiyonlara etkisi ile ilgili sonuçlar çeliřkilidir. Son yıllardaki, çapraz kesitsel veya longitudinal eriřkin çalıřmalarında klinik izlemde SH'nin kognitif fonksiyonlara etkisinin olmadıđı gűzlenmiřtir (24,56,57). SH'li 94 olguyu kapsayan plasebo kontrollű randomize bir eriřkin çalıřmasında 65 yař űzeri hastalar, plasebo ve L-T₄ almak űzere iki gruba ayrılarak, tedavi ۆncesinde, 6. ve 12. aylarda kognitif fonksiyonlardan global (Mini Mental Status Examination, Middlesex Elderly Assesment of Mental State) ve yűrűtme fonksiyonları (Trail Making A and B) deđerlendirilmiř ve tedavinin kognitif fonksiyonlar űzerine olumlu etkisinin olmadıđı gűsterilmiřtir (58). Roberts ve ark. (57) SH tanısı alan 6000 olgunun katıldıđı ve yařlı popűlasyonun kognitif fonksiyonlarının deđerlendirildiđi çalıřmada, SH grup ile ۆtiroid grup arasında fark

saptamamıştır. Alemdia ve ark. da (59) 65 SH'li hasta ve 31 ötiroid sağlıklı olguyu performans ve nörofizyolojik testler açısından karşılaştırmış ve anlamlı fark saptamamışlardır.

Resta ve ark. (60) SH'li olgularda (ortalama yaş 74,3 yıl) kognitif fonksiyonların etkilendiğini saptamıştır. Başka bir çalışmada SH'li erişkinlerde (34±10 yıl) "*Wechsler Memory subtest*" ile L-tiroksin tedavisinin kognitif fonksiyonlara etkisi değerlendirilmiş ve mental kontrol, mantıksal bellek, öğrendiklerini ilişkilendirme ve hafızada istatistiksel olarak anlamlı düzelme gözlenmiştir. Wu ve ark. (29) SH'li olguların bazı kognitif fonksiyonlarının (blok dizaynı ve okuma) kontrol grubuna göre daha iyi olduğunu bulmuştur. Chueire ve ark. (61) yaptıkları çalışmada SH'nin yaşlı popülasyonda depresyon sıklığını artırdığını göstermiştir. Portekizden yapılan bir çalışmada SH'nin anksiyete, depresyon gibi psikiyatrik bulguları artırdığı rapor edilmiştir. Aynı çalışmada TSH düzeyi ile psikiyatrik semptom skoru arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (62). Klinik bulguları olmayan SH'li erişkinlerde yapılan bir elektrofizyolojik çalışmada, durum ilişkili potansiyeller değerlendirilerek kognitif fonksiyonlar hakkında objektif sonuçlar elde edilmeye çalışılmıştır. Bu çalışmada, SH grubunda, P3 latensinin daha uzun olduğu (374 & 340 ms, p=0,01) ve tedavi ile bu latensin normale (343 ms) geldiği saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda, tedavi ile SH olgularında görsel ve total hafıza skorlarının düzeldiği gösterilmiştir (63).

2.1.5.4 Sublinik hipotiroidi ve nöromusküler fonksiyon bozukluğu

Aşık hipotiroidide nöromusküler anormallikler ve düşük egzersiz kapasitesi sık görülmektedir (64). Bir çalışmada, aşık hipotiroidili olguların %40'ında, hipertiroidili olguların %20'sinde duyusal ve duyusal-motor aksonal nöropati saptanmıştır (65). SH olgularında L-T₄ ile geriye dönebilen nöromusküler bozuklukların görülebileceği öne sürülmüştür (22). Çapraz-kesitsel bir çalışmada, SH grubunda kramp (%54,8 & %25,0; p < 0,05), güçsüzlük (%45,2 & %12,6; p < 0,05), myalji (%47,6 & %25,0; p= 0,07) ve değişken

manüel kas testleri oranı (%30,8 & %8,3; p = 0,04) ötiroid gruba göre daha yüksek oranda saptanmıştır (64). Monzani ve ark. (66) SH'li olgularda istirahat ve egzersiz esnasında kan laktat ve piruvat düzeyini değerlendirdikleri çalışmada, egzersiz esnasında gruplar arasında piruvat düzeyinde fark saptamazken, SH grubunda kontrol grubuna göre kan laktat düzeyinde anlamlı artış ve kas enerji metabolizmasında düşüklük olduğunu vurgulamışlardır. Brennan ve ark. (67) yaptıkları çalışmada SH ve aşikar hipotiroidi olgularında kontrol grubuna göre dizin fleksör ve ekstensör kas gücünün azaldığını ve tedavi ile düzeldiğini rapor etmiştir. Reuters ve ark. (64) da SH grubunda myalji ve kas güçsüzlüğü sıklığının kontrol grubuna göre daha fazla olduğunu saptamıştır.

2.1.5.5 Subklinik hipotiroidi ve kardiyak fonksiyonlar

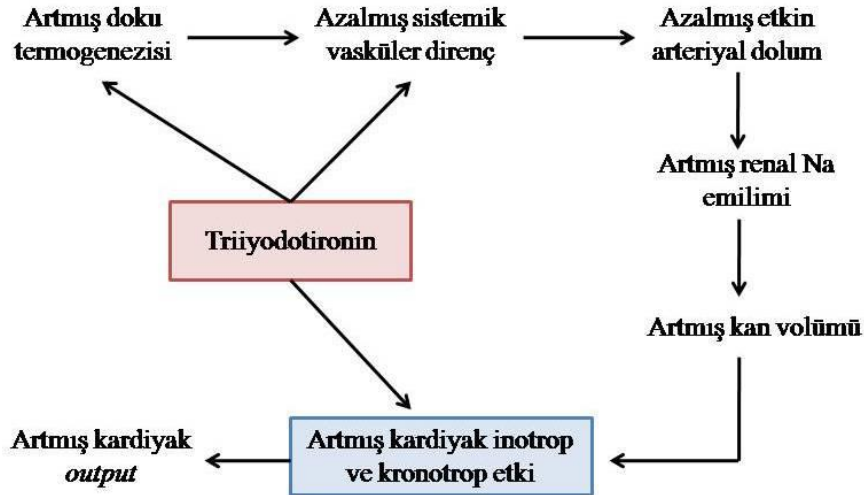
Kardiyovasküler sistem tiroid hormonlarına çok duyarlıdır. Aşikar hipotiroidide kardiyak fonksiyonların yapısal ve fonksiyonel olarak etkilendiğine dair çalışmalar mevcut iken, SH ile ilişkili çalışma sonuçları çelişkilidir (7,68). SH'de sistolik ve diyastolik fonksiyonların etkilendiği birçok erişkin çalışmasında rapor edilmiştir (8,12,15,31,69-71).

Aşikar hipotiroidide, en sık bradikardi, hipertansiyon, daralmış nabız basıncı ve prekordiyal aktivitede azalma gözlenir. Spesifik olmayan diğer bulgular, kolesterol ve kreatin kinaz düzeylerinde artıştır. Ağır ve uzun süren hipotiroidide gode bırakmayan ödem ve perikardiyal effüzyon saptanabilir. Bradikardiye bağlı düşük ventriküler dolun ve azalmış kardiak kontraktilite kardiyak *output*'un düşmesine neden olur. Sistemik vasküler direnç %50 oranında artar, diyastolik dolun ve gevşeme yavaşlar. Kalp yetersizliği sistolik fonksiyonların yeterli olması nedeniyle nadirdir. Vasküler direnç artışı ile ilişkili olarak olguların %10-20'sinde diyastolik hipertansiyon vardır (8). QT süresinde uzama ve "torsades de pointes" görülebilmektedir (8,72). L-T₄ tedavisi ile tüm bu olumsuz kardiyak etkiler geri dönüşümlüdür (8). Aşikar hipotiroidide, hiperkolesterolemi ve hipertansiyon ile ilişkili olarak ateroskleroz ve

koroner arter hastalığı riski artmaktadır. Verma ve ark (68) aşikar hipotiroidili olgularda perikardiyal effüzyon ve diyastolik fonksiyon bozukluğu rapor etmişlerdir. Hipotiroidinin direkt etkisi ile ilgili kanıt yoktur. Hollanda'da postmenopozal kadınlarda yapılan bir çalışmada SH'li olgularda aort kalsifikasyonu ve miyokard infaktüsü öyküsü yüksek saptanmıştır (11). Tiroid hormonlarının kardiyovasküler sisteme olan etkileri **Tablo 2**, **Şekil 2** ve **Resim 1**'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Tiroid hastalıklarında kardiyovasküler fonksiyonlardaki değişimler (8)

	Normal	Hipertiroidi	Hipotiroidi
Sistemik vasküler direnç (dyn-sn-cm ⁻⁵)	1500-1700	700-1200	2100-2700
Kalp hızı (/dk)	72-84	88-130	60-80
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	50-60	>60	<60
Kardiyak output (L/dk)	4-6	>7	<4,5
Izovolemik relaksasyon zamanı (msn)	60-80	25-40	>80
Kan volümü (Normalin %)	100	105,5	84,5

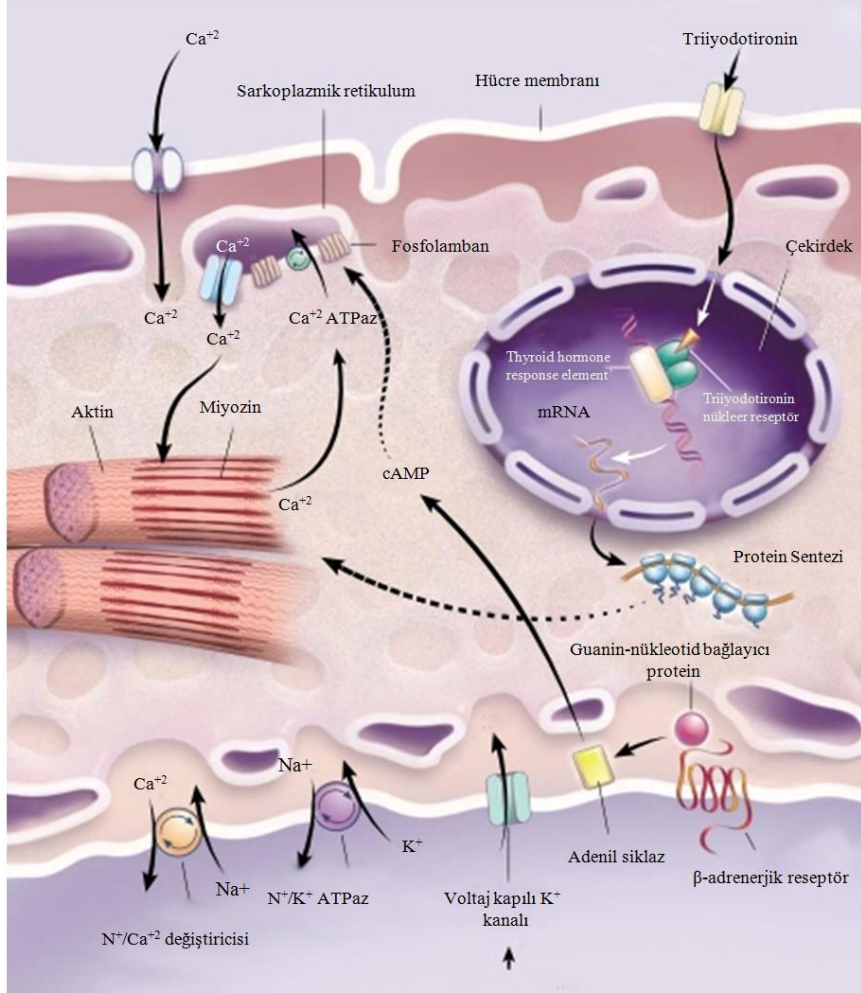


Şekil 2. Tiroid hormonların kardiyovasküler sisteme olan etkileri (8)

Konjenital hipotiroidi tanısı alan 32 yenidoğanın tedavi öncesi ve sonrası kardiyak fonksiyonlarının değerlendirildiği çalışmada hipotiroidinin sağ ventrikül diyastolik ve sistolik fonksiyonlarında subklinik etkilenmeye yolaçtığı ve L-T₄ tedavisi ile bu etkilenmenin düzeldiği rapor edilmiştir (17). Çocukluk yaş grubunda SH olgularının kardiyak fonksiyonlarının DDE ile değerlendirildiği çalışmaya rastlanmamıştır. SH ile ilgili çalışmaların tamamı erişkin çalışmalarıdır.

Rotterdam çalışmasında, SH'nin yaşlı kadınlarda (1149 kadın, ortalama yaş: 69,0±7,5 yıl) ateroskleroz ve miyokard infarktüsü açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (11). SH'de gözlenen lipid anormalliklerinin koroner arter hastalığı açısından önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (41). Bunun dışında, SH'nin yaşlı popülasyonda (70-79 yaş) kalp yetmezliği ve diğer kardiyovasküler hastalıklar açısından risk oluşturduğu, TSH değeri >7 mIU/L olan olgularda kalp yetmezliği riskinin 2,58 kat, TSH değeri >10 mIU/L olan olgularda 3,26 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (27). Rodondi ve ark. (72) tarafından yapılan bir metanaliz çalışmasında SH'nin kardiyovasküler hastalık riskini artırması nedeni ile L-T₄ tedavisi önerilmiştir. SH'li erişkinlerde (45 hasta; ortalama yaş, 37±11 yıl) intima media

kalınlığının arttığı, intima media kalınlığının TSH ile korele olduğu ve bunun da erken ateroskleroz açısından risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada L-T₄ tedavisi sonrası intima media kalınlığında gerileme olduğu gözlenmiştir (2).



Resim 1. Triiyodotironin kalp kası üzerine etkisi.

Triiyodotironin olası bir özgün taşıma mekanizmasıyla hücre içine girer ve çekirdekteki triiyodotironin reseptörüne bağlanır. Bu kompleks daha sonra birçok hücre bileşeni geninin *thyroid hormone response element*'ine bağlanır ve sarkoplazmik retikulumdaki Ca²⁺-ATPase ve fosfolamban, myozin, β-adrenerjik reseptörler, adenilil siklaz, guanin nükleotid bağlayıcı proteinler, Na⁺/Ca²⁺ değişirici, Na⁺/K⁺-ATPaz ve voltaj kapılı potasyum kanallarını kodlayan genlerin transkripsiyonunu düzenler. Triiyodotironinin Na⁺, K⁺ ve Ca⁺ iyon kanalları üzerine çekirdek dışı etkileri hücre zarında gösterilmektedir. Kesikli oklar çok basamaklı yolları göstermektedir.

Klinik çalışmalarda, SH'de sol ventrikül fonksiyonlarının bozulduğu ve bu bozukluğun L-T₄ tedavisi ile geriye dönüşümlü olduğu gösterilmiştir (71,73,74).

İstirahatte, SH olgularında gecikmiş gevşemeye (uzamış IVRT) bağlı olarak sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının etkilendiği, efor esnasında sistolik fonksiyon bozukluğunun geliştiği ve egzersiz kapasitesinin azaldığı gösterilmiştir. İstirahatte sol ventrikül fonksiyonlarının etkilenip etkilenmediği bilinmemektedir (7).

2.1.6 Subklinik hipotiroidi ve klinik seyir

SH'nin doğal seyri konusunda bilgiler net değildir ve bu konuda yapılan birçok çalışma mevcuttur. Erişkinlerde SH doğal seyrinde sıklıkla hipotiroidiye ilerler (4). Çocukluk döneminde ise SH belirgin hipotiroidiye gidişin daha az görüldüğü benign bir durumdur (31). Belirgin hipotiroidiye gidiş oranı <%1 ile %20 arasında değişmektedir. Bazal TSH düzeyi yüksek olan olguların aşikar hipotiroidiye ilerleme oranları daha yüksektir (4). Tiroid otoantikör titresi yüksek ve tiroid ultrasonografisinde hipoekojenitesi olan olgularda aşikar hipotiroidiye gidiş oranı daha yüksek saptanmıştır (4). SH tanısı alan bir olguda anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) antikörü pozitif değil ise aşikar hipotiroidiye ilerleme oranı %2,6 olarak saptanırken, anti-TPO pozitif ise bu oran %4,3 olarak saptanmıştır (75). Tanı anında TSH düzeyi >10 mIU/L olan olguların aşikar hipotiroidiye ilerleme oranı daha yüksek iken, TSH düzeyi <6mIU/L olan olgularda bu oran daha düşüktür. Ortalama yaşı 50 olan erişkinlerin değerlendirildiği bir çalışmada TSH düzeyi <10 mIU/L olan vakaların %52'sinde ortalama 32 aylık takip süresinde TSH düzeyinin normal sınırlara geldiği görülmüştür (76).

Gopalakrishnan ve ark. (77) guatrı ve hashimato tiroiditi olan 32 çocuk ile yaptıkları çalışmada minimum 2 yıllık izlem sonunda olguların %65,6'sında SH, %12,5'inde aşikar hipotiroidi gelişmiştir. Zois ve ark. (78) otoimmün tiroiditli 7 adolesan olgunun 5 yıllık izleminde SH'nin kalıcı olduğunu ve bu süreç içerisinde tiroid hipoekojenitesinin, tiroid

peroksidaz ve tiroglobulin antikor titrelerinin arttığını göstermişlerdir. Radetti ve ark. (79) ise yaptıkları çok merkezli retrospektif bir çalışmada otoimmün tiroidit tanısı alan 55 İtalyan çocuğun izleminde 39 çocuğun (%70) SH'sinin devam ettiğini (16 olgunun (%29,1) TSH değerinde üst limite göre 1-2 katlık artış, 23 (%41,8) olgunun TSH değerinde üst limite göre 2 kattan daha fazla artış), 16 çocuğun (%29,1) ise ötiroid duruma geldiğini göstermişlerdir. Aynı çalışmada, SH olgularının hangilerinin aşikar hipotiroidi geliştireceklerinin öngörülemediği vurgulanmıştır. Aynı yazarlar, başvuru anında guatr varlığı ve anti-tiroglobulin (anti-TG) pozitifliğinin, izlemde anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) antikor ve TSH düzeyi artışının bu olgularda aşikar hipotiroidi gelişimi açısından öngörü sağlayacağını ileri sürmüşlerdir.

Wasniewska ve ark.'nın (31) idiyopatik SH tanısı alan 92 çocuğun 2 yıllık izlem sonuçlarını rapor ettikleri çalışmalarında, olguların %41,3'ünde (n=38) TSH düzeyi normal sınırlara gelirken, %58,7'sinde (n=54) SH'nin devam ettiği gözlenmiştir. SH'nin devam ettiği 54 olgunun 43'ünde (%46,7) TSH 5-10 mIU/L arasında, 11'inde (%12) TSH değeri 10,5-15 mIU/L arasında seyretmiştir. TSH ve sT4 düzeyleri ile ailede tiroid hastalığı öyküsünün aşikar hipotiroidi gelişimi açısından öngörü sağlamayacağını öne sürmüşlerdir (32). Başka bir çalışmada, 2 yıl süre ile tedavi verilen SH hastaları tedavi öncesi ve sonrası klinik bulgular ve antropometrik parametreler açısından karşılaştırıldıklarında, hastaların tedavi öncesi ve sonrasında asemptomatik oldukları ve VKİ'de tedavi sonrası artış (sırasıyla, $-0,2 \pm 1,5$ & $1,4 \pm 5,2$, $p > 0,05$) olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı bildirilmiştir (80).

Moore ve ark. (81) otoimmün tiroidit tanısıyla ortalama 47,3 ay izlenen 18 çocuk hastanın 7'sinde TSH düzeyinin normale geldiğini, 10 hastada SH durumunun devam ettiğini, bir hastada ise aşikar hipotiroidi geliştiğini gözlemlemişlerdir (81). Jaruratanasirkul ve ark. (82) otoimmün tiroiditli 8 kızın 6 yıllık izleminde olguların 4'ünde L-T₄ başlanmasını gerektirecek hipotitoidi geliştiğini, 4 olguda ise tiroid fonksiyon testlerinin normal sınırlara döndüğünü

saptamışlardır. Aynı çalışmada bu çocukların final boylarının genetik boy potansiyeli ile ve menarş yaşlarının da ($12,5 \pm 1,4$) normal sağlıklı çocuklar ile uyumlu olduğu saptanmıştır. Yazar çalışmasında ötiroid veya hipotiroid durumu gösterecek klinik ve biyokimyasal bir belirleyicinin olmadığını vurgulamıştır (82).

Lazar ve ark.'nın (83) yaptıkları çok merkezli retrospektif bir çalışmada 2002 yılında bazal TSH ölçümü olan 0,5-16 yaş arası 121,052 çocuğun TSH değerleri 2007 yılına kadar izlenmiştir. İzleme alınan çocukların 3,632'sinde (%3) bazal değerlere göre SH saptanmıştır. TSH düzeyi 5,5-10 mIU/L arasında olan olguların %73,6'sında 5 yıllık izlem sonunda TSH düzeyi normale gelirken, %25'inde TSH 5,5-10 mIU/L arasında seyretmiştir. Olguların yaklaşık %2'sinde ise TSH düzeyi >10 mIU/L iken sT4 normal sınırlarda saptanmıştır. Olguların %0,03'ünde medikal tedavi gerektiren hipotiroidi gelişmiştir. Bu çalışma ile bazal TSH değeri $>7,5$ mIU/L olan olgular ile cinsiyeti kız olan olguların TSH değerinin izlemde yaştan bağımsız olarak 10 mIU/L'nin üzerine çıkabileceği öngörülmüştür (83).

2.1.7 Subklinik hipotiroidi ve tedavi

Çocuklarda ve erişkinlerde SH'nin L-T₄ ile tedavisi tartışmalıdır ve bu konuda henüz bir uzlaşma yoktur (2,4,14,80,84). SH'li çocukların L-T₄ tedavisinden yarar gördüklerine dair bilgiler halen yetersizdir (85). Şu an için en önemli problemlerden birisi SH'nin tedavisi için tanımlanmış ve doku hipotiroidisinden koruyacak duyarlı ve güvenilir bir TSH düzeyinin olmayışıdır (6). Yaşamın ilk 3 yılında santral sinir sistemi myelinizasyonunun devam etmesi nedeniyle bu yaş grubunda SH tanısı alan olguların tedavi edilmesi önerilmektedir (86). Aşırı hipotiroidisi olan erişkinlerde yapılan bir çalışmada serebral kan akımının ve glukoz metabolizmasının azaldığı, fosfokreatinin/inorganik fosfat oranının değiştiği rapor edilmiştir (6,87-90). Başka erişkin çalışmalarında, SH tanısı almış olgularda fonksiyonel beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografisinde beynin bazı alanlarında

fonksiyon kaybı olduğu ve bu kaybın tedavi ile normale geldiği gösterilmiştir. Ancak, farklı yaş gruplarından ve daha yüksek sayıda hasta ile yapılacak çalışmalar ile bu etkinin doğrulanması gerektiği vurgulanmıştır (87,90,91).

SH'li 40 kadın olgunun randomize edildiği bir çalışmada, 23 olguya L-T₄ tedavisi verilirken, 17 olgu tedavisiz bırakılmıştır. L-T₄ tedavinden 6 ay sonra olgular kontrol grubu ile karşılaştırıldıklarında metabolik (lipid) ve antropometrik parametrelerde anlamlı değişlik saptanmamıştır (92). Buna karşın, bazı çalışmalarda SH'li olguların 1/4'ünde tedavi sonrası semptom skorlarında ve hafızalarında düzelme gözlenmiştir. Ancak, son yıllardaki birçok çalışmada yaşlı popülasyonda mood, anksiyete ve kognitif fonksiyonlarda düzelme gözlenmediği saptanmıştır (56,57). 2004 yılında yayınlanan bir derlemede TSH düzeyi 4.5-10 mIU/L olan SH olgularının tedavi edilmesi gerektiği vurgulanmakla birlikte tedavi konusunda yeterli kanıt olmadığı da vurgulanmıştır. Aynı çalışmada, 60 yaş üzeri kadınların, gebelerin ve tiroid bozukluğu açısından yüksek risk grubunda olanların tedavi edilmesi gerektiği belirtilmiştir (54).

SH nedeni Hashimoto tiroiditi ise, Hashimoto tiroiditine eşlik eden lyak hastalığı, giderek artan TSH yüksekliliği ve anti-TPO pozitifliği var ise aşıkar hipotiroidiye ilerleme riskinin yüksek olduğundan bu olguların tedavi edilmesi önerilmektedir (6). Bunun yanısıra, TSH düzeyi >10 mIU/L ise tedavi önerilirken, 4,5-10 mIU/L arasında ise tedavi halen tartışmalıdır (31). SH'de L-T₄ ile tedavinin lipid anormalikleri üzerine etkisi tartışmalıdır (14). de Vries ve ark. Çocukluk döneminde TSH değer 4,1-10 mIU/L arasında olup guatrı da olan SH'li hastaların tedavi edilmesi gerektiğini vurgulamıştır. Aynı alışmada TSH değer >10 mIU/L üzerinde olan vakalarda guatr varlığına bakılmaksızın tedavi önerilmiştir (23). Guatr ve hipotiroidiye ilişkin klinik bulguların olması, hastanın ocuk ve adolesan olması, en az iki lmde TSH değerinin >8 olması, bipolar bozukluk ve depresyon saptanması, infertilite (ovulatuvar disfonksiyon), gebelik arzusu, antitiroid antikorların pozitifliği, TSH düzeyinde

giderek artış, hasta yaşının küçük olması ve hiperlipidemi varlığında SH tanısı almış olguların tedavi edilmesi önerilmektedir (**Tablo 3**) (22).

Tablo 3. Çocukluk döneminde subklinik hipotiroidi tedavi endikasyonları (TSH 5-10 mIU/L)

• Gebelik veya gebelik arzusu
• Guatr
• Olası hipotiroidi semptomları için tedavi denemesi
• Hasta tercihi
• Çocuk-adolesan yaş grubu
• TSH'ın 2 ölçümde de >8 mIU/L bulunması
• Depresyon, bipolar bozukluk
• İnfertilite
• Antitiroid antikor pozitifliği
• İlerleyici TSH yüksekliği
• Ovulatuvar disfonksiyon
• Hasta yaşının küçük olması
• Hiperlipidemi

Wasniewska ve ark.nın (80) SH nedeni ile tedavi edilen (69 çocuk) ve edilmeyen (92 çocuk) hastaları değerlendirdikleri bir çalışmada, 24 aylık bir tedavi döneminden sonra tedavisi kesilen grubun verileri tedavi edilmeyen grup ile karşılaştırılmış ve TSH düzeyi normale dönen hasta sayısı tedavi edilen grupta daha yüksek saptanmıştır. Buna karşın, tedavi kesildikten 3 ay sonra 69 olgunun 42'sinde (%60,9) TSH değerleri normal sınırdan seyrederken, 27'sinde (%39,1) TSH değerlerinin tedaviden sonraki 3 aylık izlem periyodunda 5 mIU/L'nin üzerine (%55,6 TSH 5-10 mIU/L, %44,4 TSH>10 mIU/L) çıktığı görülmüştür. Yazar, SH hastalarının

tedavi edilmesinin tedavi sonrası TSH yüksekliği üzerine etkisinin olmadığını, tedavi kesildikten sonra da bu hastaların TSH düzeylerinde tekrar bazal değerlere geri dđnüş olduğunu vurgulamıştır. Aynı çalışmada, tedavi edilen grubun bazal TSH değeri >9 mIU/L ise, tedavi kesildikten sonra bu olguların bđyđk çoğunluğunun (%83) TSH değerinin 10 mIU/L'nin üzerine çıktığı gđrđlmüştür (80). Cochrane veritabanına gđre SH ile ilgili randomize kontrollđ çalışmaların sonuçları L-T₄ tedavisinin yaşam sđresini ve kardiyovaskđler morbiditeyi azaltmadığını gđstermektedir. Ancak, L-T₄ tedavisinin sol ventrikđl fonksiyonlarında ve lipid parametrelerinde dđzelme sağladığı kanıtlanmıştır (28).

2.2 Doku Doppler Ekokardiyografi

Klasik doppler incelemelerinde kan akım hızının olğlmesi amaçlandığı için dokulardan yansıyan sinyaller yerine kan akımından yansıyan sinyaller kaydedilir. DDE ise konvansiyonel pulsed Doppler'in modifiye şeklidir, hareket eden dokudan gelen bilgilerin kodlanmasını esas alır ve miyokardiyal hızları analiz ederek kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesini sağlar (93). İlk kez 1989 yılında Isaz ve ark. tarafından tanımlanan DDE, 1992 yılında McDicken ve ark. tarafından klinik olarak kullanılmaya başlanmıştır (94). Bu teknikte miyokard hareketlerinin bđtđn veya bđlgesel olarak, hem kalitatif, hem de kantitatif olarak değerlendirilmesi mđmkđn hale gelmiştir. DDE ile miyokardın segmentlerinin incelenmesi ventrikđlđn bđlgesel fonksiyonları hakkında bilgi verirken, mitral ve trikđspit annulus hızlarının olđmđ ventrikđlđn sistolik ve diyastolik fonksiyonları hakkında bilgi verir (94,95).

Uzun eksen boyunca olan hareketlerin değerlendirilmesi ise apikal dđrt boşluk gđrđntüsünden yapılır. Apikal pencerede kalbin uzun eksen boyunca olan hareketleri Doppler dalgalarına paraleldir. Apikal dđrt boşluk gđrđntđlemede, tđm sol ventrikđl duvarlarının, mitral ve trikđspit annulusun uzun eksen boyunca olan hareketleri değerlendirilebilir. Bu değerlendirmeler bazal ve orta segmentlerden yapılabilir (94,95).

Tipik bir spektral görüntüde sistol sırasında sol ventrikülün merkezine yönelen bir sinyal (S: Sistol miyokardiyal hız) ve diyastol sırasında merkezden uzaklaşan iki farklı sinyal (E' ve A') gözlenir. Bunların dışında, IVCT, A' dalgasının bitimi ile S dalgasının başlangıcı arasındaki mesafenin, IVRT, S dalgasının sonu ile E' dalgasının başlangıcı arasındaki mesafenin süre olarak ölçümüdür (96).

2.2.1 Doku Doppler ekokardiyografi ve kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi

DDE'nin, konvansiyonel (M-mod) ekokardiyografiye göre kardiyak fonksiyon bozukluklarını göstermede daha üstün olduğu bilinmektedir. Konvansiyonel ekokardiyografik çalışmalarda sol ventrikül fonksiyonları değerlendirilebilmekle birlikte bu fonksiyonlar kalp atım hızından ve kalp arka yükünden etkilenmektedir. Bu nedenle sol ventrikül miyokardı duvarlarındaki bölgesel hareketleri değerlendirmek amacıyla yeni inceleme metodları geliştirilmiştir. Bu amaçla, son yıllarda DDE yöntemi kullanılmaktadır. DDE yönteminde elde edilen ölçümler, kalp hızından, arka yükten, sol atrium ve aort basıncından etkilenmemektedir (97,98).

Biondi ve ark. tarafından, ortalama yaşları 36 ± 12 yıl olan SH'li 26 olgu değerlendirilmiş, SH grubunda kontrol grubuna göre diyastolik fonksiyon göstergesi olan IVRT'nin uzadığı (94 ± 13 ms & 84 ± 8 ms; $p < 0,001$), A' dalgasının uzadığı (55 ± 13 & 48 ± 9 cm/dk; $p < 0,05$), E' / A' oranının azaldığı ($1,4 \pm 0,3$ & $1,7 \pm 0,3$, $p < 0,001$) gösterilmiştir. Aynı çalışmada, L-T₄ tedavisinden 6 ay sonra tedavi öncesine göre sistolik fonksiyonların düzeldiği, kontrol grubu ile fark saptanmadığı, sistemik vasküler direncin azaldığı gözlenmiştir (14). Verma ve ark.nın (68) yaptıkları çalışmada, interventriküler septum (IVS) çapının SH ve aşikar hipotiroidide arttığı (ortalama, $0,911 \pm 0,038$ & $0,973 \pm 0,217$ cm), buna karşın sol ventrikül arka duvar kalınlığının (LVPWd) sadece aşikar hipotiroidide arttığı gösterilmiştir. Franzoni ve ark. (19) SH'li erişkinlerde (29 kadın, 13 erkek, ortalama yaş $52,2 \pm 15,1$ yıl) DDE ile kardiyak

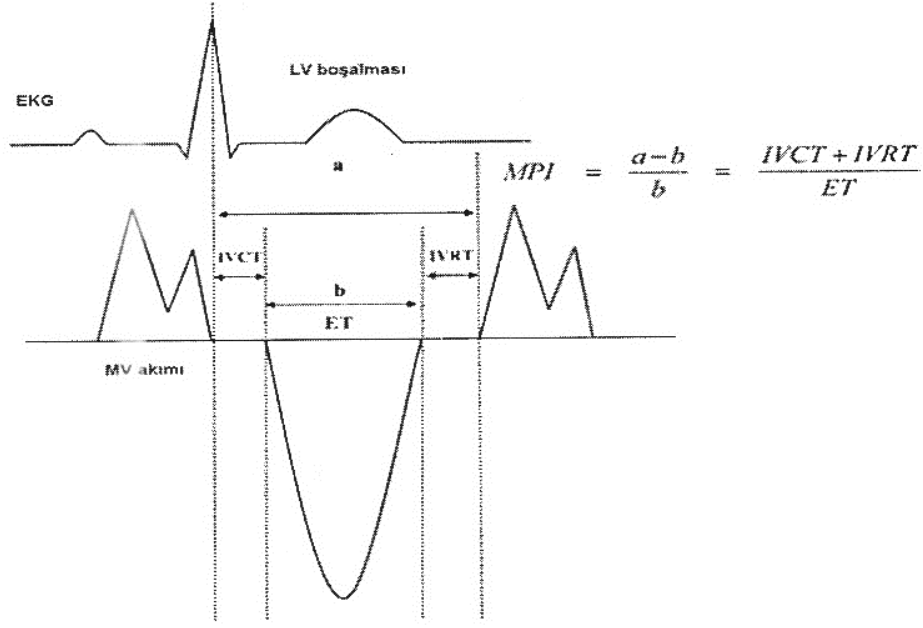
fonksiyonları değerlendirdikleri çalışmalarında sistolik, E' ve A' dalga hızları ve IVRT'nin kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında, SH grubunda IVRT süresinin uzadığını, (E')'nin azaldığını ve (A')'nin arttığını ve bu bulguların 6 aylık L-T₄ tedavisi sonrası geriye döndüğünü göstermişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda, SH'li olgularda sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının erken dönemde klinik bulgu vermeden bozulduğu ve bu bozukluğun L-T₄ tedavisi ile geri dönüşümlü olduğu vurgulanmıştır (19). Arinç ve ark. (99) SH olgularında (22 hasta) DDE ile kardiyak fonksiyonları değerlendirdikleri çalışmalarında, IVRT (82±21 & 98±11ms, p=0,024), IVCT ve prekontraksiyon/ kontraksiyon oranını yüksek saptarken, L-T₄ tedavisi ile bu bulguların geriye döndüğünü göstermişlerdir. Öner ve ark. (71) DDE ile kardiyak fonksiyonları değerlendirdikleri çalışmalarında SH grubunda sol ventrikül sistolik hızının anlamlı yüksek ve diyastolik indekslerin anlamlı düşük olduğunu, L-T₄ tedavisinden sonra sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının düzeldiğini göstermişlerdir. Aynı çalışmada, sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarının kontrol grubu ile benzer olduğu vurgulanırken, SH grubunda sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarının bozulduğu ve L-T₄ tedavisi ile düzeldiği gösterilmiştir. Çalışmanın sonucunda, SH'nin biventriküler sistolik ve diyastolik fonksiyonları bozduğu ve L-T₄ tedavisi ile bulguların geriye döndüğü gösterilmiştir (71). SH'li 45 erişkin hastada (38 kadın, ortalama yaş 39,9±7,9 yıl) konvansiyonel ekokardiyografi ile tedavi öncesi ve L-T₄ sonrası kardiyak fonksiyonların değerlendirildiği bir çalışmada, IVRT süresinin anlamlı uzun (98,3±23,7 & 81,7±14,7, p<0,01) olduğu, miyokardiyal performans indeksinin (MPI) anlamlı olarak arttığı (0,52±0,06 & 0,42±0,05; P<0,001) gösterilmiştir. L-T₄ tedavisinden 1 yıl sonra IVRT süresinin kısaldığı (98,6±23,7 & 82,9±23,3; p<0,001) ve MPI'nin düştüğü (0,53±0,05 & 0,42±0,07; p<0,001), E'/A' oranının arttığı (1,17±0,16 & 1,33±0,19; p<0,001) gözlenerek, sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun SH olgularında tedavi ile geriye dönüşümlü olduğu vurgulanmıştır (74). Meena ve ark. (69) ortalama yaşları 46,9±6,92 yıl olan 30 SH'li olguda konvansiyonel ekokardiyografi ile sistolik fonksiyonlarda bozukluk olmaksızın

diyastolik fonksiyonların bozulduğunu (hipotiroidi grubunda E/A oranı $1,35\pm 0,53$ & kontrol grubunda E/A oranı $2,11\pm 0,26$) göstermişlerdir (70). Niafar ve ark. (100) SH'li kadın olgularda sol ventrikül E/A oranını düşük saptayarak, bulguların diyastolik fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğunu vurgulamışlardır (100). Altmış yaş altında SH tanısı almış 675 olguyu içeren 14 çapraz-kesitsel çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde SH grubunda ötiroid kontrol grubuna göre sol ventrikül (E')'nün azaldığı, buna karşın (A')'nün arttığı, E'/A' oranının azaldığı gösterilmiştir. Bu bulgulara göre SH'li erişkinlerde ötiroid olgulara göre sol ventrikül diyastolik fonksiyonunun bozulduğu sonucuna varılmıştır (21). Mariotti ve ark. (101) DDE ile gösterdikleri kardiyak fonksiyon bozukluklarının L-T₄ ile geriye dönüşümlü olduğunu bildirmişlerdir.

2.2.2 Kardiyak fonksiyonların miyokard performans indeksi ile değerlendirilmesi

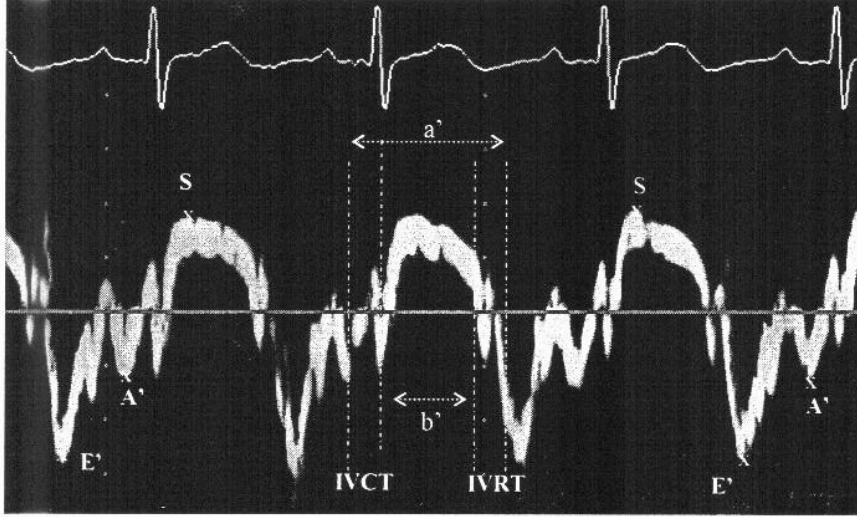
Geçmişte kalp yetmezliği tanısı için mutlaka sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının bozulması ve kalp yetmezliğine ait semptomların bulunması gerektiği düşünülür ve sol ventrikül (LV) sistolik fonksiyonunu değerlendirmek üzere ejeksiyon fazı parametreleri (ejeksiyon fraksiyonu 'EF', fraksiyonel kısalma 'FS' v.b) ölçülürdü. Bu ölçümler prognoz hakkında önemli bilgiler verse de, semptomlar, egzersiz kapasitesi veya miyokard oksijen ihtiyacı ile korele olmadıkları gösterildi (102). Son yıllarda kalp yetmezliğinin değerlendirilmesinde mitral akım hızları (E ve A dalgaları, E/A oranı), pulmoner venöz akım hızı, akım yayılım hızları ve miyokardiyal akım hızları gibi diyastolik fonksiyonları da gösteren yeni parametreler kullanılmaya başlandı. Böylece sol ventrikül sistolik fonksiyonları normal olan hastalarda da kalp yetmezliği olabileceğinin görülmesi diyastolik kalp yetersizliği tanımının ortaya çıkmasına neden oldu. Kalp yetmezliğinde miyokard düzeyinde izole diyastolik, izole sistolik veya kombine sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu gelişebilmektedir (103).

MPI veya Tei indeksi ilk kez 1995 yılında dilate kardiyomyopati hastalarda uygulanmıştır (104). Bu indeks zahmetsizce ölçülebildiği ve ön yük, ard yük, kalp hızı ve kan basıncı değişikliklerinden etkilenmediği için klinik uygulamada kullanımı oldukça kolaydır (105,106). Bu nedenle sol ve sağ ventrikül fonksiyonlarını ölçmek için bir metod olarak klinik kullanıma girmiştir.



Şekil 3. Pulsed Doppler ekokardiyografi ile MPI ölçümü

MPI = a-b/b formülü ile hesaplanır (107). Bu formüldeki (a) sol ve sağ ventrikül için mitral ve triküspid akımının bitişi ve başlangıcı arasındaki mesafenin ölçülmesi ile (b) ise sol ve sağ ventrikül için aort ve pulmoner arter ejiksiyon zamanının (ET) ölçülmesi ile elde edilir (**Şekil 3**).



Resim 2. Doku Doppler ekokardiyografi ile elde edilen sinyallerin tanımlanması

Formüldeki a' DDE ile ölçülen A' dalgasının bitişi ile E' dalgasının başlangıcı arasındaki süre, b' ise S dalgasının başı ile bitişi arasındaki süredir (**Resim 2**) (102).

IVRT, ventrikül ejeksiyonunun bitiminden ventrikül doluşunun başlamasına kadar geçen süredir. IVCT, ventrikül doluşunun bitiminden ventrikül ejeksiyonunun başlamasına kadar geçen süredir. Ventrikül fonksiyonunu değerlendirmeye yarayan MPI izovolemik zaman aralıklarının toplamının ejeksiyon zamanına oranıdır (107).

$$MPI = (IVCT + IVRT) / ET$$

MPI'nin kalp hızı ve kan basıncından etkilenmemesi, her iki ventriküle de uygulanabilmesi, hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonları gösterebilmesi ve sonuçlarının invaziv çalışmalarla korele olması avantajlı olduğu noktalardır (108,109).

2.2.3 Doku Doppler ekokardiyografinin klinik kullanım alanları

DDE, miyokardın diyastolik performansı hakkında ön yükten bağımsız olarak direkt bilgi verir. Diyastolik zaman aralıklarının ölçümü ve farklı inceleme konumlarından elde edilen hız değerlerinin yorumlanması diyastolik fonksiyonların bölgesel ve global olarak

değerlendirilmesini de sağlar. DDE ile hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, aort darlığı, hipertrofik kardiyomyopati ve miyokardiyal tutulumu gösteren çeşitli hastalıklarda meydana gelen diyastolik fonksiyon bozukluğu tespit edilmektedir (110). Ayrıca, koroner arter hastalığında, sistolik fonksiyonlar ve transmitral akım paterni bozulmadan önce DDE ile iskemik segmentlerde E' ve E'/A''nın küçüldüğü, bölgesel IVRT'nin uzadığı gösterilmiştir (110,111). Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde E' dalgası miyokardiyal gevşemenin güvenilir bir göstergesidir. Ancak, E' dalgasının tek başına değerlendirilmesinden ziyade, E'/A' oranının bakılması daha doğrudur. Sağlıklı genç bireylerde E'/A' oranı daima 1'den büyüktür. Yaşlanma ile birlikte E' ve E'/A' oranının küçüldüğü, bölgesel IVRT'nin uzadığı gösterilmiştir (111).

Miyokardiyal segmentlerden elde edilen S değerleri segmenter sistolik fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan bir parametredir. DDE ile iskemik kalp hastalığındaki infarkt alanlarında S dalga hızı düşük bulunmuştur (112). Yine dilate kardiyomyopati, hipertrofik kardiyomyopati, kapak hastalığı ve hipertansif kalp hastalığı bulunan hastalarda da S dalgasının değerleri düşük bulunmuştur (113).

DDE restriktif kardiyomyopati ile konstriktif perikarditin ayırıcı tanısında da kullanılabilir. Restriktif kardiyomyopati, diyastolik fonksiyon bozukluğu miyokardiyal gevşeme bozukluğuna bağlı olduğu için E' küçülmüş, E'/A' oranı 1'in altına inmiştir. Konstriktif perikarditte ise E' normal, hatta artmış olarak bulunur (114).

Doku Doppler'den elde edilen MPI ölçümlerinin, geleneksel MPI ölçümlerine göre avantajı kalbin birçok segmentinden farklı değerler elde edilebilmesidir. Mitral ve triküspit kapak çevresi, sağ ve sol ventrikül serbest duvarları ve interventriküler septumun her iki ventriküle bakan bölgeleri ölçüm yapılan başlıca bölgelerdir. Bu bölgelerden yapılan ölçümler ile kalbin farklı segmentlerinin ve aynı zamanda global fonksiyonunun değerlendirilebilmesi

mümkün olmaktadır. Klasik Doppler ile MPI, farklı açılardan, farklı sıklulardan yapılan ölçümlerle yapılmaktadır. Özellikle, küçük çocuklarda kalp hızının yüksek ve anlık değişkenliğinin fazla olması MPI hesaplanmasını olumsuz yönde etkilemektedir. DDE’de ise probun yeri değişmeden yapılan tek bir kardiyak siklus ölçümüyle MPI hesaplanabilmektedir (102).

MPI, çok sayıda çalışmada bir parametre olarak kullanılmış olmasına rağmen sağlıklı çocuklarda hangi aralıkta olması gerektiği net değildir. Literatürde, normal MPI aralığını inceleyen çok az sayıda çalışma mevcuttur. Vui ve ark. 2006 yılında yaptıkları çalışmada 289 sağlıklı çocukta farklı tekniklerle (pulsed Doppler, doku Doppler ve M-mod) sol ventrikül MPI değeri hesaplanmış ve mevcut diğer çalışmalarla birlikte değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, sağlıklı çocuklarda sol ventrikül MPI değerinin yaş ve vücut yüzey alanından belirgin olarak etkilenmediğini saptamışlardır. Ayrıca, aynı makalede sol ventrikül MPI için normalin üst sınırı doku Doppler ve pulsed Doppler için 0,5 olarak kabul edilebileceğini belirtmişlerdir (115).

Günümüzde yapılan birçok çalışma sonucunda doku Doppler’in sol ventrikül bozukluklarının yanı sıra sağ ventrikül sistolik ve diyastolik yetmezliklerinde, ritm bozukluklarında ve diyabet, kronik böbrek yetmezliği gibi kronik hastalıkların kardiyak tutulumlarında kullanılabileceği gösterilmiştir (113,116,117).

Doku Doppler’in birçok üstün özelliğinin yanında bazı kısıtlılıkları da vardır. Bunlardan en önemlileri, farklı segmentlerden eş zamanlı kayıt alınamaması, kalbin rotasyonu veya prob açısının sonuçları değiştirebilmesi ve hedef segmentin hareketinin komşu miyokardiyal segmentin hareketinden etkilenebilmesidir. Bu kısıtlılıklara rağmen DDE ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmakta ve kullanım alanı gün geçtikçe genişlemektedir (112,114,118).

3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Grupları

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi bölümünde SH tanısı almış, L-T₄ tedavisi öncesi eşlik eden ciddi sistemik (diyabet, malignite, kronik karaciğer veya böbrek hastalığı v.s) veya kardiyovasküler sistem hastalığı (sistemik veya pulmoner hipertansiyon, valvüler kapak hastalığı, atrial fibrilasyon, kalp yetersizliği v.s) bulunmayan, tiroid veya kalp fonksiyonlarını etkileyecek ilaç kullanmayan ve obezitesi olmayan 5-15 yaş arasındaki hastalar ile 5-15 yaş arasındaki herhangi bir nedenle (saç dökülmesi, halsizlik, kabızlık vs..) genel pediatri polikliniğine başvurup tiroid fonksiyon testi yapılmış ve sonuçları normal bulunmuş (yapılan incelemeler sonucunda herhangi bir sistemik hastalığı olmadığı gösterilmiş) sağlıklı gönüllüler çalışmaya alındı.

Her bir olgunun ayrıntılı fizik muayenesi yapıldı, kan basınçları, kilo ve boyları ölçüldü. Pubertal gelişim bulguları Tanner evresine göre değerlendirildi. Erkeklerde testis volumünün ≥ 4 mL, kızlarda meme gelişiminin Tannere göre Evre 2 ve üzeri olması pubertal gelişim bulgusu olarak değerlendirildi (119). Boy 0,1 cm ölçme hassasiyetine sahip Harpender stadiometresi ile, vücut ağırlığı 0,1 kg ölçme hassasiyetine sahip SECA tartısı ile ölçüldü. Hastaların vücut ağırlıkları, iç çamaşırları hariç, bütün elbiseleri çıkartıldıktan sonra değerlendirildi. VKİ, vücut ağırlığının (kg) boyun (m) karesine bölünmesi ile hesaplandı. VKİ SDS hesaplanmasında center of disease control (CDC) verileri kullanıldı (120).

Sistolik ve diyastolik kan basınçları en az 10 dakikalık istirahati takiben supin pozisyonda sağ koldan tek bir araştırmacı tarafından kalibre edilmiş sfigmomanometre ile iki kez ölçüldü. Kan basıncının yaş, cinsiyet ve boya göre 95 persentil üzerinde olması hipertansiyon olarak kabul edildi (121).

Hasta ve kontrol gruplarına tiroid disfonksiyonun çeşitli klinik özellikleri ile ilgili 18 sorudan oluşan anket uygulandı. Sorulan sorulara verilen her "Evet" cevabı 1 puan olarak

değerlendirildi. Bu puanlar toplanarak her bir hasta için hipotiroidi semptom skoru elde edildi (Ek. 4)

Tüm kan örnekleri (lipid düzeyleri ve tiroid fonksiyon testleri) 10-12 saatlik gece açlığını takiben sabah aç karna alındı. TG, TK ve HDL-K enzimatik olarak DP modüler sistem (Roche Diagnostic Corp., Indianapolis, IN) ile ölçülürken, LDL-K düzeyi TG düzeyi <400 mg/dL iken Friedewald formülüne göre hesaplandı. Serum TSH, sT4 düzeyleri Architec I2000 cihazı ile, Anti-TG ve Anti-TPO antikor düzeyleri yarışmalı *radioimmunoassay* (DYNOfest®, BRAHMS, Berlin, Germany) yöntemi ile çalışıldı. Laboratuvar referansına göre TSH düzeyinin yüksek [$>4,94$ mIU/L (97,5 persentil)] ve sT4 (N: 0,7-1,8 ng/dL) düzeylerinin normal olması SH olarak tanımlandı. TSH değeri >20 mIU/L olanlar çalışmaya dahil edilmedi. SH saptanan olgularda etyolojik neden açısından tiroid otoantikorları ölçüldü ve tiroid USG yapıldı. Dislipidemi için sağlıklı çocuklar için uluslararası tanımlanmış >95 persentil kriterler kullanıldı (122).

SH saptanan tüm hastalara sabah kahvaltıdan 30 dakika önce alınmak üzere 2-4 ug/kg/gün dozunda L-T₄ tedavisi başlandı. İlaç başlandıktan sonraki 1., 3. ve 6. aylarda hastalardan 4 mL kan alınarak serum sT4 ve TSH düzeyleri ölçüldü ve tedavi dozu ayarlandı. Tedavinin 6. ayında lipid profili tekrarlandı. İlaç dozunda değişiklik yapılan olguların tiroid fonksiyon testleri 4 hafta sonra tekrarlanarak L-T₄ dozu tekrar ayarlandı.

Kontrol ekokardiyografik incelemeden en az 6 ay önce ötiroidizm sağlanamayan, ilaçlarını düzenli kullanmayan, izlemde kronik hastalık tanısı alan, tiroid fonksiyon testlerini veya kalp fonksiyonlarını etkileyecek ilaç başlanan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Tedavi başlamadan veya tedavi başlandıktan sonra bir hafta içinde SH'li hastalara M-mod ekokardiyografi ve DDE yapılarak sol ventrikül fonksiyonları değerlendirildi.

Ötiroid hale geldikten en az 6 ay sonra tüm olgulara hipotiroidizm semptom anketi yeniden uygulandı ve tüm olguların kardiyak fonksiyonları aynı kişi tarafından DDE ve M-mod ekokardiyografi ile tekrar değerlendirildi.

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulundan (16.05.2013/Karar No: 2013/10-11) ve T.C Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumundan (07.05.2013/26247029-514-04-01 ve 26247029-514-04-01) onay alındıktan sonra başlandı (**Ek 5**). Tüm hasta ve sağlıklı çocukların ebeveynlerinden yazılı onam alındıktan sonra antropometrik, metabolik (lipid profili) ve ekokardiyografik incelemeler yapıldı.

3.2 Standart Ekokardiyografik İnceleme

Görüntüler hastalar sırtüstü veya hafif sol yana yatar pozisyonda Philips IE 33 marka ekokardiyografi cihazı ile S 5-1 standart sektör prob kullanılarak elde edildi. Tüm hastalara standart ekokardiyografik değerlendirme (2D ‘iki boyutlu’, pulsed Doppler, renkli akım Doppler ve M-Mode ekokardiyografi) yapıldı. Ekokardiyografik incelemeler *American Society of Echocardiography*’nin önerdiği standart görüntüleme teknikleri kullanılarak gerçekleştirildi.

İki boyutlu ekokardiyografi ile apikal dört boşluk pozisyonunda boşluk genişlikleri değerlendirildi. M-mod ölçümleri kursor sol ventrikülde mitral kapak ucundaki seviyede yapıldı. İnterventriküler septum ve sol ventrikül arka duvarın diyastol ve sistol sonu kalınlıkları (IVSd-IVSs), sol ventrikül kavitesinin diyastol ve sistol sonu ölçümleri (LVEDd-LVEDs) parasternal uzun ekseninde yapıldı. Elde edilen veriler ile sol ventrikül kitlesi (LVK), ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve sistolik kasılmada sol ventrikül boşluğundaki boyut değişikliğinin yüzdesini gösteren kısalma fraksiyonu (FS) hesaplandı (123,124). Ayrıca aşağıdaki belirtilen formüllere göre, sol ventrikül ağırlığı boya göre düzeltilerek sol ventrikül kitle indeksi (LVKİ) ve sol ventrikül rölatif duvar kalınlığı (RDK) hesaplandı (125).

$$LVK = [0.8 \times (1.04 \times (LVDd + IVSd + LVPWd)^3 - (LVDd)^3 - (LVDd)^3] + 6$$

$$LVKİ= LVK(\text{gram})/\text{boy}^{2.7} (\text{metre})$$

$$\%EF=[(LVDd^2-LVDs^2)/LVDd^2] \times 100$$

$$\%FS=[(LVDd-LVDs)/LVDd] \times 100$$

$$RDK=2 \times (LVPWd/LVDd)$$

Diyastolik mitral kapak akımı ile ilgili ölçümler apikal dört boşluk penceresinden alındı.

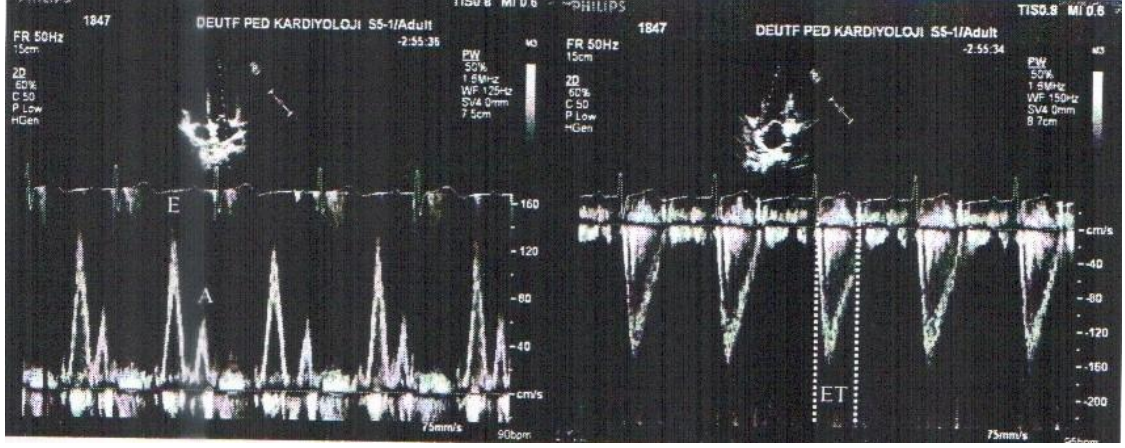
Mitral kapak yaprakçıklarının uç kısımlarına pulse wave (PW) kursorü konularak;

Mitral kapak *E* dalgası: Hızlı ventriküler doluş

Mitral kapak *A* dalgası: Atriyal kontraksiyon ile oluşun ventriküler doluş

Ayrıca apikal 5-boşluk pozisyonunda elde edilen aort akımı velositesinden LV için ventrikül ET hesaplandı.

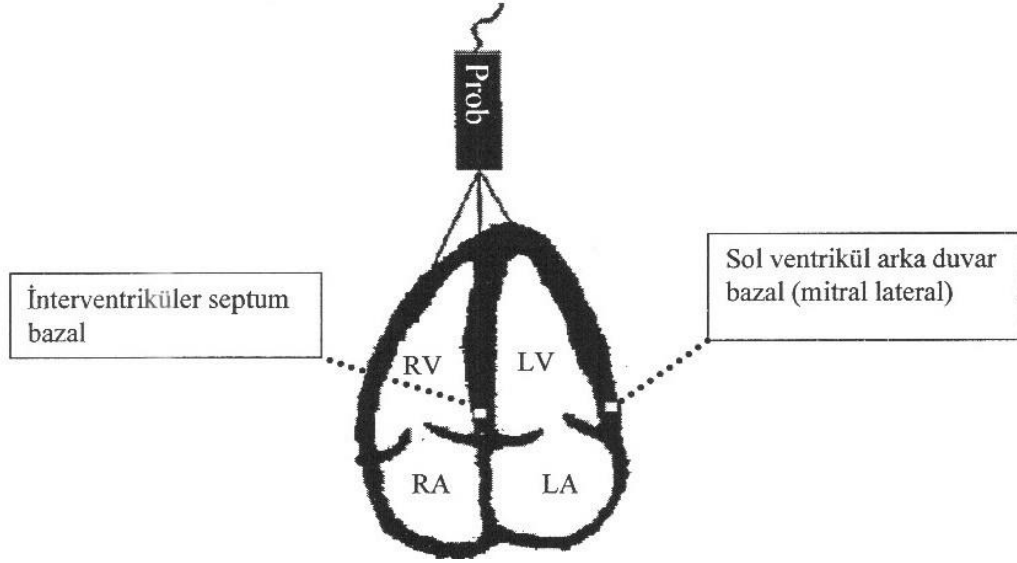
Tüm hastalara ekokardiyografik inceleme elektrokardiyografi (EKG) kaydı ile eşzamanlı yapılarak, genel bilgilerde bahsedilen formüller ile IVCT+IVRT ve Doppler MPI hesaplamaları yapıldı (**Resim 3**)



Resim 3. Doppler ekokardiyografi ile belirlenen normal mitral akım hızının dalga şekli (E: mitral E dalgası, A: Mitral A dalgası, ET: Ejeksiyon zamanı) (102)

3.3 Doku Doppler Ekokardiyografik İnceleme

Standart ekokardiyografik çalışmadan sonra aynı cihazın doku Doppler fonksiyonu aktive edilerek yapıldı. Doku Doppler ekokardiyografi ölçümleri apikal dört boşluk görüntüsünden elde edildi. Sol ventrikül arka duvarı ve interventriküler septum miyokardiyal segmente kursor yerleştirildi. Her birinin bazal segmentleri düzeyinde pulsed wave doku Doppler yerleştirilerek miyokardiyal doku hızları kaydedildi. (Şekil 4).

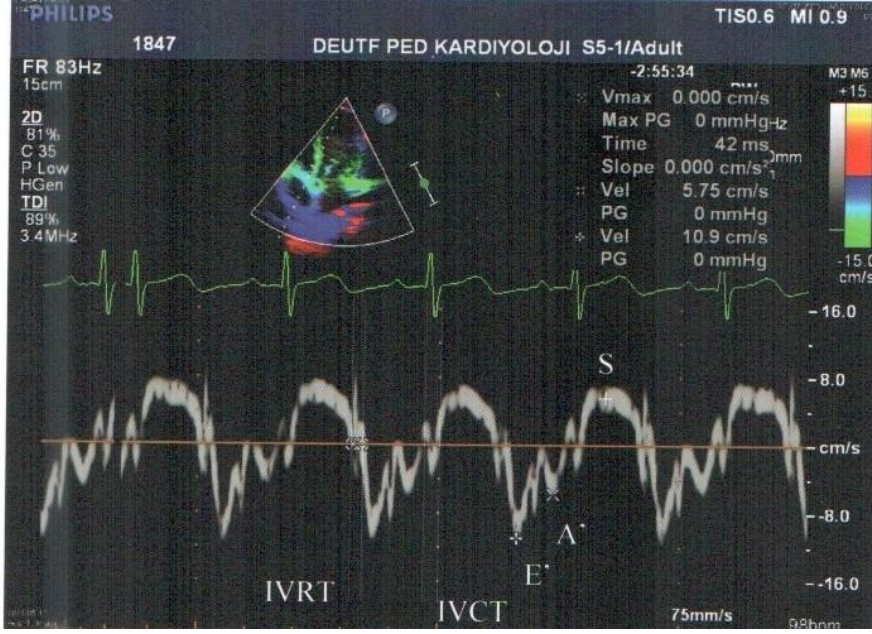


Şekil 4. Doku Doppler ekokardiyografide miyokardiyal hızların kaydedildiği segmentlerin şematik görünümü (RA: sağ atrium, RV: Sağ ventrikül, LA: Sol atriyum, LV: Sol ventrikül (110)

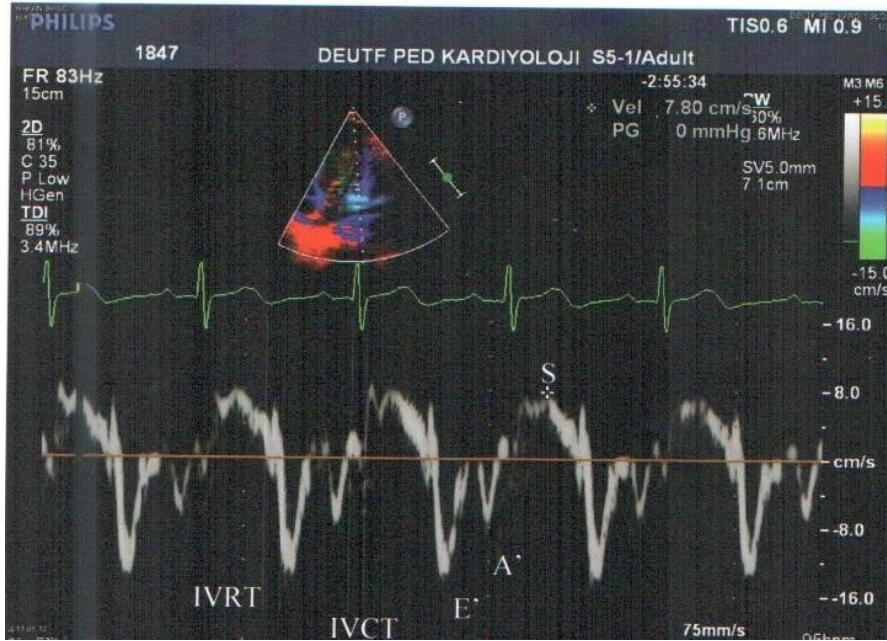
Sinyal kalitesini yükseltmek için Doppler ışınları miyokard duvar segmentine mümkün olduğunca paralel hale getirilerek, Doppler ışınları ile ventrikülün longitudinal hareketi arasındaki açı mümkün olduğunca küçük tutulmaya çalışıldı. Kayıtlar sırasında Doppler ışının endokard veya epikarda değil miyokard üzerine yerleştirilmesine dikkat edildi. Her olguda tüm pozisyonlar için 3 kalp atımında arka arkaya ölçümler yapılarak ortalamaları alındı.

Tüm pozisyonlarda ölçülen değerler (**Resim 4 ve 5**)

1. Ventriküler sistol (S)
2. Erken diyastol (E')
3. Geç diyastol (A') veya atriyal sistol
4. E'/A' oranı
5. IVCT: A' dalgasının bitiminden S dalgasının başlangıcına kadar geçen süre
6. IVRT: S dalgasının bitiminden E' dalgasının başlangıcı arasındaki süre
7. Miyokard performans indeksi (Tei indeksi)



Resim 4. Doku Doppler ekokardiyografi ile interventriküler septum bazalden elde edilen miyokardiyal hız örneği (S: Sistol dalgası, E': Erken diyastolik dalga, A': Geç diyastolik dalga, IVRT: izovolemik relaksasyon zamanı, IVCT: izovolemik kontraksiyon zamanı(102)



Resim 5. Doku Doppler ekokardiyografi ile sol ventrikül bazalden elde edilen miyokardiyal hız örneği (102)

3.4 İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz SPSS 16.0.1 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Tüm veriler ortalama \pm SD olarak verildi. Verilerin homojen dağılımı Kolmogorov–Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Bağımsız grupların karşılaştırılmasında Student's T testi ve bağımsız parametrelerin birbiri ile olan ilişkisinin değerlendirilmesinde Bivariate (Pearson) korelasyon analizi kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrası bağımlı grupların karşılaştırılmasında Paired Sample T test kullanıldı. Grupların karşılaştırılmasında elde edilen p değerinin $<0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4 BULGULAR

4.1 Klinik ve laboratuvar özellikler

Çalışmaya SH tanısı almış 31 çocuk ve adolesan (ortalama yaş $10,3\pm 3,4$, 12 erkek, 17 prepubertal) ile yaş ve cinsiyet açısından benzer olan 32 sağlıklı çocuk (ortalama yaş $10,8\pm 2,9$, 13 erkek, 15 prepubertal) alındı. İki grubun antropometrik (Boy-SDS, VKİ, VKİ-SDS, SKB ve DKB) ve metabolik parametreleri (TK, LDL-K, HDL-K, TG) karşılaştırıldığında, TSH ve sT4 dışında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (**Tablo 4**). SH ve kontrol gruplarında, dislipidemi ve hipertansiyon sıklığı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. SH grubunda bir hastada (%3,2) hipertansiyon, dört hastada (%13,3) hipertrigliseridemi, iki hastada (%6,7) hiperkolesterolemi, bir hastada (%3,2) LDL-K yüksekliği ve iki hastada (%6,7) HDL-K düzeyinde düşüklük mevcuttu. Kontrol grubunda ise hiçbir olguda hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve LDL-K düzeyinde artış saptanmazken, bir hastada (%3,1) hipertrigliseridemi ve bir hastada da (%3,1) HDL-K düzeyinde düşüklük saptandı.

SH grubunda hipotiroidi semptom skoru kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti ($4,1\pm 2,7$ & $1,7\pm 1,6$, $p=0,001$). Ailede tiroid hastalığı açısından gruplar karşılaştırıldığında SH grubunda ailede tiroid hastalığı oranı kontrol grubuna göre yüksek saptandı (%65,4 & %34,6, $p=0,039$) (**Tablo 4**).

Tablo 4. Subklinik hipotiroidi ve kontrol gruplarının klinik ve laboratuvar özellikleri

	SH Grubu (n=31)	Kontrol Grubu (n=32)	*p
Yaş (yıl)	10,3±3,4	10,8±2,9	0,513
Cinsiyet (K/E)	19/12	19/13	0,101**
Puberte (Prepubertal/Pubertal)	17/14	15/17	0,527**
Boy (cm)	142,4±22	142,1±14	0,950
Boy SDS	0,4±1,1	0,2±0,9	0,306
VKİ (kg/m²)	18,1±3,6	17,9±3,2	0,801
VKİ SDS	0,37±1,0	0,12±0,85	0,457
SKB (mmHg)	104,0±14,5	104,4±12,2	0,950
DKB (mmHg)	66±10,0	65,6±8,5	0,893
TK (mg/dL)	161,1±30,7	159,2±24,6	0,942
LDL-K (mg/dL)	94,3±30	90±20,3	0,647
HDL- K (mg/dL)	49,9±10,6	54,5±13,5	0,164
TG (mg/dL)	81,8±38	70,3±31,4	0,189
TSH (mIU/mL)	7,6±2,8	2,2±1,0	0,001
sT4 (ng/mL)	1,1±0,1	1,2±0,19	0,027
Hipotiroidi semptom skoru	4,1±2,7	1,7±1,6	0,001
Ailede tiroid hastalığı öyküsü (%)	65,4	34,6	0,039**

Veriler ortalama±SD olarak verilmiştir, * Student T test, **Ki-kare Test

SDS, standart deviasyon skoru; VKİ, vücut kitle indeksi; SKB, sistolik kan basıncı; DKB, diyastolik kan basıncı; TK, total kolesterol; LDL-K, düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol; HDL-K, yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol; TG, trigliserid; TSH, tiroid stimule edici hormon; sT4, serbest tiroksin

SH tanısı alan 31 olguda, tedavi ile ötiroidizm sağlandıktan 6 ay sonra antropometrik ve metabolik parametreler tedavi sonrası VKİ, VKİ-SDS ve sT4 değerleri ile anlamlı artış, TSH düzeyinde anlamlı düşme saptanmıştır ($p<0,05$). SH grubunda tedavi öncesi ve sonrası lipid parametrelerinin (TK, TG, LDL-K ve HDL-K) anlamlı fark göstermediği saptanmıştır ($p>0,05$). SH grubunda, tedavi sonrası 2 olguda (%6,4) hipertrigliserideminin, 1 olguda (%3,2) hiperkolesteroleminin, 2 olguda (%6,4) ise HDL-K düşüklüğünün devam ettiği görüldü. SH grubunda tedavi sonrası hipotiroidi semptom skorunda tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı ($4,1\pm 2,7$ & $2,9\pm 2,8$, $p=0,002$) (**Tablo 5**)

Tablo 5. Subklinik hipotiroidi grubunun tedavi öncesi ve sonrası klinik ve laboratuvar özellikleri

	L-T4 öncesi (n=31)	L-T4 sonrası (n=31)	p*
Boy (cm)	141,8±22	145,8±21	0,001
Boy SDS	0,50±1,18	0,46±1,10	0,643
VKİ (kg/m²)	18,1±3,6	18,9±4,0	0,012
VKİ SDS	0,4±1,0	0,5±1,0	0,009
TK (mg/dL)	161,1±30,7	165±30	0,299
LDL-K (mg/dL)	94,3±30	97,3±29,0	0,390
HDL-K (mg/dL)	49,9±10,6	50,9±14,4	0,566
TG (mg/dL)	81,8±38	83,8±55	0,805
TSH (mIU/mL)	7,6±2,8	2,1±0,8	0,001
sT4 (ng/mL)	1,1±0,1	1,3±0,5	0,029
Hipotiroidi semptom skoru	4,1±2,7	2,9±2,8	0,002

*Veriler ortalama ± SDS olarak verilmiştir, * Paired Sample T test

VKİ, vücut kitle indeksi; SDS, standart deviasyon skoru; TK, total kolesterol; LDL-K, düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol; HDL-K, yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol; TG, trigliserid; TSH, tiroid stimule edici hormon; sT4, serbest tiroksin

4.2 M-mod ekokardiyografi sonuçları

SH ve kontrol grubu M-mod ekokardiyografi sonuçları karşılaştırıldığında, IVSd ve LVMİ'de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptanırken (sırasıyla, $0,7\pm 0,1$ & $0,6\pm 0,1$, $p=0,001$; $28,6\pm 6,3$ & $24,9\pm 5,4$, $p=0,017$), LVEDd, LVESd, FS, EF, LVK mass), zirve E, zirve A, E/A oranı, mitral deselerasyon zamanı (MDT), ET, MPI açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (**Tablo 6**).

SH grubu, tedavi öncesi ve tedavi sonrası M-mod ekokardiyografik parametreler açısından karşılaştırıldığında LVEDd ve LVESd istatistiksel olarak artarken ($p<0,05$), IVSd, LVKİ, FS, EF, LVK, zirve E, zirve A, E/A oranı, MDT, ET, MPI açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (**Tablo 7**).

Tablo 6. Subklinik hipotiroidi ve kontrol gruplarının M-mode ve pulse Doppler ekokardiyografi sonuçları

	Sol Ventrikül		
	SH Grubu (n=31)	Kontrol Grubu (n=32)	p
LVEDd (cm)	3,9±0,6	3,9±0,4	0,864
LVESd (cm)	2,3±0,4	2,3±0,2	0,633
IVSd (cm)	0,7±0,1	0,6±0,1	0,001
FS (%)	39,6±3,7	39±5,5	0,591
EF (%)	70,9±4,4	70±5,7	0,481
LVK (g)	76,9±33,9	65±20,6	0,099
LVKİ (g/m^{2,7})	28,6±6,3	24,9±5,4	0,017
E (cm/s)	97,3±12,5	96,2±12,8	0,741
A (cm/s)	66,7±11,2	63,7±13,2	0,342
E/ A oranı	1,50±0,36	1,56±0,36	0,507
MDT (ms)	124,4±16,4	127±22,4	0,597
ET (ms)	270±26	274,6±18,9	0,416
MPI	0,29±0,13	0,28±0,10	0,681

Veriler ortalama±SD olarak verilmiştir, * Student T test,

LVEDd, sol ventrikül diastol sonu çap; LVESd, sol ventrikül sistol sonu çap; IVSd, interventriküler septum kalınlığı; LVPWd, sol ventrikül arka duvar kalınlığı; FS, Fraksiyonel kısalma; EF, ejeksiyon fraksiyonu; LVK, sol ventrikül kitlesi; LVKİ, sol ventrikül kitle indeksi; E, erken mitral akım hızı; A, geç mitral akım hızı; MDT, mitral deselerasyon zamanı; ET, ejeksiyon zamanı; MPI, miyokardiyal performans indeksi

Tablo 7. Subklinik hipotiroidi grubunun tedavi öncesi ve sonrası M-mod ve pulse Doppler ekokardiyografi parametreleri

	Tedavi öncesi (n=31)	Tedavi sonrası (n=31)	p*
LVEDd (cm)	3,9±0,6	4,1±0,7	0,017
LVESd (cm)	2,3±0,4	2,5±0,5	0,006
IVSd (cm)	0,7±0,1	0,7±0,1	1,000
FS (%)	39,5±3,7	38,7±4,3	0,439
EF (%)	70,8±4,4	69,96±5,35	0,397
LVK (g)	76,9±33,9	80,9±35,1	0,112
LVKİ (g/m^{2,7})	28,70±6,38	28,0±5,2	0,447
E (cm/s)	97,3±12,5	94,3±14,3	0,187
A (cm/s)	66,7±11,2	62,28±15,58	0,100
E / A oranı	1,5±0,4	1,6±0,4	0,253
MDT (ms)	124,0±16,5	132,1±28,6	0,170
ET (ms)	270±26	278±30,2	0,286
MPI	0,29±0,1	0,27±0,1	0,376

*Veriler ortalama ± SDS olarak verilmiştir, * Paired Sample T test

LVEDd, sol ventrikül diastol sonu çap; LVESd, sol ventrikül sistol sonu çap; IVSd, interventriküler septum kalınlığı; LVPWd, sol ventrikül arka duvar kalınlığı; FS, fraksiyonel kısalma; EF, ejeksiyon fraksiyonu; LVK, sol ventrikül kitlesi; LVKİ, sol ventrikül kitle indeksi; E, erken mitral akım hızı; A, geç mitral akım hızı; MDT, mitral deselerasyon zamanı; ET, ejeksiyon zamanı; MPI, miyokardiyal performans indeksi.

4.3 Doku Doppler ekokardiyografi sonuçları

Lateral mitral annulus: SH ve kontrol gruplarının lateral mitral annulus DDE sonuçları karşılaştırıldığında, SH grubunda MPI kontrol grubuna göre yüksek saptanırken ($0,33\pm 0,06$ & $0,25\pm 0,03$, $p=0,001$) (**Grafik 1**) (**Tablo 8**), E/E' oranı SH grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($5,37\pm 1,13$ & $4,78\pm 0,99$, $p=0,035$). SH grubunda kontrol grubuna göre E' düşük, IVRT ve IVCT istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla, $18,53\pm 3,65$ & $20,79\pm 4,63$, $p=0,036$; $49,96\pm 7,62$ & $40,62\pm 5,38$, $p=0,001$; $39,77\pm 7,26$ & $32,21\pm 4,81$, $p=0,001$) (**Grafik 2**) (**Tablo 8**).

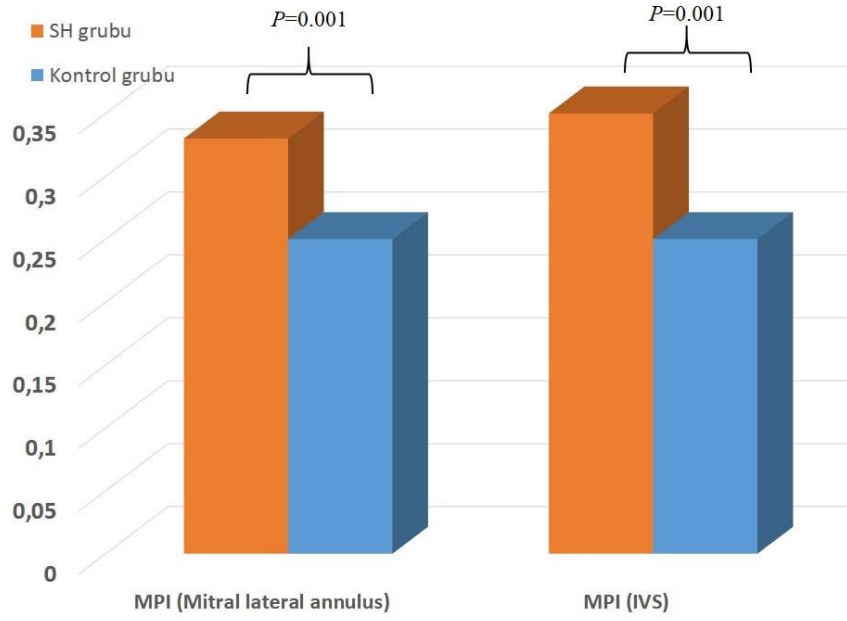
İnterventriküler septum: SH ve kontrol gruplarının IVS DDE sonuçları karşılaştırıldığında, SH grubunda kontrol grubuna göre MPI yüksek saptanırken ($0,35\pm 0,06$ & $0,25\pm 0,04$, $p=0,001$) IVRT ve IVCT süreleri istatistiksel olarak anlamlı uzun saptandı (sırasıyla, $50,1\pm 8,43$ & $39,84\pm 5,62$, $p=0,001$; $41,0\pm 6,85$ & $32,75\pm 5,11$, $p=0,001$) (**Grafik 3**) (**Tablo 8**).

Tablo 8. Subklinik hipotiroidi ve kontrol gruplarının lateral mitral annulus ve interventriküler septum doku Doppler ekokardiyografi sonuçları

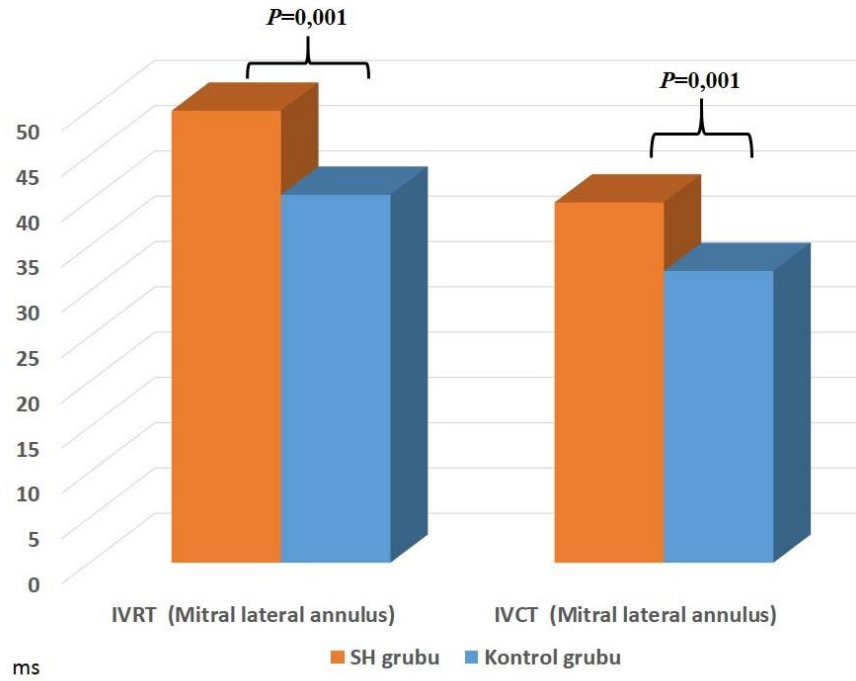
	SH Grup (n=31)	Kontrol Grup (n=32)	p*
LM			
S (cm/s)	10,12±2,91	10,14±2,56	0,978
E' (cm/s)	18,53±3,65	20,79±4,63	0,036
A' (cm/s)	6,64±1,58	7,32±2,05	0,142
E' / A' oranı	2,93±0,88	2,95±0,70	0,911
IVRT (ms)	49,96±7,62	40,62±5,38	0,001
IVCT (ms)	39,77±7,26	32,21±4,81	0,001
ET (ms)	268,32±27,48	288,83±22,91	0,002
E/E'	5,37±1,13	4,78±0,99	0,035
MPI	0,33±0,06	0,25±0,03	0,001
IVS			
S (cm/s)	8,11±1,61	8,01±1,30	0,794
E' (cm/s)	12,32±2,49	13,25±3,0	0,190
A' (cm/s)	6,42±1,90	6,30±1,65	0,779
E' / A' oranı	2,02±0,5	2,07±0,76	0,705
IVRT (ms)	50,1±8,43	39,84±5,62	0,001
IVCT (ms)	41,0±6,85	32,75±5,11	0,001
ET (ms)	256,78±26,20	287,81±22,55	0,001
MPI	0,35±0,06	0,25±0,04	0,001

Veriler ortalama±SDS olarak verilmiştir, *Student T test,

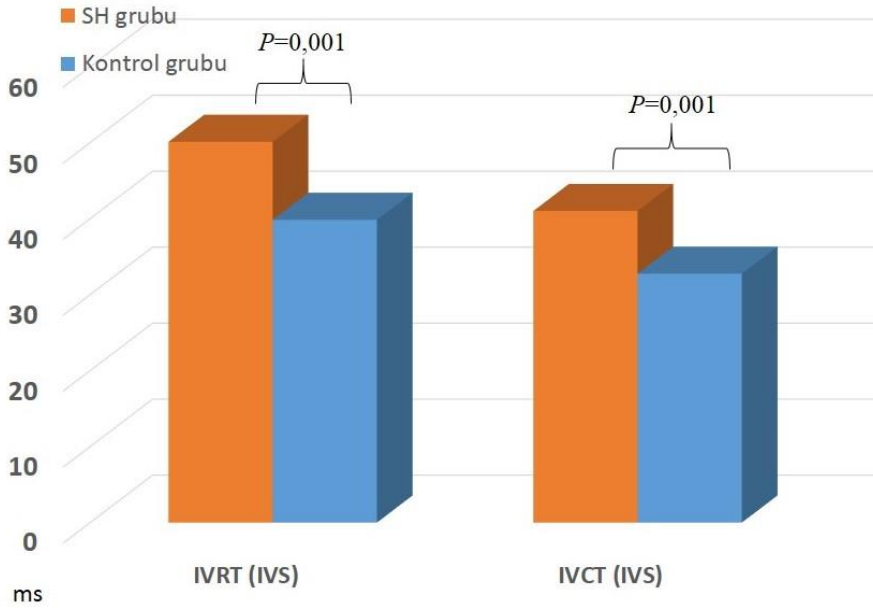
LM, mitral annulusun lateral duvarı; S, miyokardiyal sistolik dalga; E', erken diyastolik dalga; A', geç diyastolik dalga; IVRT, izovolemik gevşeme zamanı; IVCT, izovolemik kasılma zamanı; E, erken mitral akım hızı; MPI, miyokardiyal performans indeksi; IVS, interventriküler septum



Grafik 1. Subklinik hipotiroidi ve kontrol gruplarında lateral mitral annulus ve IVS'den ölçülen miyokardiyal performans indeksi (MPI) (Doku Doppler ekokardiyografi)



Grafik 2. Subklinik hipotiroidi ve kontrol gruplarında lateral mitral annulus'dan ölçülen IVRT ve IVCT (Doku Doppler ekokardiyografi)



Grafik 3. Subklinik hipotiroidi ve kontrol gruplarında IVS'den ölçülen IVRT ve IVCT (Doku Doppler ekokardiyografi)

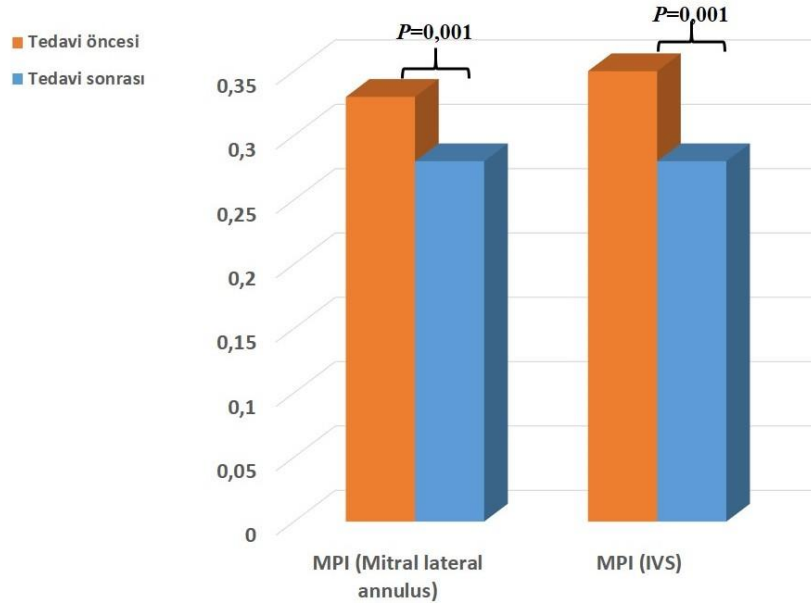
SH grubunda tedavi sonrasında DDE'de, A' tedavisi öncesine göre anlamlı artarken ($6,64 \pm 1,58$ & $7,76 \pm 2,45$, $p=0,034$), IVRT ve IVCT sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı kısalma saptanmıştır (sırasıyla, $49,96 \pm 7,62$ & $42,48 \pm 8,88$, $p=0,001$; $39,56 \pm 7,29$ & $35,03 \pm 7,37$, $p=0,001$) (**Grafik 4**) (**Tablo 9**). SH grubunda tedavi sonrası MPI'de anlamlı düşüş gözlenmiştir ($0,33 \pm 0,06$ & $0,28 \pm 0,06$, $p=0,001$) (**Grafik 5**) (**Tablo 9**). SH grubunun tedavi öncesi ve sonrası IVS DDE sonuçları karşılaştırıldığında, IVRT ve IVCT'de istatistiksel olarak anlamlı kısalma saptanmıştır (sırasıyla, $50,10 \pm 8,43$ & $43,10 \pm 7,51$, $p=0,001$; $41 \pm 6,85$ & $34,65 \pm 7,09$, $p=0,001$) (**Grafik 6**) (**Tablo 9**).

Tablo 9. Subklinik hipotiroidi grubunun tedavi öncesi ve sonrası doku Doppler ekokardiyografi parametrelerinin karşılaştırılması

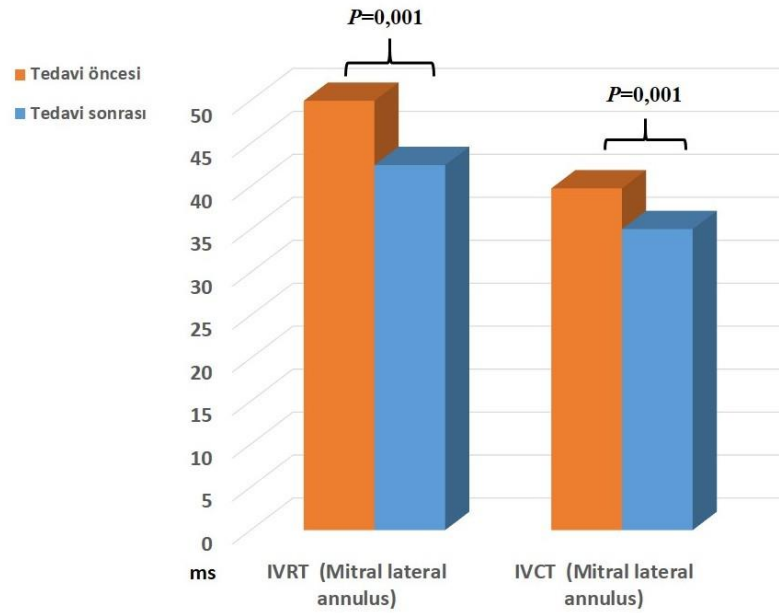
	Tedavi öncesi (n=31)	Tedavi sonrası (n=31)	p*
LM			
S (cm/s)	10,12±2,91	11,19±3,98	0,109
E' (cm/s)	18,53±3,65	18,45±4,76	0,922
A' (cm/s)	6,64±1,58	7,76±2,45	0,034
E' / A' oranı	2,93±0,88	2,60±0,94	0,105
IVRT (ms)	49,96±7,62	42,48±8,88	0,001
IVCT (ms)	39,56±7,29	35,03±7,37	0,001
ET (ms)	267,23±27,26	277,53±22,15	0,058
E/E'	5,37±1,13	4,84±2,90	0,251
MPI	0,33±0,06	0,28±0,06	0,001
IVS			
S (cm/s)	8,18±1,59	8,02±1,92	0,677
E' (cm/s)	12,32±2,49	13,32±4,51	0,260
A' (cm/s)	6,42±1,90	6,92±2,98	0,429
E' / A' oranı	2,02±0,50	2,07±0,76	0,705
IVRT (ms)	50,10±8,43	43,10±7,51	0,001
IVCT (ms)	41±6,85	34,65±7,09	0,001
ET (ms)	256,78±26,20	273,47±17,36	0,009
MPI	0,35±0,06	0,28±0,04	0,001

Veriler ortalama±SDS olarak verilmiştir, *Paired Sample T test

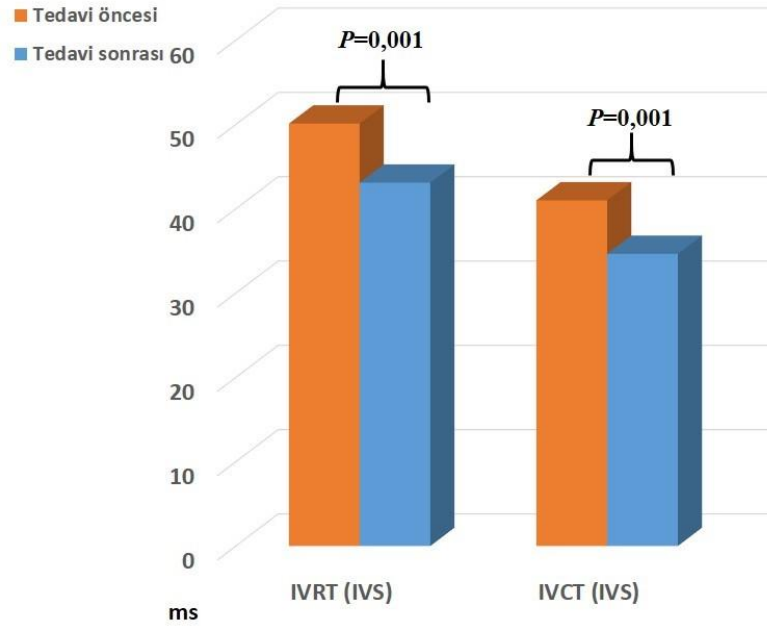
LM, Mitral annulusun lateral duvarı; S, miyokardiyal sistolik dalga; E' m, erken diyastolik dalga; A', atrial diyastolik dalga; IVRT izovolemik gevşeme zamanı; IVCT, izovolemik kasılma zamanı; E, E dalga velositesi; MPI, miyokardiyal performans indeksi; IVS, interventriküler septum



Grafik 4 Subklinik hipotiroidi grubunda tedavi öncesi ve sonrası lateral mitral annulus ve IVS'den ölçülen myokardiyal performans indeksi (MPI) (doku Doppler ekokardiyografi)



Grafik 5. Subklinik hipotiroidi grubunda tedavi öncesi ve sonrası lateral mitral annulus'dan ölçülen IVRT ve IVCT (Doku Doppler ekokardiyografi)



Grafik 6. Subklinik hipotiroidi grubunda tedavi öncesi ve sonrası IVS'den ölçülen IVRT ve IVCT (Doku Doppler ekokardiyografi)

TSH ve sT4 düzeyi ile M-mod ve doku Doppler ekokardiyografi parametrelerinin ilişkisi değerlendirildiğinde SH ve kontrol gruplarında hiçbir parametre ile anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$).

5 TARTIŞMA

Çocukluk döneminde tiroid hormonlarının büyüme, puberte ve vücut metabolizması üzerine önemli etkileri vardır. Tedavi edilmemiş aşikar hipotiroidide tipik klinik bulguların yanısıra boy kısalığı ve kemik yaşı geriliği bilinen diğer önemli bulgulardır (31). Çocukluk döneminde, SH'nin büyüme ve kemik maturasyonu üzerine etkisi inceleyen çalışma sayısı sınırlıdır. Çalışmamızda, SH grubunun antropometrik parametrelerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Buna karşın, SH grubunda LT_4 tedavisinden sonra VKI, VKI-SDS, boy parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. SH tanısı alan 36 çocuğun tedavisiz izlendiği bir çalışmada da, antropometrik parametrelerde uzun dönem izlemde herhangi bir anlamlı değişiklik gözlenmemiştir (31). İdiyopatik SH tanısı alan 92 çocuğun katıldığı çok merkezli bir İtalya çalışmasında, hastaların boylarının normal sınırlar içerisinde olduğu ve 2 yıllık izlemde de herhangi bir sapma gözlenmediği görülmüştür (32).

Aşikar hipotiroidi durumunda, TK, LDL-K, TG, apolipoprotein ve lipoprotein düzeylerinde artış rapor edilmiştir. Aşikar hipotiroidiye bağlı lipid bozukluklarının $L-T_4$ tedavisi ile geriye dönüşümlü olduğu bildirilirken, SH ile ilgili erişkin çalışmalarında lipid parametrelerinde bozukluk ve $L-T_4$ tedavisine yanıtlar ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmektedir (126,127). Literatürde SH tanısı alan çocuklarda tedavi öncesi ve sonrası lipid profillerinin değerlendirildiği çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda, SH grubunda kontrol grubuna göre TK, LDL-K ve TG düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir yükselik saptanırken, HDL-K düzeyinde anlamlı olmayan bir düşüklük saptanmıştır. $L-T_4$ tedavisi sonrası lipoproteinlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda, SH'de TK ve LDL-K düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu, HDL-K ve TG düzeyleri açısından anlamlı fark olmadığını

gösterilmiştir (19,26,128). Başka bir erişkin çalışmasında, SH'li olgularda TK ve LDL-K düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Aynı çalışmada, L-T₄ sonrası HDL-K düzeyinde düşme dışında lipid parametrelerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Serum TSH>10 mIU/L olan olgularda tedavi sonrası lipid düzeylerindeki düşüş daha anlamlı bulunmuştur (129). Yapılan iki randomize çalışmada TK düzeylerinin L-T₄ tedavisiyle değişmediği bildirilmiştir (130,131). Bu çalışmamızda ise, tedavi öncesi 4 olguda TG, 1 olguda LDL-K, 2 olguda TK yüksekliği, 2 olguda HDL-K düşüklüğü saptanırken, tedavi sonrası 2 olguda TG, 1 olguda TK yüksekliği, 2 olguda HDL-K düşüklüğünün devam ettiği görüldü. Bununla birlikte, SH grubunda dislipidemisi olan hasta sayısının az olması nedeniyle, bu sonuçlardan yola çıkarak L-T₄ tedavisinin lipid profili üzerine etkisi konusunda yorum yapmak mümkün olmamaktadır.

Subklinik hipotiroidinin tamamen asemptomatik olan bir laboratuvar tanısı olduğu öne sürülse de bazı olgularda tipik hipotiroidi semptomları da bildirilmiştir (4). Daha önce SH'li erişkinlerde yapılan ve klinik semptom skorlarını değerlendiren randomize bir çalışmada SH'li hastalarda hipotiroidi semptom ve bulgu skorunun L-T₄ tedavisi sonrasında anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (126). Cerbone ve ark. SH'li erişkinlerde yaptıkları çalışmada hiçbir olguda hipotiroidiye ilişkin klinik bulgu rapor etmemiştir (31). Çocukluk yaş grubunda SH'de hipotiroidi semptom skorunu inceleyen çalışmaya rastlanmamış olup, bu çalışmamızda SH grubunda hipotiroidi semptom skoru kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmış ve tedavi sonrası hipotiroidi semptom skorunda tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş olduğu gözlenmiştir. Bu bulgu, SH olgularının gerçekte asemptomatik olmadıklarını ve semptomlarının daha ayrıntılı sorgulanması gerektiğini düşündürmüştür.

Konvansiyonel ekokardiyografi kullanılarak yapılan birçok erişkin çalışmasında sistolik ve diyastolik fonksiyonu gösteren parametrelerde (geç mitral akım hızı, deselerasyon zamanı ve IVRT) bozulma gösterilmiştir (2,14,74). Çalışmamızda, SH'li çocuklarda kontrol

grubuna göre konvansiyonel Doppler ekokardiyografide IVS kalınlığının ve LVKİ'nin anlamlı olarak daha yüksek olduğu ve diğer parametrelerin (*A*, *E*, *E/A* oranı, DT, MPİ) gruplar arasında farklılık göstermediği saptanmıştır. Iqbal ve ark. nın (132) yaptıkları erişkin çalışmasında SH'li kadın ve erkeklerden TSH değeri >10 mIU/L olanlarda LVKİ kontrol grubuna göre yüksek saptanmasına karşın, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. SH'de sol ventrikülün en çok etkilenen bölgesinin septal miyokard olduğunun öne sürülmesi (99), bu çalışmadaki IVS kalınlığının SH ile ilişkili olabileceğini öncelikli olarak düşündürmekle birlikte, tedavi ile IVS kalınlığında ve LVKİ'de değişiklik saptanmaması IVS'deki kalınlaşmanın SH'nin bir sonucu olmayabileceğini ya da tedavi süresinin görece kısa olması ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Franzoni ve ark. nın (19) yaptığı çalışmada SH ile kontrol grubunun M-mod kardiyak parametreleri karşılaştırıldığında IVS, LVK, LVKİ ve EF değerlerinde anlamlı fark saptanmazken, zirve *E* ve zirve *E/A* oranında istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptanmıştır. Öner ve ark. (71) SH'li erişkinlerde kontrol grubuna göre *A* hızını yüksek, *E/A* oranını düşük, IVRT'yi uzun, MPİ'yi anlamlı olarak yüksek saptamıştır. Akcakoyun ve ark (20) ile Vitale ve ark. (133) yaptıkları erişkin çalışmalarında, SH grubunda kontrol grubuna göre *E*, *A* ve DT'de bizim çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde anlamlı fark saptamamışlardır. Yakın tarihli bir meta-analizde de erişkinlerde SH ve sol ventrikül diyastolik fonksiyonu arasındaki ilişkiyi inceleyen 14 çapraz-kesitsel çalışmanın sonucunda SH'li erişkinlerde kontrol grubuna göre *A*'nın uzun, *E/A* oranının anlamlı düşük olduğu, ancak *E*'nin gruplar arasında farklılık göstermediği saptanmıştır (21). SH'li erişkinlerde, daha önce yapılan çalışmalar bu olgularda konvansiyonel ekokardiyografi ile saptanabilen kardiyak fonksiyon bozukluğunu göstermiş olsa da, bu çalışmamızın sonucu SH'li çocukluklarda erken dönem (subklinik) sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğunu göstermede konvansiyonel ekokardiyografinin yetersiz olduğunu düşündürmüştür.

Çalışmamızda, SH grubunda L-T₄ tedavisi sonrası M-mod ekokardiyografi parametrelerinden LVEDd ve LVESd de anlamlı artış saptanmış ve bu artış çocukluk döneminin fizyolojik bir özelliği olan antropometrik parametrelerdeki (VKI, VKI-SDS, boy) artış ile ilişkilendirilmiştir. Erkan ve ark. (69) ile Franzoni ve ark (19)'nın yaptığı erişkin çalışmalarında, çalışmamızdan farklı olarak SH grubunda tedavi öncesi ve sonrası LVESd ve LVEDd değerlerinde fark saptanmamıştır. Erişkin SH hastalarında bu parametrelerde değişiklik saptanmaması antropometrik ölçümlerin zaman içinde değişkenlik göstermemesi ile açıklanabilir.

Çalışmamızda, kalp duvar hareket hızlarını değerlendirerek kardiyak siklusun dinamiklerini ölçen, yeni ve güçlü bir metod olan DDE kullanılarak SH'li çocuklarda kardiyak fonksiyonlar değerlendirilmiştir. DDE normal ve yalancı-normal değerleri ayırdedebilen, konvansiyonel doppler ekokardiyografi parametreleri normal aralıktayken sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğunun çok erken tanısına imkan sağlayan, görece ön yükten bağımsız bir teknik olması nedeniyle sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluklarının saptanmasında tercih edilen bir yöntemdir (21,134,135). Benzer şekilde bu çalışmamızda, konvansiyonel Doppler ekokardiyografide SH ve kontrol gruplarında sol ventrikül sistolik ve diyastolik parametreleri arasında anlamlı fark saptanmazken, SH olgularda DDE ile IVRT ve IVCT'nin uzun, (E')'nin anlamlı düşük (bozulmuş diyastolik gevşeme) ve E/E' oranının anlamlı yüksek (bozulmuş ventriküler doluşu) olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, DDE'de saptanan kardiyak parametrelerdeki bozukluklar L-T₄ tedavisinden sonra geriye dönmüştür. Vitale ve ark'nın yaptığı bir çalışmada (133) ortalama yaşı 38,5±12,4 yıl ve TSH 10,57±4,05 mIU/L olan kadınlarda SH'nin sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Koşar ve ark. (136) çoğunluğu kadınlardan oluşan, ortalama yaşı 38±6 yıl ve TSH 11,5±2,75 mIU/L olan SH'li olgularda kontrol grubuna göre mitral ve triküspit kapak E' ve E'/A' oranlarının anlamlı düşük ve her iki ventrikülde IVRT'nin anlamlı olarak daha uzun olduğunu

bulmuşlardır. Bu bulgular, sol ve sağ ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu lehine değerlendirilmiştir. Franzoni ve ark. (19) yaptıkları çalışmada, ortalama yaşı $52,2 \pm 15,1$ yıl olan SH'li olgularda DDE'de lateral ve IVS'den ölçülen kardiyak parametrelerden (E')'nün düşük, (A')'nün yüksek, E'/A' oranı azalmış ve IVRT uzun saptanmıştır. Bu bulguların, L-T₄ tedavisiyle düzelmesi SH'li hastalarda sessiz ve geriye dönüşlü bir miyokard fonksiyon bozukluğu olduğunu düşündürmüştür (19). Turhan ve ark da (137) SH'nin sağ ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğunu ve L-T₄ tedavisiyle bu anormalliklerin düzeldiğini göstermiştir

MPI, hem sistolik hem de diyastolik zaman aralıklarını kapsayan, global ventriküler performansı ifade eden ve kolay ölçülebilen bir parametredir (104,106). İzovolemik zamanların uzaması ve ejeksiyon zamanının kısalması sonucu artan MPI değeri hem sistolik hem de diyastolik fonksiyon bozukluğunu göstermektedir (104). Çalışmamızda, konvansiyonel Doppler ekokardiyografide SH'li çocukların sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında herhangi bir anlamlı fark saptanmazken, DDE ile değerlendirilen bu hastaların MPI sonucuna göre kardiyak fonksiyonlarında gizli (subklinik) fakat anlamlı bir bozulma saptanmıştır. Bu çalışmamızda, SH grubunda kontrol grubuna göre yüksek olan MPI'nin LT₄ tedavisi sonrası düzeldiği gözlenmiştir. Bu bulgular, DDE'nin konvansiyonel Doppler ekokardiyografiye göre henüz klinik bulgu vermeyen kardiyak fonksiyon bozukluğunu göstermede daha üstün bir yöntem olduğunu ve MPI'nin SH'li çocuklarda da sol ventrikül miyokardiyal fonksiyon bozukluğunu göstermede kullanılabilecek bir parametre olduğunu göstermiştir. Yazıcı ve ark'nın (74) erişkin olgularda yaptıkları çalışmada da, çalışmamızın sonuçları ile benzer şekilde SH hastalarında kontrol grubuna göre DDE ile hesaplanan MPI'nin anlamlı olarak daha yüksek olduğu ve L-T₄ tedavisiyle azaldığı bildirilmiştir.

Literatürde DDE elde edilen kardiyak parametreler ile TSH düzeyi arasındaki ilişki ile ilgili farklı sonuçlar rapor edilmektedir (19,133). Bu çalışmamızda, SH grubunda TSH düzeyi

ile DDE ve M-mod kardiyak parametreler arasında ilişki saptanmamıştır. Franzoni ve ark. (19) yaptıkları bir çalışmada SH'li olgularda TSH düzeyi ile IVS'den ve sol lateral ventrikülden ölçülen IVRT arasında pozitif (sırasıyla, $r=0,53$, $p=0,04$; $r=0,52$, $p<0,05$), E'/A' ile negatif yönde ($r= -0,58$, $p=0,02$; $r= -0,55$, $p=0,03$) anlamlı korelasyon saptamışlardır (19). Vitale ve ark. da (133) SH'li erişkinlerde TSH düzeyi ile IVRT arasında anlamlı korelasyon saptamışlardır ($r=0,383$, $p=0,011$; $r=0,449$, $p=0,003$). Arınç ve ark. (99) SH grubunda sol ventrikül lateral ve mediyal duvardan ölçülen IVRT ile TSH arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptamışlardır. Çalışmamızda SH grubunun ortalama TSH değerinin ($7,6\pm 2,8$ mIU/L), Franzoni ve ark. (19) ile Arinc ve ark.nın (99) ortalama TSH değerlerinden düşük olması (sırasıyla, $8,8\pm 1,7$ mIU/L ve $13,3\pm 9,1$ mIU/L) TSH ile kardiyak parametreler arasında ilişki saptanmamasının bir nedeni olabilir. Bununla birlikte, Vitale ve ark.'nın çalışmasındaki ortalama TSH düzeyinin ($10,5\pm 4,5$ mIU/L) Franzoni ve ark.nın çalışmasındaki TSH düzeyinden yüksek olmasına karşın korelasyon saptanmamış olması TSH yüksekliği ile kardiyak parametreler arasında ilişkili olmadığını ve/veya çalışma grubumuzdaki olgu sayısının az olmasına bağlı olarak ilişkili saptanmadığını düşündürmüştür.

Sonuç olarak; bu çalışma SH'nin çocukluk döneminde de sol ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında gizli ve geri dönüşümlü bir bozukluğa yolaçtığını göstermiştir. DDE çocukluk çağı SH'sinde erken miyokardiyal fonksiyon bozukluğunu göstermede yararlı bir yöntemdir. Çocuklarda SH'nin erken evrelerinde kardiyovasküler tutulumun gösterilmesi ve tedavinin etkinliğinin kanıtlanması, bu sonuçların SH'li hastalarda halen tartışma konusu olan tiroid hormon tedavi endikasyonu için bir kanıt olabileceğini düşündürmüştür.

6 SONUÇLAR

1. SH ve kontrol grupları arasında antropometrik parametreler açısından literatür ile uyumlu olarak fark saptanmazken, tedavi sonrasında VKI, VKI-SDS ve boy parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı.
2. SH ve kontrol grupları dislipidemi açısından değerlendirildiğinde lipid parametrelerinde anlamlı farklılık saptanmadı ve tedavi sonrasında da lipid parametrelerinde anlamlı değişiklik izlenmedi. Bu durum, vaka sayısının azlığı ile ilişkilendirildi.
3. SH grubunda hipotiroidi semptom skoru kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı ve tedavi sonrası hipotiroidi semptom skorunda tedavi öncesine göre anlamlı düşüş gözlemlendi. Bu bulgu, SH olguların gerçekte asemptomatik olmadıklarını ve semptomlarının daha ayrıntılı sorgulanması gerektiğini düşündürdü.

4. Konvansiyonel Doppler ekokardiyografide

- SH grubunda IVS kalınlığı ve LVKI kontrol grubuna göre yüksek saptanırken, diğer parametrelerde anlamlı fark saptanmadı. SH grubunda tedavi sonrasında IVS kalınlığında ve LVKI'de değişiklik saptanmadı. Bu durum tedavi süresinin görece kısa olması ile ilişkili olabileceği gibi bu değişikliklerin SH'nin bir sonucu olmadığını da düşündürebilir.
- SH grubunda tedavi sonrası LVEDd ve LVESd'de istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. Bu artış çocukluk döneminde gözlenen büyüme ve VKI değerlerindeki artış ile ilişkilendirildi.

5. Doku Doppler ekokardiyografide

- **Lateral mitral annulus:** SH grubunda E' düşük; E/E' oranı MPI, IVRT ve IVCT yüksek saptanırken, tedavi sonrasında (E')'nün arttığı, IVRT, IVCT ve MPI'nin azaldığı saptandı.

- **İnterventriküler septum:** SH grubunda MPI, IVRT ve IVCT kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek saptandı. Tedavi sonrasında IVRT, IVCT ve MPI'de azalma saptandı.
- **Bu bulgular;** DDE SH çocuklarda sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda subklinik bozukluk olduğunu ve tedavi ile geriye döndüğünü göstermiştir. Aynı zamanda, SH çocukların tedavi endikasyonu için bir kanıt olabileceğini düşündürmüştür

7 KAYNAKLAR

1. Surks MI, Ocampo E. Subclinical thyroid disease. *Am J Med* 1996;100(2):217-23.
2. Monzani F, Di B, 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):1110-5.
3. 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):1152-9.
4. Bona G, Prodam F, Monzani A. Subclinical hypothyroidism in children: natural history and when to treat. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013;5 Suppl 1:23-8.
5. Cerbone M, Agretti P, De MG, Improda N, Pignata C, Santamaria F, Tonacchera M, Salerno M. Non-autoimmune subclinical hypothyroidism due to a mutation in TSH receptor: report on two brothers. *Ital J Pediatr* 2013;39:5.
6. Radetti G, Maselli M, Buzi F, Corrias A, Mussa A, Cambiaso P, Salerno M, Cappa M, Baiocchi M, Gastaldi R, Minerba L, Loche S. The natural history of the normal/mild elevated TSH serum levels in children and adolescents with Hashimoto's thyroiditis and isolated hyperthyrotropinaemia: a 3-year follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;76(3):394-8.
7. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Subclinical hypothyroidism and cardiac function. *Thyroid* 2002;12(6):505-10.
8. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001;344(7):501-9.

9. Kanaya AM, Harris F, Volpato S, Perez-Stable EJ, Harris T, Bauer DC. Association between thyroid dysfunction and total cholesterol level in an older biracial population: the health, aging and body composition study. *Arch Intern Med* 2002;162(7):773-9.
10. Vierhapper H, Nardi A, Grosser P, Raber W, Gessl A. Low-density lipoprotein cholesterol in subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2000;10(11):981-4.
11. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000;132(4):270-8.
12. Ozturk S, Alcelik A, Ozyasar M, Dikbas O, Ayhan S, Ozlu F, Erdem A, Tosun M, Baltaci D, Yazici M. Evaluation of left ventricular systolic asynchrony in patients with subclinical hypothyroidism. *Cardiol J* 2012;19(4):374-80.
13. Isaaz K, Thompson A, Ethevenot G, Cloez JL, Brembilla B, Pernot C. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol* 1989;64(1):66-75.
14. 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):2064-7.
15. Gupta A, Sinha RS. Echocardiographic changes and alterations in lipid profile in cases of subclinical and overt hypothyroidism. *J Assoc Physicians India* 1996;44(8):546, 551-46, 553.
16. Mao S, Wang Y, Jiang G, Zhao Z. Effects of levothyroxine therapy on left and right ventricular function in neonates with congenital hypothyroidism: a tissue Doppler echocardiography study. *Eur J Pediatr* 2007;166(12):1261-5.

17. Mao SS, Zhao ZY, Jiang GP. [Left ventricular function in congenital hypothyroidism neonates before and after thyroxine substitution therapy]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2005;85(8):538-41.
18. Galderisi M, Vitale G, D'Errico A, Lupoli GA, Ciccarelli A, Cicala S, Pardo M, Lupoli G, De DO. Usefulness of pulsed tissue Doppler for the assessment of left ventricular myocardial function in overt hypothyroidism. *Ital Heart J* 2004;5(4):257-64.
19. Franzoni F, Galetta F, Fallahi P, Tocchini L, Merico G, Braccini L, Rossi M, Carpi A, Antonelli A, Santoro G. Effect of L-thyroxine treatment on left ventricular function in subclinical hypothyroidism. *Biomed Pharmacother* 2006;60(8):431-6.
20. Akcakoyun M, Kaya H, Kargin R, Pala S, Emiroglu Y, Esen O, Karapinar H, Kaya Z, Esen AM. Abnormal left ventricular longitudinal functional reserve assessed by exercise pulsed wave tissue Doppler imaging in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(8):2979-83.
21. Chen X, Zhang N, Cai Y, Shi J. Evaluation of left ventricular diastolic function using tissue Doppler echocardiography and conventional doppler echocardiography in patients with subclinical hypothyroidism aged <60 years: a meta-analysis. *J Cardiol* 2013;61(1):8-15.
22. Fatourech V. Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians. *Mayo Clin Proc* 2009;84(1):65-71.
23. de VL, Bulvik S, Phillip M. Chronic autoimmune thyroiditis in children and adolescents: at presentation and during long-term follow-up. *Arch Dis Child* 2009;94(1):33-7.
24. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008;29(1):76-131.

25. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000;160(4):526-34.
26. Asranna A, Taneja RS, Kulshreshta B. Dyslipidemia in subclinical hypothyroidism and the effect of thyroxine on lipid profile. *Indian J Endocrinol Metab* 2012;16(Suppl 2):S347-S349.
27. Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, de RN, 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):2460-6.
28. Villar HC, Saconato H, Valente O, Atallah AN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(3):CD003419.
29. Wu T, Flowers JW, Tudiver F, Wilson JL, Punyasavatsut N. Subclinical thyroid disorders and cognitive performance among adolescents in the United States. *BMC Pediatr* 2006;6:12.
30. Calaciura F, Motta RM, Miscio G, Fichera G, Leonardi D, Carta A, Trischitta V, Tassi V, Sava L, Vigneri R. Subclinical hypothyroidism in early childhood: a frequent outcome of transient neonatal hyperthyrotropinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(7):3209-14.
31. Cerbone M, Bravaccio C, Capalbo D, Polizzi M, Wasniewska M, Cioffi D, Improda N, Valenzise M, Bruzzese D, De LF, Salerno M. Linear growth and intellectual outcome in children with long-term idiopathic subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2011;164(4):591-7.
32. Wasniewska M, Salerno M, Cassio A, Corrias A, Aversa T, Zirilli G, Capalbo D, Bal M, Mussa A, De LF. Prospective evaluation of the natural course of idiopathic subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence. *Eur J Endocrinol* 2009;160(3):417-21.

33. Pearce EN. Hypothyroidism and dyslipidemia: modern concepts and approaches. *Curr Cardiol Rep* 2004;6(6):451-6.
34. Pearce EN. Update in lipid alterations in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(2):326-33.
35. O'Brien T, Dinneen SF, O'Brien PC, Palumbo PJ. Hyperlipidemia in patients with primary and secondary hypothyroidism. *Mayo Clin Proc* 1993;68(9):860-6.
36. Kuusi T, Taskinen MR, Nikkila EA. Lipoproteins, lipolytic enzymes, and hormonal status in hypothyroid women at different levels of substitution. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66(1):51-6.
37. Franklyn JA, Daykin J, Betteridge J, Hughes EA, Holder R, Jones SR, Sheppard MC. Thyroxine replacement therapy and circulating lipid concentrations. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;38(5):453-9.
38. Hueston WJ, Pearson WS. Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. *Ann Fam Med* 2004;2(4):351-5.
39. Tanis BC, Westendorp GJ, Smelt HM. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;44(6):643-9.
40. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(9):2993-3001.
41. Althaus BU, Staub JJ, Ryff-De LA, Oberhansli A, Stahelin HB. LDL/HDL-changes in subclinical hypothyroidism: possible risk factors for coronary heart disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988;28(2):157-63.
42. Ineck BA, Ng TM. Effects of subclinical hypothyroidism and its treatment on serum lipids. *Ann Pharmacother* 2003;37(5):725-30.

43. Arikan S, Bahceci M, Tuzcu A, Celik F, Gokalp D. Postprandial hyperlipidemia in overt and subclinical hypothyroidism. *Eur J Intern Med* 2012;23(6):e141-e145.
44. Tagami T, Tamanaha T, Shimazu S, Honda K, Nanba K, Nomura H, Yoriko SU, Usui T, Shimatsu A, Naruse M. Lipid profiles in the untreated patients with Hashimoto thyroiditis and the effects of thyroxine treatment on subclinical hypothyroidism with Hashimoto thyroiditis. *Endocr J* 2010;57(3):253-8.
45. Goswami B, Singh B. Role of surrogate markers in assessment of insulin resistance in females with thyroid disorders. *Diabetes Metab Syndr* 2012;6(3):163-6.
46. Dimitriadis G, Parry-Billings M, Bevan S, Leighton B, Krause U, Piva T, Tegos K, Challiss RA, Wegener G, Newsholme EA. The effects of insulin on transport and metabolism of glucose in skeletal muscle from hyperthyroid and hypothyroid rats. *Eur J Clin Invest* 1997;27(6):475-83.
47. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, Boutati E, Maratou E, Panagiotakos DB, Koukkou E, Tzanela M, Thalassinou N, Raptis SA. Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(12):4930-7.
48. Maratou E, Hadjidakis DJ, Kollias A, Tsegka K, Peppas M, Alevizaki M, Mitrou P, Lambadiari V, Boutati E, Nikzas D, Tountas N, Economopoulos T, Raptis SA, Dimitriadis G. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2009;160(5):785-90.
49. Rochon C, Tauveron I, Dejax C, Benoit P, Capitan P, Fabricio A, Berry C, Champredon C, Thieblot P, Grizard J. Response of glucose disposal to hyperinsulinaemia in human hypothyroidism and hyperthyroidism. *Clin Sci (Lond)* 2003;104(1):7-15.
50. Kapadia KB, Bhatt PA, Shah JS. Association between altered thyroid state and insulin resistance. *J Pharmacol Pharmacother* 2012;3(2):156-60.

51. Erdogan M, Canataroglu A, Ganidagli S, Kulaksizoglu M. Metabolic syndrome prevalence in subclinic and overt hypothyroid patients and the relation among metabolic syndrome parameters. *J Endocrinol Invest* 2011;34(7):488-92.
52. Samuels MH. Cognitive function in subclinical hypothyroidism. 2010; 95(8):3611-3.
53. Salerno M, Militerni R, Di MS, Bravaccio C, Gasparini N, Tenore A. Intellectual outcome at 12 years of age in congenital hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 1999;141(2):105-10.
54. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, Franklyn JA, Hershman JM, Burman KD, Denke MA, Gorman C, Cooper RS, Weissman NJ. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004;291(2):228-38.
55. Ergur AT, Taner Y, Ata E, Melek E, Bakar EE, Sancak T. Neurocognitive functions in children and adolescents with subclinical hypothyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012;4(1):21-4.
56. Gussekloo J, van EE, de Craen AJ, Meinders AE, Frolich M, Westendorp RG. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 2004;292(21):2591-9.
57. Roberts LM, Pattison H, Roalfe A, Franklyn J, Wilson S, Hobbs FD, Parle JV. Is subclinical thyroid dysfunction in the elderly associated with depression or cognitive dysfunction? *Ann Intern Med* 2006;145(8):573-81.
58. Parle J, Roberts L, Wilson S, Pattison H, Roalfe A, Haque MS, Heath C, Sheppard M, Franklyn J, Hobbs FD. A randomized controlled trial of the effect of thyroxine replacement on cognitive function in community-living elderly subjects with subclinical hypothyroidism: the Birmingham Elderly Thyroid study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(8):3623-32.

59. Almeida C, Vaisman M, Costa AJ, Reis FA, Reuters V, Teixeira P, Ferreira M, Teixeira LB, Araujo GR, Brasil MA. Are neuropsychological changes relevant in subclinical hypothyroidism? *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007;51(4):606-11.
60. Aghili R, Khamseh ME, Malek M, Hadian A, Baradaran HR, Najafi L, Emami Z. Changes of subtests of Wechsler Memory Scale and cognitive function in subjects with subclinical hypothyroidism following treatment with levothyroxine. *Arch Med Sci* 2012;8(6):1096-101.
61. Chueire VB, Romaldini JH, Ward LS. Subclinical hypothyroidism increases the risk for depression in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 2007;44(1):21-8.
62. Teixeira PF, Reuters VS, Almeida CP, Ferreira MM, Wagman MB, Reis FA, Costa AJ, Vaisman M. [Evaluation of clinical and psychiatric symptoms in sub clinical hypothyroidism]. *Rev Assoc Med Bras* 2006;52(4):222-8.
63. Jensovsky J, Ruzicka E, Spackova N, Hejdukova B. Changes of event related potential and cognitive processes in patients with subclinical hypothyroidism after thyroxine treatment. *Endocr Regul* 2002;36(3):115-22.
64. Reuters VS, Teixeira PF, Vigarito PS, Almeida CP, Buescu A, Ferreira MM, de Castro CL, Gold J, Vaisman M. Functional capacity and muscular abnormalities in subclinical hypothyroidism. *Am J Med Sci* 2009;338(4):259-63.
65. Duyff RF, Van den BJ, Laman DM, van Loon BJ, Linssen WH. Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68(6):750-5.
66. Monzani F, Caraccio N, Siciliano G, Manca L, Murri L, Ferrannini E. Clinical and biochemical features of muscle dysfunction in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(10):3315-8.

67. Brennan MD, Powell C, Kaufman KR, Sun PC, Bahn RS, Nair KS. The impact of overt and subclinical hyperthyroidism on skeletal muscle. *Thyroid* 2006;16(4):375-80.
68. Varma R, Jain AK, Ghose T. Heart in hypothyroidism--an echocardiographic study. *J Assoc Physicians India* 1996;44(6):390-2.
69. Erkan G, Erkan AF, Cemri M, Karaahmetoglu S, Cesur M, Cengel A. The evaluation of diastolic dysfunction with tissue Doppler echocardiography in women with subclinical hypothyroidism and the effect of L-thyroxine treatment on diastolic dysfunction: a pilot study. *J Thyroid Res* 2011;2011:654304.
70. Meena CL, Meena RD, Nawal R, Meena VK, Bharti A, Meena LP. Assessment of left ventricular diastolic dysfunction in sub-clinical hypothyroidism. *Acta Inform Med* 2012;20(4):218-20.
71. Oner FA, Yurdakul S, Oner E, Uzum AK, Erguney M. Evaluation of the effect of L-thyroxin therapy on cardiac functions by using novel tissue Doppler-derived indices in patients with subclinical hypothyroidism. *Acta Cardiol* 2011;66(1):47-55.
72. Fredlund BO, Olsson SB. Long QT interval and ventricular tachycardia of "torsade de pointe" type in hypothyroidism. *Acta Med Scand* 1983;213(3):231-5.
73. Martins RM, Fonseca RH, Duarte MM, Reuters VS, Ferreira MM, Almeida C, Buescu A, Teixeira PF, Vaisman M. Impact of subclinical hypothyroidism treatment in systolic and diastolic cardiac function. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2011;55(7):460-7.
74. Yazici M, Gorgulu S, Sertbas Y, Erbilen 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):135-43.

75. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley EJ, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F, . 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.
76. Diez JJ. Hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and assessment of the effectiveness of therapy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002;57(5):M315-M320.
77. Gopalakrishnan S, Chugh PK, Chhillar M, Ambardar VK, Sahoo M, Sankar R. Goitrous autoimmune thyroiditis in a pediatric population: a longitudinal study. *Pediatrics* 2008;122(3):e670-e674.
78. Zois C, Stavrou I, Svarna E, Seferiadis K, Tsatsoulis A. Natural course of autoimmune thyroiditis after elimination of iodine deficiency in northwestern Greece. *Thyroid* 2006;16(3):289-93.
79. Scott JE, Kyffin TW, Morris GA. Copper tetrapyrridino 'phthalocyanin' (Cuproinic blue) differs in shape from the palladium and platinum analogues, and this affects staining of polynucleotides. *Eur J Basic Appl Histochem* 1991;35(1):7-14.
80. Wasniewska M, Corrias A, Aversa T, Valenzise M, Mussa A, De ML, Lombardo F, De LF, Salerno M. Comparative evaluation of therapy with L-thyroxine versus no treatment in children with idiopathic and mild subclinical hypothyroidism. *Horm Res Paediatr* 2012;77(6):376-81.
81. Moore DC. Natural course of 'subclinical' hypothyroidism in childhood and adolescence. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150(3):293-7.
82. Jaruratanasirikul S, Leethanaporn K, Suchat K. The natural clinical course of children with an initial diagnosis of simple goiter: a 5-year longitudinal follow-up. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13(8):1109-13.

83. Lazar L, Frumkin RB, Battat E, Lebenthal Y, Phillip M, Meyerovitch J. Natural history of thyroid function tests over 5 years in a large pediatric cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(5):1678-82.
84. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(1):581-5.
85. O'Grady MJ, Cody D. Subclinical hypothyroidism in childhood. *Arch Dis Child* 2011;96(3):280-4.
86. Counts D, Varma SK. Hypothyroidism in children. *Pediatr Rev* 2009;30(7):251-8.
87. Bauer M, Silverman DH, Schlagenaus F, London ED, Geist CL, van HK, Rasgon N, Martinez D, Miller K, van HA, Berman SM, Phelps ME, Whybrow PC. Brain glucose metabolism in hypothyroidism: a positron emission tomography study before and after thyroid hormone replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(8):2922-9.
88. Constant EL, de Volder AG, Ivanoiu A, Bol A, Labar D, Seghers A, Cosnard G, Melin J, Daumerie C. Cerebral blood flow and glucose metabolism in hypothyroidism: a positron emission tomography study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(8):3864-70.
89. Scheinberg P, Stead EA, Brannon ES, Warren JV. Correlative observations on cerebral metabolism and cardiac output in myxedema. *J Clin Invest* 1950;29(9):1139-46.
90. Smith CD, Ain KB. Brain metabolism in hypothyroidism studied with ³¹P magnetic-resonance spectroscopy. *Lancet* 1995;345(8950):619-20.
91. Zhu DF, Wang ZX, Zhang DR, Pan ZL, He S, Hu XP, Chen XC, Zhou JN. fMRI revealed neural substrate for reversible working memory dysfunction in subclinical hypothyroidism. *Brain* 2006;129(Pt 11):2923-30.

92. Kong WM, Sheikh MH, Lumb PJ, Naoumova RP, Freedman DB, Crook M, Dore CJ, Finer N. A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism. *Am J Med* 2002;112(5):348-54.
93. Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroem KW, Moran CM, Fleming A, Guell-Peris FJ, Riemersma RA, Fenn LN, Fox KA, McDicken WN. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 1994;7(5):441-58.
94. McDicken WN, Sutherland GR, Moran CM, Gordon LN. Colour Doppler velocity imaging of the myocardium. *Ultrasound Med Biol* 1992;18(6-7):651-4.
95. Galiuto L, Ignone G, DeMaria AN. Contraction and relaxation velocities of the normal left ventricle using pulsed-wave tissue Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1998;81(5):609-14.
96. Miyatake K, Yamagishi M, Tanaka N, Uematsu M, Yamazaki N, Mine Y, Sano A, Hiramata M. New method for evaluating left ventricular wall motion by color-coded tissue Doppler imaging: in vitro and in vivo studies. *J Am Coll Cardiol* 1995;25(3):717-24.
97. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(4):865-75.
98. Palka P, Lange A, Fleming AD, Sutherland GR, Fenn LN, McDicken WN. Doppler tissue imaging: myocardial wall motion velocities in normal subjects. *J Am Soc Echocardiogr* 1995;8(5 Pt 1):659-68.
99. Arinc H, Gunduz H, Tamer A, Seyfeli E, Kanat M, Ozhan H, Akdemir R, Uyan C. Tissue Doppler echocardiography in evaluation of cardiac effects of subclinical hypothyroidism. *Int J Cardiovasc Imaging* 2006;22(2):177-86.

100. Niafar M, Toufan M, Ghafoori S, Aghamohammadzadeh N. Subclinical hypothyroidism effects on cardiac function. *Pak J Biol Sci* 2009;12(15):1056-62.
101. Mariotti S, Zoncu S, Pigliaru F, Putzu C, Cambuli VM, Vargiu S, Deidda M, Mercurio G. Cardiac effects of L-thyroxine administration in borderline hypothyroidism. *Int J Cardiol* 2008;126(2):190-5.
102. Çetin BŞ. Soldan sağa şantlı doğumsal kalp hastalıklı çocuklarda doku Doppler ekokardiyografi bulgularının Kardiyotrofin-1 ve Beyin Natriüretik Peptid ile ilişkisi. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi İzmir. 2011.
103. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22(17):1527-60.
104. Tei C. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy. 1995.
105. Cahill JM, Horan M, Quigley P, Maurer B, McDonald K. Doppler-echocardiographic indices of diastolic function in heart failure admissions with preserved left ventricular systolic function. *Eur J Heart Fail* 2002;4(4):473-8.
106. Tei C. New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. 1995.
107. Tham EB, Silverman NH. Measurement of the Tei index: a comparison of M-mode and pulse Doppler methods. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17(12):1259-65.
108. Eidem BW, O'Leary PW, Tei C, Seward JB. Usefulness of the myocardial performance index for assessing right ventricular function in congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2000;86(6):654-8.

109. Tei C, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10(2):169-78.
110. Dolunay G. Obez çocuklarda ventrikül fonksiyonlarının doku Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilmesi. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD. Pediatrik Kardiyoloji Yandal Uzmanlık Tezi, İzmir. 2008.
111. Palka P, Lange A, Fleming AD, Fenn LN, Bouki KP, Shaw TR, Fox KA, McDicken WN, Sutherland GR. Age-related transmural peak mean velocities and peak velocity gradients by Doppler myocardial imaging in normal subjects. *Eur Heart J* 1996;17(6):940-50.
112. Fukuda K, Oki T, Tabata T, Iuchi A, Ito S. Regional left ventricular wall motion abnormalities in myocardial infarction and mitral annular descent velocities studied with pulsed tissue Doppler imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11(9):841-8.
113. Bogunovic N, Hering D, van BF, Welge D, Lamp B, Horstkotte D, Faber L. New aspects on the assessment of left ventricular dyssynchrony by tissue Doppler echocardiography: comparison of myocardial velocity vs. displacement curves. *Int J Cardiovasc Imaging* 2009;25(7):699-704.
114. Rajagopalan N, Garcia MJ, Rodriguez L, Murray RD, Apperson-Hansen C, Stugaard M, Thomas JD, Klein AL. Comparison of new Doppler echocardiographic methods to differentiate constrictive pericardial heart disease and restrictive cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2001;87(1):86-94.
115. Cui W, Roberson DA. Left ventricular Tei index in children: comparison of tissue Doppler imaging, pulsed wave Doppler, and M-mode echocardiography normal values. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19(12):1438-45.

116. Özen FD, Hemodiyaliz ve böbrek nakli yapılan hastalarda doku Doppler ekokardiyografi ve 24 saatlik ayakta kan basıncı monitorizasyonu ölçümlerinin değerlendirilmesi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı.Uzmanlık Tezi. Samsun. 2009.
117. Akcay A, Acar G, Sokmen A, Sokmen G, Dogan E, Sayarlioglu H, Citirik C, Ucar MA, Tuncer C. Effects of rosiglitazone on cardiac function in CAPD patients: a tissue Doppler study. Ren Fail 2009;31(6):464-9.
118. Isaaz K. What are we actually measuring by Doppler tissue imaging? J Am Coll Cardiol 2000;36(3):897-9.
119. Tanner JM. Growth and maturation during adolescence. Nutr Rev 1981;39(2):43-55.
120. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, Wei R, Curtin LR, Roche AF, Johnson CL. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. Vital Health Stat 11 2002(246):1-190.
121. Rosner B, Prineas RJ, Loggie JM, Daniels SR. Blood pressure nomograms for children and adolescents, by height, sex, and age, in the United States. J Pediatr 1993;123(6):871-86.
122. American Academy of Pediatrics. National Cholesterol Education Program: Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents Pediatrics 1992;89(3 Pt 2):525-84.
123. de SG, Daniels SR, Devereux RB, Meyer RA, Roman MJ, De DO, Alderman MH. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. J Am Coll Cardiol 1992;20(5):1251-60.
124. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. Circulation 1977;55(4):613-8.

125. Cuspidi C, Negri F, Giudici V, Capra A, Muiesan ML, Agabiti-Rosei E, de SG, De LN, Tocci G, Morganti A. Echocardiography in clinical practice: the burden of arterial hypertension. A multicenter Italian survey. *J Hum Hypertens* 2010;24(6):395-402.
126. Meier C, Staub JJ, Roth CB, Guglielmetti M, Kunz M, Miserez AR, Drewe J, Huber P, Herzog R, Muller B. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(10):4860-6.
127. Rizos CV, Elisaf MS, Liberopoulos EN. Effects of thyroid dysfunction on lipid profile. *Open Cardiovasc Med J* 2011;5:76-84.
128. 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):2126-32.
129. Efstathiadou Z, Bitsis S, Milionis HJ, Kukuvtis A, Bairaktari ET, Elisaf MS, Tsatsoulis A. Lipid profile in subclinical hypothyroidism: is L-thyroxine substitution beneficial? *Eur J Endocrinol* 2001;145(6):705-10.
130. 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.
131. Nystrom E, Caidahl K, Fager G, Wikkelso C, Lundberg PA, Lindstedt G. A double-blind cross-over 12-month study of L-thyroxine treatment of women with 'subclinical' hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988;29(1):63-75.
132. Iqbal A. Thyroid stimulating hormone and left ventricular function. 2007.
133. Vitale G, Galderisi M, Lupoli GA, Celentano A, Pietropaolo I, Parenti N, De DO, 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):4350-5.

134. ghini-Lombardi F, Di B, V, Talini E, Di CA, Monzani F, Antonangeli L, Palagi C, Caraccio N, Grazia Delle DM, Nardi C, Dardano A, Balbarini A, Mariani M, Pinchera A. Early textural and functional alterations of left ventricular myocardium in mild hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2006;155(1):3-9.
135. Van d, V, De SJ, Bax JJ, Roelandt JR. Technological advances in tissue Doppler imaging echocardiography. *Heart* 2008;94(8):1065-74.
136. Kosar F, Sahin I, Turan N, Topal E, Aksoy Y, Taskapan C. Evaluation of right and left ventricular function using pulsed-wave tissue Doppler echocardiography in patients with subclinical hypothyroidism. *J Endocrinol Invest* 2005;28(8):704-10.
137. Turhan S, Tulunay C, Ozduman CM, Gursoy A, Kilickap M, Dincer I, Candemir B, Gullu S, Erol C. Effects of thyroxine therapy on right ventricular systolic and diastolic function in patients with subclinical hypothyroidism: a study by pulsed wave tissue Doppler imaging. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(9):3490-3.

Ek 1.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu – HASTA GRUBU İÇİN (BGOF)

Araştırmanın Adı: Subklinik hipotiroidili çocuklarda L-tiroksin tedavisi öncesi ve sonrası doku doppler ekokardiyografi ile kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi

Sorumlu Araştırmacılar: Uzm.Dr.Gönül Çatlı, Doç.Dr.Ayhan Abacı, Doç.Dr.Mustafa Kır

Araştırmanın Yürütüleceği Klinik: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı/Çocuk Endokrinoloji/Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

Tiroid bezi boynun ön kısmında yer alan kelebek şeklinde bir organdır. Tiroid bezinizin normal sınırlarda tiroid hormonu üretebilmesine rağmen TSH düzeyinizin yüksek olması nedeniyle tiroid bezinde bir hastalık araştırılması için bölümümüze başvurduunuz. Ünitimizde çocuğunuzda (sizde) hafif ya da henüz klinik bulgu vermeyen bir tiroid hastalığı olduğu tespit edilerek ilaç tedavisi başlanacak. Mevcut durumun çocuğunuzda (sizde) kalp fonksiyonlarında bozulmaya yol açıp açmadığını ve bu tedaviden fayda görüp görmediğinizi araştırmak istiyoruz. Bu nedenle **“Subklinik hipotiroidili çocuklarda L-tiroksin tedavisi öncesi ve sonrası doku doppler ekokardiyografi ile kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi”** isimli bir çalışma yapmaktayız.

Sizin de bu çalışmaya katılmanızı öneriyoruz. Bu çalışmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Bu çalışmaya dahil olabilmeniz için size çalışmanın amacı ve yöntemi hakkında bilgi vermemiz ve katılmak isterseniz imzalı onayınızı almamız gerekmektedir.

Eğer çalışmaya katılmayı kabul ederseniz çocuğunuzun (sizin) geçirdiği hastalıklar hakkında sorular yöneltilecek ve çocuğunuz Uzm. Dr. Gönül Çatlı tarafından muayene edilecektir. Ardından çocuğunuzun (sizin) kalp fonksiyonlarını değerlendirmek için DEÜ

Pediyatrik Kardiyoloji B6l6m6nde doku doppler ekokardiyografi incelemesi yapılacaktır. Doku doppler ekokardiyografi incelemesinde ultrasondan (ses 6tesi dalgalar) yararlanılır. Ultrason dalgaları, insan kulağının duyma sınırının 6tesinde bir sestir (18.000 - 20.000 titreşim/sn). Bu ses dalgaları, t6p Şeklinde elle tutulan ve hastanın g6ğs6nde gezdiren sesi oluşturan duyarlı bir alet yardımıyla kalbe g6nderilir. Ses dalgaları kalp duvarlarından, kaslarından, kapakçıklardan alete geri d6ner. B6ylece kalpten geri d6nen ses dalgaları bilgisayar ile resme 6evrilir ve bu g6r6nt6ler monit6rden izlenebilir. Ekokardiyografi, kalp hakkında 6nemli bilgiler veren, hızlı ve zararı olmayan bir testtir. Boya, radyoaktif madde, iğne kullanılmaz. Ağrısızdır ve hasta i7in zararlı değildir. Ayrıca ila7 başlandıktan sonraki 1, ve 6. aylarda sizden serum sT4 ve TSH bakılmak 6zere 4 mL kan (bir tatlı kaşığı) alınacak, sonucuna g6re de ilacınızın dozu ayarlanacaktır. Bu testler 7ocuk endokrinoloji polikliniğinde tiroid hormon bozukluğu saptanan her hastaya yapılmaktadır. Yani 7alışmada kan 6rnekleme i7in rutin pratiğin dışına 7ıkılmayacak, ilave kan alınmayacaktır. Ayrıca tedavinin 6. ayında doku doppler ekokardiyografi testi tekrarlanacaktır. B6ylece 7alışma i7in ayrıca kliniğimize başvurmak durumunda kalmayacak, rutin başvurunuz sırasında değerlendirilmiş olacaksınız. İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, bakanlık, etik kurul ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin bilgilere direkt ulaşma şansı olabilmekle beraber bu Şekilde elde edilen bilgilerin eğitim ve bilimsel ama7larla kullanımı sırasında kişisel bilgileriniz ihtimamla gizlenecektir. Bu belgeyi imzalamak ile bu bilgilere ulaşılabilirliği de kabul etmiş bulunuyorsunuz.

Bu 7alışmaya katılmanız i7in sizden (7ocuğunuzdan) herhangi bir 6cret istenmeyecektir. 7alışmaya katıldığınız i7in size (7ocuğunuza) ek bir 6deme de yapılmayacaktır.

Gönüllü bu çalışmaya katılmayı reddetme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahiptir. Bu çalışmaya katılmanız veya başladıktan sonra herhangi bir safhasında ayrılmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz (**kimlik bilgileriniz**) kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır. Araştırma konusuyla ilgili yeni bilgiler elde edildiğinde bu bilgiler derhal sizinle paylaşılacaktır.

Herhangi bir sorun varlığında 24 saat boyunca Uzm.Dr.Gönül Çatlı'ya 02324126081 ve 05052596252 numaralı telefonlardan ulaşabilirsiniz.

Gönüllünün Beyanı

Doktorum Uzm. Dr. Gönül Çatlı tarafından Dokuz Eylül Üniversitesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı'nda tıbbi bir çalışma yapılacağı belirtilerek bu çalışma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı.

Eğer bu çalışmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu çalışma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Çalışma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Bu çalışmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Çalışmaya katılmasam da gerekli tetkik ve tedavimin bölümünüzde süreceğini biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu çalışma projesinde hiçbir baskı ve zorlama

olmaksızın, tamamen“gönüllü” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İstediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak çalışmadan ayrılabilceğimi biliyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir

Gönüllü

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adı, soyadı:

Adres:

Adres:

Tel.

Tel.

İmza

İmza:

Gönüllünün velisi

Gönüllü ve velisi ile görüşen hekim

Adı, soyadı:

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Adres:

Tel.

Tel.

İmza

İmza:

Ek 2.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu – SAĞLIKLI GRUP İÇİN (BGOF)

Araştırmanın Adı: Subklinik hipotiroidili çocuklarda L-tiroksin tedavisi öncesi ve sonrası doku doppler ekokardiyografi ile kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi

Sorumlu Araştırmacılar: Uzm.Dr.Gönül Çatlı, Doç.Dr.Ayhan Abacı, Doç.Dr.Mustafa Kır

Araştırmanın Yürütüleceği Klinik: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı/Çocuk Endokrinoloji/Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

Bölümümüzde, “**Subklinik hipotiroidili çocuklarda L-tiroksin tedavisi öncesi ve sonrası doku doppler ekokardiyografi ile kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi**” isimli bir çalışma yapmaktayız.

Sizin de bu çalışmaya katılmanızı öneriyoruz. Bu çalışmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Bu çalışmaya dahil olabilmemiz için size çalışmanın amacı ve yöntemi hakkında bilgi vermemiz ve katılmak isterseniz imzalı onayınızı almamız gerekmektedir.

Eğer çalışmaya katılmayı kabul ederseniz çocuğunuzun (sizin) geçirdiği hastalıklar hakkında sorular yöneltilecek ve çocuğunuz Uzm. Dr. Gönül Çatlı tarafından muayene edilecektir. Ardından çocuğunuzun (sizin) kalp fonksiyonlarını değerlendirmek için DEÜ Pediatrik Kardiyoloji Bölümünde doku doppler ekokardiyografi incelemesi yapılacaktır. Doku doppler ekokardiyografi incelemesinde ultrasondan (ses ötesi dalgalar) yararlanır. Ultrason dalgaları, insan kulağının duyma sınırının ötesinde bir sestir (18.000 - 20.000 titreşim/sn). Bu ses dalgaları, tüp şeklinde elle tutulan ve hastanın göğsünde gezdirilen sesi oluşturan duyarlı bir alet yardımıyla kalbe gönderilir. Ses dalgaları kalp duvarlarından, kaslarından, kapakçıklardan alete geri döner. Böylece kalpten geri dönen ses dalgaları bilgisayar ile resme

çevrilir ve bu görüntüler monitörden izlenebilir. Ekokardiyografi, kalp hakkında önemli bilgiler veren, hızlı ve zararı olmayan bir testtir. Boya, radyoaktif madde, iğne kullanılmaz. Ağrısızdır ve hasta için zararlı değildir. Ayrıca ilaç başladıktan sonraki 1, ve 6. aylarda sizden serum sT4 ve TSH bakılmak üzere 4 mL kan (bir tatlı kaşığı) alınacak, sonucuna göre de ilacınızın dozu ayarlanacaktır. Bu testler çocuk endokrinoloji polikliniğinde tiroid hormon bozukluğu saptanan her hastaya yapılmaktadır. Yani çalışmada kan örnekleme için rutin pratiğin dışına çıkılmayacak, ilave kan alınmayacaktır. Ayrıca tedavinin 6. ayında doku doppler ekokardiyografi testi tekrarlanacaktır. Böylece çalışma için ayrıca kliniğimize başvurmak durumunda kalmayacak, rutin başvurunuz sırasında değerlendirilmiş olacaksınız. İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, bakanlık, etik kurul ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin bilgilere direkt ulaşma şansı olabilmekle beraber bu şekilde elde edilen bilgilerin eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgileriniz ihtimamla gizlenecektir. Bu belgeyi imzalamak ile bu bilgilere ulaşılabilirliği de kabul etmiş bulunuyorsunuz.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden (çocuğunuzdan) herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size (çocuğunuza) ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Gönüllü bu çalışmaya katılmayı reddetme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahiptir. Bu çalışmaya katılmanız veya başladıktan sonra herhangi bir safhasında ayrılmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz (**kimlik bilgileriniz**) kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır. Araştırma konusuyla ilgili yeni bilgiler elde edildiğinde bu bilgiler derhal sizinle paylaşılacaktır.

Herhangi bir sorun varlığında 24 saat boyunca Uzm.Dr.Gönül Çatlı'ya 02324126081 ve 05052596252 numaralı telefonlardan ulaşabilirsiniz.

Gönüllünün Beyanı

Doktorum Uzm. Dr. Gönül Çatlı tarafından Dokuz Eylül Üniversitesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı'nda tıbbi bir çalışma yapılacağı belirtilerek bu çalışma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı.

Eğer bu çalışmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu çalışma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Çalışma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Bu çalışmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Çalışmaya katılmasam da gerekli tetkik ve tedavimin bölümünüzde süreceğini biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu çalışma projesinde hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, tamamen“gönüllü” olarak yer alma kararımı aldım. Bu konuda yapılan daveti gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İstedğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak çalışmadan ayrılabileceğimi biliyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllü

Adı, soyadı:

Adres:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

Tel.

İmza

İmza:

Gönüllünün velisi

Gönüllü ve velisi ile görüşen hekim

Adı, soyadı:

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Adres:

Tel.

Tel.

İmza

İmza:

Ek 3.

Olgu Rapor Formu (ORF)

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bölümü

**Subklinik Hipotiroidili Çocuklarda Doku Doppler Ekokardiyografi ile Kardiyak
Fonksiyonların Değerlendirilmesi Olgu Veri Kayıt Formu**

Adı- Soyadı :

Tarih:

Protokol :

Telefon:

Doğum Tarihi :

Şikayeti:

Cinsiyeti:

Bilinen Hastalığı : Var Yok

Kullandığı İlaç: Var Yok

Hipotiroidi Semptomları (Tedavi Öncesi)

Halsizlik : Var Yok

Deri Kuruluğu: Var Yok

Soğuk int. : Var Yok

Unutkanlık: Var Yok

Kabızlık : Var Yok

Zihinsel Yavaşlama: Var Yok

Okul Başarısı : İyi Orta Kötü

Adet düzensizliği: Var Yok

Hipotiroidi Semptomları (Tedavi Sonrası)

Halsizlik : Var Yok

Deri Kuruluğu : Var Yok

Soğuk int. : Var Yok

Unutkanlık : Var Yok

Kabızlık: Var Yok

Zihinsel Yavaşlama: Var Yok

Okul Başarısı: İyi Orta Kötü

Adet düzensizliği: Var Yok

Ailede tiroid hastalığı: Var Yok

Akraba evliliği:

Fizik Muayene

VA : (p) (SDS)

Boy : (p) (SDS)

W/H : (p) (SDS)

BMI : (p) (SDS)

TA : (p) (SDS)

Nabız : (p) (SDS)

GV : (p) (SDS)

Guatr : Var Yok

Puberte:

Laboratuvar

TSH:

sT4:

sT3:

Anti-TPO:

Anti-TG:

Görüntüleme

Tiroid USG:

Tiroid sintigrafisi (varsa):

TRH Testi (yapılmışsa):

M-MOD EKOKARDİYOĞRAFI

IVSd : LVsist:
LVDD : Ejeksiyon fraksiyonu (EF):
IVSs : Fraksiyonel kısalma (FS):
LVPWd: LV mass:
PA ET : Aort ET:

Mitral Kapak

Triküspit Kapak

Pik erken diyastol. hız (E): Pik erken diyastol. hız (E) :
Pik geç diyastol. Hız (A): Pik geç diyastol. akım hız (A):
E/A: E/A:
DT: DT:
a süresi : a süresi :

DOKU DOPPLER EKOKARDİYOĞRAFI

Sol lateral

İnterventriküler Septum

Sağ lateral

S Dalgası: S Dalgası: S Dalgası:
E' : E' : E' :
A' : A' : A' :
İRT : İCT: İRT: İCT:
a : a :

Ek 4.

HİPOTİROİDİ SEMPTOM ANKETİ

- Diğer insanlardan daha çok üşüyor musunuz? Evet Hayır
- Cildinizde kuruluk var mı? Evet Hayır
- Saçınızda kuruluk var mı? Evet Hayır
- Ellerinizde şişlik var mı? Evet Hayır
- Kaslarınızda güçsüzlük var mı? Evet Hayır
- Tırnaklarınız kolay kırılıyor mu? Evet Hayır
- Ellerinizde veya ayaklarınızda iğnelenme- karıncalanma olur mu? Evet Hayır
- Kolay yoruluyor musunuz? Evet Hayır
- Diğer insanlardan daha kalın giyinme ihtiyacı hissediyor musunuz? Evet Hayır
- Kas krampları oluyor mu? Evet Hayır
- Nefes darlığı hissediyor musunuz? Evet Hayır
- Ayaklarınızda şişlik olur mu? Evet Hayır
- Sesinizde kalınlaşma var mı? Evet Hayır
- Cildiniz eskisine göre daha soğuk mu? Evet Hayır
- El veya ayaklarınızda uyuşukluk olur mu? Evet Hayır
- Kabızlık şikayetiniz var mı? Evet Hayır
- Eskiye göre daha halsiz hissediyor musunuz? Evet Hayır

Ek 5.



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Giden Evrak Servisi
Giden Evrak No: 44310
Giden Evrak Tarihi: 07.05.2013
Güvenlik Kodu: 937967
İşlem Takip No: 913057

Sayı :26247029-514-04-01
Konu :Klinik Araştırma [2013-AKD-25]

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI A. D.
ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİSİ B. D.
İZMİR

İlgi: Bakanlık evrak kayıt 19.04.2013 tarih, 071899 sayılı ve 913057 e-takip no' lu yazınız.

Doç. Dr. Ayhan Abacı sorumluluğunda yapılması planlanan ve aşağıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ilgili mevzuat gereğince incelenmiş olup;

Bakanlık evrak giriş 19.04.2013 tarih ve 071899 sayılı yazı ekinde belirtilen merkezlerde araştırmanın başlaması uygun bulunmuştur.

Araştırmanın Adı :	Subklinik hipotroidili çocuklarda L-tiroksin tedavisi öncesi ve sonrası doku doppler ekokardiyografi ile kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi
Koordinatör Merkez:	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.
Koordinatör /Sorumlu Araştırmacı:	Doç. Dr. Ayhan Abacı

Araştırmanın güncel Helsinki Bildirgesi'ne, İyi Klinik Uygulamalar İlkelerine ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi,

Araştırmada yer alan koordinatörün ve diğer araştırmacıların ilgili mevzuat hükümleri gereğince araştırma süresince tam zamanlı olarak araştırma merkezinde bulunması,

Araştırmada kullanılacak tüm ürünlerin ve tetkiklerin destekleyici, destekleyici yoksa araştırmacı tarafından karşılanması,

Gönüllülerden alınacak numuneler ülke dışına çıkarılacaksa, biyolojik materyal transfer formunda belirtilenlerin yerine getirilmesi,

Araştırma ürünü ithal edilecek ise Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna müracaat edilmesi,

Araştırma sonunda artan araştırma ürününün imha işlemlerinin ilgili mevzuata göre yapılması,

Araştırmanın başlamaması, iptali veya sonlandırılması halinde tarafımıza bilgi verilmesi,

Araştırma süresince ortaya çıkan advers olayların/reaksiyonların tarafımıza bildirilmesi gerekmektedir.

★ Söğütözü Mahallesi,2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00- Fax : (0 312) 218 33 54

www.iegm.gov.tr



Sağlık Bakanlığı
T.C. Sağlık Bakanlığı
Tıbbi Cihaz Kurumu

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Giden Evrak Servisi
Giden Evrak No: 64187
Giden Evrak Tarihi: 11.06.2013
Güvenlik Kodu: 668468
İşlem Takip No: 959857

Sayı :26247029-514-04-01
Konu :Klinik Çalışma [2013-AKD-25]

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI A. D.
ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİSİ B. D.
İZMİR

İlgi: Bakanlık evrak kayıt 10.06.2013 tarih, 108099 sayılı ve 959857 e-takip no' lu yazımız

Doç. Dr. Ayhan Abacı sorumluluğunda yapılması planlanan ve “Subklinik hipotroidili çocuklarda L-troksin tedavisi öncesi ve sonrası doku doppler ekokardiyografi ile kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi” konulu araştırma ile ilgili olarak;

İlgi yazı ile tarafımıza gönderilen Etik Kurul kararı kayıtlarımıza alınmış olup, 07.05.2013 tarih ve 44310 sayılı yazı ile bildirilen koşulun yerine getirildiği görülmüştür.

İlgi yazı ekinde yer alan ve Doç. Dr. Ayhan Abacı sorumluluğunda yapılması planlanan “Obez çocuklarda metformin tedavisinin soluble leptin reseptörü ve leptin düzeyine etkisi: Randomize, kontrollü bir çalışma (Bakanlık arşiv kodu 2013-AKD-26)” konulu araştırma ile ilgili olarak;

13.04.2013 tarih ve 28617 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmeliğin 10 (1). maddesinde Faz IV çalışma “Türkiye’de ruhsat almış ürünlerin onaylanmış endikasyonları, pozoloji ve uygulama şekilleri, izinli ürünlerin ise önerilen kullanımlarına yönelik emniyetinin ve etkililiğinin daha fazla incelenmesi veya yerleşik diğer tedavi, ürün ve yöntemlerle karşılaştırılması için fazla sayıda gönüllü hasta üzerinde gerçekleştirilen klinik araştırma dönemi” olarak tanımlanmaktadır. Söz konusu çalışma protokolünde kullanılacağı belirtilen “Glifor” adlı ilacın ruhsatlı kullanım endikasyonu içinde, obez çocukların tedavisi yer almadığından, araştırmanız Faz III klinik araştırma olarak değerlendirilmiştir.

Ayrıca bundan sonraki başvuruların, her çalışma için ayrı ayrı yapılması hususuna dikkat edilmesi gerekmektedir.

Yazımızın bir örneğinin, çalışma koordinatörüne, ilgili diğer merkezlere ve ilgili Etik Kurula iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Dr. Hilal İLBARS
Kurum Başkanı a.
Daire Başkanı

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır.
Doküman <https://e-islemler.iegm.gov.tr/eimza/eimzakontrol.aspx> adresinden kontrol edilebilir.
Güvenli elektronik imzalı aslı ile aynıdır.

★ Söğütözü Mahallesi,2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00– Faks : (0 312) 218 32 96
www.iegm.gov.tr



19.04.2013 00:00:00 Tarih Ve 44310 Sayılı Yazının Devamıdır/Ekidir

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Ayrıca, "Hipotroidizm Semptom Anketi"ne ait Etik Kurul kararının tarafımıza gönderilmesi gerekmektedir.

Yazımızın bir örneğini sorumlu araştırmacıya ve ilgili Etik Kurula iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Ecz. Güven ARTIRAN
Kurum Başkanı a.
Başkan Yardımcısı

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır.
Doküman <https://e-islemler.iegm.gov.tr/eimza/eimzakontrol.aspx> adresinden kontrol edilebilir.

Güvenli elektronik imzalı aslı ile aynıdır.

★ Söğütözü Mahallesi, 2176. Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00– Fax : (0 312) 218 33 54

www.iegm.gov.tr

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2013/10-11	Tarih: 16.05.2013							
	Doç.Dr.Ayhan ABACI'nın sorumlusu olduğu "Subklinik Hipertiroidili Çocuklarda L-Tiroksin Tedavisi Öncesi ve Sonrası Doku Doppler Ekokardiyografi ile Kardiyak Fonksiyonların Değerlendirilmesi" isimli klinik araştırmaya ait sorumlu araştırmacı tarafından gönderilen dilekçeye ilişkin olarak; -TC Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun 07.05.2013 tarih ve 44310 sayılı yazısı, -Hipotiroidizm Semptom Anketi incelenerek bilgi edinilmiştir.								
	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU								
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu								
BASKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Ayşegül YILDIZ								
Unvanı/Adı/Soyadı	Kurumu	Uzmanlık Alanı	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Prof.Dr.Ayşegül YIL DIZ	Psikiyatri	DEU Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Katılıcı</i>
Öğr.Gör.İskender INCE	Biyofarmasötik ve Farmakokinetik	Ege Üniversitesi İlaç ve Farmakokinetik Arş-Uyg.Merk.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Züce</i>
Prof.Dr.Nuray DUMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Yeni Doğan)	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>llllll</i>
Prof.Dr.Hülya ELLİDOKUZ	Halk Sağlığı	DEU Onkoloji Enstitüsü Prevanif Onkoloji A.D.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>llllll</i>
Prof.Dr.Yeşim ÖZTÜRK	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Gastroenteroloji)	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Katılıcı</i>
Prof.Dr.Erol TAVMERGEN	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Katılıcı</i>
Prof.Dr.Şule KALKAN	Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>llllll</i>
Prof.Dr.A.Necati GÖKMEN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>ANLI</i>
Doç.Dr.Taner DAĞCI	Fizyoloji	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Doğru</i>
Doç.Dr.Pembe KEŞKİNOĞLU	Biyoistatistik	DEU Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim A.D	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Katılıcı</i>
Doç.Dr.Erdem YAKA	Nöroloji	DEU Tıp Fakültesi Nöroloji A.D	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>llllll</i>
Yard.Doç.Dr.Serdar NART	Hukuk	DEU Hukuk Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>llllll</i>
İlhan ÇELİKDEMİR	75.Yıl Özel İlköğretim Okulu Md. Yard.	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>llllll</i>

* :Toplantıda Bulunma

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2013/03-08	Tarih: 14.02.2013				
	Doç.Dr.Ayhan ABACI'nın sorumlusu olduğu "Subklinik Hipertiroidili Çocuklarda L-Tiroksin Tedavisi Öncesi ve Sonrası Doku Doppler Ekokardiyografi ile Kardiyak Fonksiyonların Değerlendirilmesi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmannın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, bilimsel ve etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir					
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU						
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Ayşegül YILDIZ					
Unvanı/Adı/Soyadı	Kurumu	Uzmanlık Alanı	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Prof.Dr.Ayşegül YILDIZ	Psikiyatri	DEU Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>Yildiz</i>
Dr.Ecz.İskender İNCE	Biyofarmasötik ve Farmakokinetik	Ege Üniversitesi İlaç ve Farmakokinetik Arş-Uyg.Merk.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>İnce</i>
Prof.Dr.Nuray DUMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Yeni Doğan)	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>Duman</i>
Prof.Dr.Hülya ELLİDOKUZ	Halk Sağlığı	DEU Onkoloji Enstitüsü Prevanatif Onkoloji A.D.	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>Ellidokuz</i>
Prof.Dr.Yeşim ÖZTÜRK	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Gastroenteroloji)	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>Öztürk</i>
Prof.Dr.Erol TAVMERGEN	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>Tavmergen</i>
Prof.Dr.Şule KALKAN	Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>Kalkan</i>
Prof.Dr.A.Necati GÖKMEN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>Gökmen</i>
Doç.Dr.Taner DAĞCI	Fizyoloji	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>Dağcı</i>
Doç.Dr.Pembe KESKİNOĞLU	Biyoistatistik	DEU Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim A.D	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>Keskinoğlu</i>
Doç.Dr.Erdem YAKA	Nöroloji	DEU Tıp Fakültesi Nöroloji A.D	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>Yaka</i>
Yard.Doç.Dr.Serdar NART	Hukuk	DEÜ Hukuk Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>Nart</i>
İhsan ÇELİKDEMİR	75.Yıl Özel İlköğretim Okulu Md. Yard.	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>Çelikdemir</i>

* :Toplantıda Bulunma