

Kompanse Hipotiroidizmi Olan Bebeklerde Levotiroksin Tedavisinin Kardiyak Fonksiyonlar Üzerine Etkileri

Effects of Levothyroxine Treatment on Cardiac Functions in Infants with Compensated Hypothyroidism

Ebru Barsal Çetiner* (0000-0002-1888-919X), Özlem Turan** (0000-0001-8285-0567), İsmail Çetiner*** (0000-0001-5001-9066), Sema Akçurin* (0000-0001-9437-721X), Gayaz Akçurin**** (0000-0003-2332-2953)

*Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

**Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Kardiyoloji Kliniği, Antalya, Türkiye

***Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Kliniği, Antalya, Türkiye

****Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye



Öz

Giriş: Tiroid hastalıklarının kardiyovasküler sistem üzerinde etkileri vardır ve kompanse hipotiroidizm (KH) sistolik ve diyastolik disfonksiyonlara neden olabilir. Bu çalışma ile KH'li bebeklerde levotiroksin (LT-4) tedavisinin kardiyak fonksiyonlar üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya TSH yüksekliği ile başvuran 41 olgu dahil edildi. Olgular üç gruba ayrıldı. Birinci gruba KH tanısı konan ve tedavi almayan olgular, ikinci gruba ise tedavi gören olgular alındı. Üçüncü gruba aşikar hipotiroidi tanısı konan olgular alındı. Kontrol grubu olarak dördüncü bir grup oluşturuldu. Bu gruplar arasında M-mod ekokardiyografi ve Pulse Wave Doku Doppler ekokardiyografi kullanılarak sistolik fonksiyonlar ve diyastolik fonksiyonlar karşılaştırıldı. Ayrıca IVCT, IVRT, DT, ET ve MPI değerlerini içeren kardiyak intervaller karşılaştırıldı.

Bulgular: Birinci, ikinci ve üçüncü gruplarda başlangıçta kardiyak parametrelerde bozukluk saptandı. İkinci grupta LT-4 tedavisi sonrası üçüncü ayın sonunda diyastolik fonksiyonlarda düzelleme gözlemlendi. Üçüncü ayın sonunda birinci grupta olumlu bir değişiklik olmadı. Tiroid hormon eksikliğinin diğer iki gruba göre daha şiddetli olduğu üçüncü grupta, üç aylık L-T4 tedavisi ile başlangıçtaki sistolik ve diyastolik disfonksiyonda belirgin düzelleme izlendi.

Sonuç: Sonuç olarak, hipotiroidinin farklı spektrumunda bulunan olgularda çeşitli şiddetlerde kardiyak tutulum saptanmıştır ve L-T4 tedavisinin kardiyak parametreler üzerinde düzeltici etkisi olduğu izlenmiştir.

Anahtar kelimeler

Kompanse hipotiroidi, yenidoğan, kardiyak fonksiyon, Pulse Wave Doku Doppler ekokardiyografi

Keywords

Compensated hypothyroidism, newborn, cardiac function, Pulse Wave Tissue Doppler echocardiography

Geliş Tarihi/Received : 09/11/2021

Kabul Tarihi/Accepted : 21/01/2022

DOI:10.4274/jcp.2022.68815

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Ebru Barsal Çetiner
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Tel.: +90 242 249 65 20

E-posta: ebrubarsalchetiner@gmail.com

Abstract

Introduction: Thyroid diseases have effects on cardiovascular system and compensated hypothyroidism (CH) can cause systolic and diastolic dysfunctions. We aimed to investigate the effects of levothyroxine (LT-4) treatment on cardiac functions in infants with CH.

Materials and Methods: Forty one cases who admitted with elevated TSH levels were included to this study. The cases were divided into three groups. The cases with elevated TSH but in whom CH was excluded were included to first group and those who received treatment to second group. The cases diagnosed as overt hypothyroidism were included to third group. A fourth group was created as a control group. Among these groups, systolic functions and diastolic functions were

compared by using M-mode echocardiography and Pulse Wave Tissue Doppler echocardiography. In addition, cardiac intervals including IVCT, IVRT, DT, ET and MPI values were compared.

Results: A disturbance was found in cardiac parameters at the beginning in the first, second and third groups. Improvement in diastolic functions was observed in the second group at the end of the third month after the LT-4 treatment. There was no positive change in first group at the end of the third month. In the third group in which thyroid hormone deficiency was more severe than the other two groups, initial systolic and diastolic dysfunction resolved with three months of L-T4 treatment.

Conclusion: These results indicate the presence of cardiac involvement with various severity in cases with hypothyroidism and it was noted that L-T4 treatment had an improving effect on cardiac parameters.

Giriş

Kompanse hipotiroidizm (KH), tiroid uyarıcı hormon (TSH) ve normal serbest triiyodotironin (sT3) ve serbest tiroksin (sT4) değerlerinin yükseldiği klinik bir durum olarak tanımlanır (1). Prevalansı toplumda %1,7-9,5 arasında değişmektedir (2). Aşık hipotiroidizm ile karşılaştırıldığında, KH'nin belirti ve semptomları genellikle non-spesifik ve belirsizdir, bu nedenle genellikle asemptomatik bir laboratuvar tanısı olarak kabul edilir (3). Kalp, tiroid hormonlarının hedef organlarından biridir. Kontraktıl proteinler ve miyosit hücre zarı sarkoplazmik retikulumu olumsuz etkileyerek tiroid hormon bozukluklarında kardiyovasküler sistem fonksiyon bozukluğuna yol açar (4).

Kardiyak fonksiyonların non-invaziv ve tekrarlanabilir şekilde değerlendirilmesinde en önemli laboratuvar yöntemi ekokardiyografidir. Bu yöntemle kalbin sistolik ve diastolik fonksiyonları konusunda bilgi edinmek mümkündür. Pulse Wave Doku Doppler ekokardiyografi (PWTDE), bölgesel ve global diastolik ventriküler fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılan güçlü bir yöntemdir. Nabız dalga Doku Doppler ekokardiyografi, ardyük değişiklikleri, kapak yetersizlikleri ve kalp hızındaki değişikliklerden minimal etkilenmesi nedeniyle geleneksel Doppler ekokardiyografiden daha fazla bu amaçla kullanılmaktadır (5). Mitral kapak lateral anulus ve mitral kapak interventriküler septumdan alınan erken diastolik dalga (E') ve atriyal diastolik dalga (A') temel ölçütlerdir. Eş zamanlı ölçülen kardiyak zaman intervalleri olan sistolik ve diastolik zamanların oranlanması yoluyla hesaplanan miyokardiyal performans indeks (MPI), her iki kardiyak siklusun da değerlendirildiği ortak bir ölçüt olması bakımından önem taşımaktadır.

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda KH'nin sol ventrikül diastolik disfonksiyonuna neden olduğu ve levothyroxine sodium (L-T4) tedavisinin iyileştirici

etkilerinin olduğu gösterilmiştir (6-10). Çocuklarda KH'nin kardiyovasküler sistem üzerinde etkileri bilinmesine rağmen, KH'li hastalarda tiroid hormon replasman tedavisi konusunda uzlaşa bulunmamaktadır (11,12). Biz de KH'li bebeklerde LT-4 tedavisinin kardiyak fonksiyonlar üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu prospektif çalışma, üniversitemiz çocuk endokrinoloji ve kardiyoloji polikliniklerinde yapıldı. Kliniğimize TSH yüksekliği ile başvuran 41 bebek bu çalışmaya dahil edildi. Bunlardan 10'u takip sırasında sirkadiyen ritmin normale dönmesi ve TSH değer seviyesinin düşmesi nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Bu hastalardan 21'ine KH tanısı konuldu. Bu olguların 11'i LT-4 tedavisi uygulanmadan takip edildi ve birinci gruba (grup 1) dahil edildi. İkinci gruba (grup 2) LT-4 tedavisi başlanan 10 hasta dahil edildi. AH tanısı konulan 10 olgu üçüncü gruba (grup 3) dahil edildi. Benzer yaş ve VKİ'ye sahip topuk kanı TSH değerleri normal olan yirmi sağlıklı bebekten kontrol grubu (grup 4) oluşturuldu.

Üç aylıktan küçük, miadında doğan, daha önce L-T4 tedavisi almamış, kalp yetmezliğine yol açacak doğuştan kalp hastalığı olmayan, ciddi sistemik hastalığı olmayan olgular çalışmaya dahil edildi. KH tedavisi almayan hastalar, sirkadiyen ritim bozukluğu nedeniyle oluşabilecek geçici TSH yükselmelerini dışlamak için bir aydan büyük bebekler arasından seçildi. Olguların, ebeveynleri tarafından aydınlatılmış onam formu ile çalışmaya katılmalarına izin verildi ve üniversitemiz klinik araştırmalar etik kurulundan çalışmaya ilişkin etik kurul onayı alındı (onay numarası: B.30.2AKD.0.20.05.06/24).

Başvuru anında hipotiroidi düşündürülen öykü ve fizik muayene bulguları ve TSH > 20 µIU/mL olması ile, sT4 düzeyi ne olursa olsun aşık hipotiroidi tanısıyla LT-4 tedavisine başlama kararı alındı. Başvuru anında

sT4 düzeyinin normal olması ve TSH ($<20 \mu\text{IU/mL}$) düzeyinin normalden yüksek ve $<20 \mu\text{IU/mL}$ olması ile KH tanısını konuldu (13). Literatürde bu konuda fikir birliği olmadığı için KH'li hastalarda tedavi kararı hastanın kliniğine, TSH düzeyine ve izlemde bu düzeyin düşme eğiliminde olup olmamasına göre, sirkadiyen ritim bozukluğu ve laboratuvar hatası dışlandıktan sonra belirlendi. Amerikan Tiroid Derneği, TSH düzeyi 5-10 mIU/L olan KH'li çocuklarda tedavi önermemektedir. Çocuklarda, KH'nin şu durumlarda tedavi edilmesini önerir: (a) TSH seviyesi 10 mIU/L'yi aştığında; (b) çocuk semptomatik ise veya (c) çocuk AH için risk altında ise (14). Kliniğimizde TSH düzeyi $>10 \mu\text{IU/mL}$ ise KH düşünülen hastalara tedavi verilerek takip edilmektedir. TSH düzeyi $<10 \mu\text{IU/mL}$ ise yakın klinik izleme yapıldı. Takiplerde hastaların TSH düzeylerinde yükselme veya klinik semptomların ortaya çıkması durumunda hastalar tiroid salgılatıcı hormon (TRH) stimülasyon testi ile değerlendirildi. Sonucuna göre gerektiğinde tedaviye başlandı.

Kardiyovasküler sistem muayenesi, olguların klinik durumlarını görmeden, çalışmanın planlanması sırasında belirlenen çocuk kardiyoloji uzmanı tarafından yapıldı. Ekokardiyografi yapılırken değerlendirme kalitesinin sağlanması için hastalara düşük doz oral kloralhidrat (50 mg/kg) verilerek sedasyon yapıldı. GE Vivid 7 Pro ekokardiyografi cihazı ile 6 MHz prob kullanılarak ekokardiyografik görüntüler ve Doppler kayıtları alındı. Değerlendirme M-mod ekokardiyografi, PWTDE ile yapıldı. Sol ventrikül çapları, sol ventrikül sistol sonu ve diyastol sonu çapları ve ejeksiyon fraksiyonu iki boyutlu kılavuzlu M modu görüntüleme ile ölçüldü. M-modunu ve iki boyutlu verici darbeleri dalga Doppler hızını kaydetmek için üç kardiyak döngü incelendi. Erken diyastolde elde edilen en yüksek değerler sırasıyla E hızı ve atriyal kontraksiyon sonrası elde edilen en yüksek değerler A hızı olarak tanımlanır. Mitral kapak segmenti için erken verici akış hızı (E), geç verici akış hızı (A) ve miyokardiyal sistolik dalga (S) ölçüldü. İzovolümetrik kasılma zamanı (IVCT), izovolümetrik gevşeme zamanı (IVRT), sistol zamanı ve MPI hesaplandı.

Üç ay sonra gruplar tekrar tiroid fonksiyon testi, M-mod ekokardiyografi ve PWTDE ile değerlendirildi. Grup 1, grup 2, grup 3'ün ilk başlangıç ve üçüncü ay kardiyak fonksiyon verileri karşılaştırıldı. Her grubun ilk başlangıç ve üçüncü ay değerleri de kendi içinde

karşılaştırıldı. Her üç grubun başlangıç verileri yaş uyumlu kontrol grubu (grup 4) ile karşılaştırıldı. Üçüncü ay karşılaştırması için yaş uyumlu sağlıklı kontrol grubu oluşturulamadı.

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 18.0 (Chicago) bilgisayar programı kullanılarak analiz edildi. Örneklemi tanımlamak için frekans dağılımı, ortalama, standart sapma gibi tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Sonuçlar medyan (ortalama \pm SD) olarak verildi. Farkın hangi gruba ilişkili olduğunu belirlemek için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Mann-Whitney U testinde elde edilen $p < 0,006$ anlamlı kabul edildi (Bonferroni düzeltmesi). Çoklu grupların karşılaştırılmasında çok taraflı ki-kare testi. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Bu çalışma ile bebeklerde KH'nin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisini göstermek istedik. Çalışmamızın KH hastalarında tiroid hormon tedavisine başlanması konusunda da fikir vereceğini umuyoruz. Bu amaçla kliniğimizde TSH yüksekliği olan 41 bebek değerlendirildi. Bunlardan 10'u takip sırasında sirkadiyen ritmin normale dönmesi ve TSH değer seviyesinin düşmesi nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Bu hastalardan 21'ine KH tanısı kondu. Bu olguların 11'i LT-4 tedavisi uygulanmadan takip edildi ve birinci gruba (grup 1) dahil edildi. İkinci gruba (grup 2) LT-4 tedavisi başlanan 10 hasta dahil edildi. Aşikar hipotiroidi tanısı konulan 10 olgu üçüncü gruba (grup 3) dahil edildi. Benzer yaş ve VKİ'ne sahip yirmi sağlıklı bebekten (grup 4) kontrol grubu olarak oluşturuldu.

Çalışmaya dahil edilen üç grup gebelik yaşı, kronolojik yaş ve VKİ açısından benzerdi. Grup 1'in ortalama gebelik yaşı $38,82 \pm 0,60$ hafta, ortalama takvim yaşı $29,09 \pm 9,04$ gün ve ortalama VKİ $15,06 \pm 1,42$ idi, grup 2'nin ortalama gebelik yaşı $38,50 \pm 0,97$ hafta, ortalama takvim yaşı $21,30 \pm 13,79$ gün ve ortalama VKİ $14,54 \pm 1,19$ idi. Grup 3'ün ortalama gebelik yaşı $38,15 \pm 0,63$ hafta, ortalama takvim yaşı $19,10 \pm 6,72$ gün ve ortalama VKİ $14,22 \pm 1,86$ idi.

Grup 1'in ortalama ft3 'ünün $4,40 \pm 0,63$ pg/mL, ft4 $1,36 \pm 0,15$ ng/dL, TSH $8,24 \pm 2,95$ $\mu\text{IU/mL}$ ve 3. ayda ft3 'ün $4,32 \pm 0,44$ pg/mL, ft4 $1,36 \pm 0,15$ ng/dL ve TSH $5,14 \pm 2,20$ $\mu\text{IU/mL}$ olduğu bulundu.

Grup 2'nin ortalama fT3'ü $4,34 \pm 0,70$ pg/mL, fT4 $1,13 \pm 0,14$ pg/mL, TSH $14,52 \pm 9,10$ µIU/mL, 3. ayda fT3'ün $4,01 \pm 0,56$ pg/mL, fT4 $1,13 \pm 0,14$ ng/dL, TSH $3,03 \pm 1,66$ µIU/mL saptandı. Grup 3'ün ortalama fT3'ünün $3,07 \pm 1,62$ pg/mL, fT4 $0,57 \pm 0,30$ ng/dL, TSH $182,95 \pm 233,83$ µIU/mL ve 3. ayda fT3'ün $4,05 \pm 0,74$ pg/mL, fT4 $1,48 \pm 0,30$ ng/dL, TSH $11,91 \pm 25,13$ µIU/mL olduğu bulundu. Grupların ortalama sT4 ve TSH değerleri tanı anında istatistiksel olarak farklıken, üçüncü ay kontrolünde gruplar arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 1). Başlangıçta grup 1'in ortalama sT4 ve TSH değeri grup 2'ye göre daha düşük iken, grup 2 üç ay LT-4 tedavisi aldıktan sonra, grup 2'nin ortalama sT4 ve TSH değerleri daha düşük saptandı.

Çalışmamızda tiroid disfonksiyonu varlığını düşündürülen klinik semptomlar da sorgulandı. Grup 1'de %54,5 oranında uzamış sarılık tespit edildi. Bu hasta grubunun özgeçmişinde %9 oranında batikon kullanımı saptandı. Grup 2'de %60 uzamış sarılık ve %10 beslenme güçlüğü tespit edildi. Bu hasta grubunun %20'sinde annede guatr öyküsü bulunurken, babada guatr saptanmadı. Grup 3'te %60 uzamış sarılık, %30 beslenme güçlüğü, %10 ses kısıklığı ile ağlama tespit edildi. Bu hasta grubunun %10'unda annede guatr bulunurken babada guatr saptanmadı.

Tanı anında grup 1 ve grup 4'ü karşılaştırdığımızda; Grup 1'de sistolik fonksiyonlardan ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve diyastolik fonksiyonlardan E hızı istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p=0,028$ ve $p=0,022$). Ayrıca grup 1'de kardiyak siklus göstergelerinden IVCT ve IVRT süreleri daha uzun ve MPI daha yüksekti ($p=0,000$, $p=0,000$) (Tablo 2). Tedavi uygulanmayan bu grubun başlangıç verileri ile üç ayın sonundaki verileri karşılaştırıldığında, hiçbir kriterde anlamlı değişiklik gözlenmedi (Tablo 3). Tanı anındaki bazal fonksiyonların korunduğunu düşündürülen bu durum, fonksiyonlarda olumlu bir değişikliğin de olmadığı şeklinde yorumlanabilir. Kontrol grubu olarak kullanılan sağlıklı bebeklerin üçüncü ay kardiyak verileri olmadığı için bu iki grubu karşılaştırmak mümkün olmadı.

Tanı anında grup 2 ve grup 4 karşılaştırıldığında, grup 2'de sistolik fonksiyonlardan ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve diyastolik fonksiyonlardan E hızı istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p=0,028$ ve $p=0,022$). Ayrıca, grup 2'de IVCT ve IVRT süreleri daha uzun ve MPI daha yüksekti ($p=0,000$,

$p=0,000$) (Tablo 2). Tanı anında ve üç aylık tedavi sonrasında kardiyak fonksiyonlar karşılaştırıldığında E ve Eç oranları dışında kardiyak fonksiyonlarda anlamlı bir değişiklik gözlenmedi (Tablo 4). E ve Eç hızlarındaki önemli artışın, L-T4 tedavisine bağlı olarak diyastolik fonksiyonlarda bir iyileşmeye işaret ettiği düşünülmektedir.

Grup 1 ve grup 2 başlangıç verileriyle karşılaştırıldığında, FS ve E değerlerinin grup 2'de daha düşük olduğu gözlemlendi ($p=0,025$ ve $p=0,018$). Bu durum tedavi kararı verilen bu olgularda tercihin uygun olduğunu düşündürmektedir. Grup 1 ve grup 2'nin üçüncü ay kontrolleri karşılaştırıldığında, grup 1'in FS değeri anlamlı olarak düşüktü. Grup 2'nin FS değeri, başlangıça kıyasla iyileşmişti ($p=0,026$). Başlangıçta IVRT gruplar arasında farklılık göstermezken, üçüncü ayda grup 1'de grup 2'den daha uzundu ($p=0,049$) (Tablo 4). Grup 2'nin üçüncü ayda grup 1'e göre daha iyi sistolik ve diyastolik fonksiyonlara sahip olması L-T4 tedavisinin yararı olarak yorumlanabilir.

Tanı anında grup 3 ve grup 4'ü karşılaştırdığımızda kardiyak fonksiyonların anlamlı derecede farklı olduğu görüldü, grup 3'ün EF ve FS değerleri daha düşük ($p=0,002$, ($p=0,003$), E/A oranı daha düşük ($p=0,005$), IVCT ve IVRT süreleri daha uzun ($p=0,000$) ve MPI daha yüksekti ($p=0,000$) (Tablo 2). Grup 3'teki bu olgular tedavilerinin üçüncü ayında yeniden değerlendirildiğinde EF, E/A, MPI değerlerinde anlamlı değişiklikler gözlemlendi (Tablo 3). Bu sonuçlar fizyolojik dozlarda L-4 tedavisinin kardiyak fonksiyonlar üzerinde olumlu etkisi olduğunu göstermektedir.

Grup 1 ve grup 2'nin üçüncü ay kardiyak fonksiyon değerleri grup 3 ile karşılaştırıldığında, DT sürelerinin grup 3'ten daha iyi olması dışında anlamlı bir fark yoktu ($p=0,030$) (Tablo 5). Çalışmanın üçüncü ayında bu üç ötiroidik grubun bulguları benzerdi. Bu, grup 2 ve grup 3'te yan etki olmadan tedavinin faydası olarak gösterildi.

Tartışma

Kompanse hipotiroidizm biyokimyasal bir tanı olmasına rağmen, klinik prezentasyonu asemptomatikten hafif non-spesifik semptomlara kadar değişir. Kardiyovasküler sistem üzerinde olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir (6). Daha önceki erişkin çalışmalarında KH'nin miyokardiyal disfonksiyona neden olduğu ve sol ventrikülün sistolik

ve diyastolik fonksiyonunu bozduğu gösterilmiştir. KH'li hastalara LT-4 tedavisi verildiği çalışmalarda; tedavi sonrası hastaların sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının düzeldiği gösterilmiştir (7-10). MPI, kardiyak kontraktiletiyi gösteren ve sistolik ve diyastolik fonksiyonla ilişkili önemli bir parametredir. Erkan ve ark.'nın (15) yaptığı çalışmada KH'li

hastaların MPI değerlerinde anlamlı artış saptanmıştır. Bu çalışmada L-T4 tedavisi sonrası MPI'de anlamlı bir iyileşme bulunmamıştır, ancak tedavinin sol ventrikül arka duvar kalınlığında iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Bu değişikliğin, L-T4 tedavisinin kalp kası üzerindeki yeniden şekillenme etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir (15).

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen grupların genel özellikleri ve laboratuvar sonuçları

	Grup 1 (n=11)	Grup 2 (n=10)	Grup 3 (n=10)
Gestasyon yaşı (hafta)	38,82±0,60	38,50±0,97	38,15±0,63
Yaş (gün)	39,09±9,04	21,30±13,79	19,10±6,72
VKI (kg/m ²)	15,06±1,42	14,54±1,19	14,22±1,86
sT3 (0. ay) pg/mL	4,40±0,63	4,34±0,70	3,07±1,62
sT4 (0. ay) ng/dL	1,30±0,18*	1,13±0,14*	0,57±0,30*
TSH (0. ay) µIU/mL	8,23±2,95*	14,52±9,10*	182,95±233*
sT3 (3. ay) pg/mL	4,32±0,44	4,01±0,56	4,05±0,74
sT4 (3. ay) ng/dL	1,36±0,15	1,29±0,17	1,48±0,30
TSH (3. ay) µIU/mL	5,14±2,20	3,03±1,66	11,91±25,1

VKI: Vücut kitle indeksi, sT3: Serbest triiyodotironin, sT4: Serbest tiroksin, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, *p-değeri; 0,00

Table 2. Grup 1, grup 2 ve grup 3'ün grup 4 ile karşılaştırması

	Grup 1 (n=11)	Grup 4 (n=20)	P	Grup 2 (n=10)	Grup 4 (n=20)	P	Grup 3 (n=10)	Grup 4 (n=20)	P
EF (%)	70,27±4,4	72,80±5,9	0,028	67,60±5,4	72,80±5,9	0,028	66,20±2,3	72,80±5,9	0,002
SV (mL)	8,09±1,3	8,35±1,6	0,221	7,60±1,3	8,35±1,6	0,221	7,60±1,1	8,35±1,6	0,207
FS (%)	39,64±2,4	39,60±5	0,093	36,50±3,4	39,60±5	0,093	31,10±9,2	39,60±5	0,003
LVEDD (cm)	1,97±0,24	1,86±0,26	0,684	1,82±0,22	1,86±0,26	0,684	1,83±0,22	1,86±0,26	0,760
LVESD (cm)	1,12±0,17	1,16±0,26	1,000	1,16±0,11	1,16±0,26	1,000	1,25±0,15	1,16±0,26	0,320
E (m/sn)	0,88±0,12	0,86±0,12	0,022	0,75±0,09	0,86±0,12	0,022	0,78±0,13	0,86±0,12	0,110
A (m/sn)	0,63±0,09	0,63±0,10	0,085	0,57±0,07	0,63±0,10	0,085	0,63±0,08	0,63±0,10	0,955
E/A oranı	1,39±0,11	1,39±0,15	0,268	1,32±0,17	1,39±0,15	0,268	1,23±0,10	1,39±0,15	0,005
IVCT (msn)	64,55±8,6	50,05±5,1	0,000	59,70±7,2	50,05±5,1	0,000	64,90±5,1	50,05±5,1	0,000
IVRT (msn)	50,82±7,1	38,95±2,6	0,000	47,10±3,7	38,95±2,6	0,000	52,10±5,2	38,95±2,6	0,000
E' (m/sn)	0,07±0,01	0,08±0,01	0,291	0,07±0,01	0,08±0,01	0,291	0,07±0,01	0,08±0,01	0,367
A' (m/sn)	0,05±0,01	0,06±0,01	0,135	0,05±0,01	0,06±0,01	0,135	0,05±0,01	0,06±0,01	0,108
E'/A oranı	1,49±0,24	1,32±0,20	0,588	1,36±0,19	1,32±0,20	0,588	1,38±0,23	1,32±0,20	0,468
S (cm/sn)	0,04±0,01	0,05±0,01	0,886	0,05±0,01	0,05±0,01	0,886	0,05±0,01	0,05±0,01	0,306
IVS (cm)	0,55±0,09	0,58±0,12	0,080	0,50±0,07	0,58±0,12	0,080	0,55±0,11	0,58±0,12	0,585
ET (msn)	296,3±42	246,05±18	0,000	279,15±24	246,05±18	0,000	283,80±44	246,05±18	0,003
DT (msn)	110,9±4	107,10±3	0,000	113,40±4	107,10±3	0,000	116,50±4	107,10±3	0,000
MPI	0,38±0,03	0,36±0,01	0,000	0,38±0,02	0,36±0,01	0,000	0,39±0,01	0,36±0,01	0,000

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, SV: Strok volüm, FS: Fraksiyonel kısalma, LVIDd: Sol ventrikül diastol sonu çapı, LVESD: Sol ventrikül sistol sonu çapı, IVS: İnterventriküler septum, E: Mitral E dalgası, A: Mitral A dalgası, E/A: Mitral E ve A dalgası oranı, IVCT: İzovolumetrik kontraksiyon zamanı, IVRT: İzovolumetrik relaksasyon zamanı, E': E dalgası, A': A dalgası, E'/A': E ve A dalgası oranı, S: S dalgası, ET: Ejeksiyon zamanı, DT: Deselerasyon zamanı, MPI: Miyokardiyal performans indeksi

Çocukluk çağında KH'nin kardiyak fonksiyonlara etkisi ve LT-4 tedavisinin etkisi üzerine çalışmalar çok nadirdir. Toscano ve ark.'nın (16) 16 Down Sendromlu (DS) KH hastası ile DS'lu 25 ötiroid çocuğu karşılaştırdığı çalışmada, gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Mao ve ark. (17), 50 konjenital hipotiroidi tanılı yenidoğanı 35 sağlıklı kontrol ile karşılaştırıldığında, sağ ve sol ventrikül sistolik ve diyastolik işlevlerinde bozulma gözlemlemiştir. Hastaların EF, FS, E ve E/A ve PWTDE ve E' ve E'/A' değerleri azaldığını ve bu değerlerin bir aylık L-T4 tedavisinden sonra düzeldiğini saptamıştır (17).

Otuz KH'li çocuk ve 30 sağlıklı çocuğun kardiyak fonksiyonlarının elektrokardiyogram (EKG) ve PWTDE ile değerlendirildiği bir başka çalışmada KH'nin çocuklarda diyastolik disfonksiyona, inter ve intraatriyal ileti gecikmesine neden olduğu gösterilmiştir. Ancak çalışmada LT-4 tedavisinin etkisi değerlendirilmemiştir (18). Benzer bir çalışmada 31

KH'li çocuk ve 30 sağlıklı ötiroid çocuk M mod EKO ve PWTDE ile değerlendirilmiştir. KH'li çocuklarda LV sistolik ve diyastolik fonksiyonları bozulmuştur. LT-4 tedavisinden sonra tekrar değerlendirilen hastalarda kardiyak fonksiyonlarda düzelme saptanmıştır. Çalışmada ayrıca PWTDE ve MPI değerlerinin sol ventrikül fonksiyonunu göstermede faydalı olduğu belirtilmiştir (19).

Bizim çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak bebekler değerlendirilmiştir. Bebekleri inceleyen daha önce benzer bir çalışma yapılmamıştır. Diğer çalışmalara ek olarak çalışmamızda KH'li hastalar iki gruba ayrılmış, bir grup tedavisiz takip edilmiş, diğer gruba L-T4 tedavisi verilmiştir. Ayrıca aşikar hipotiroidili hastalar ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. PWTDE ile hastaları değerlendirerek, klinik semptomlar öncesi dönemde fizyolojik parametrelerden etkilenmeden sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyonu

Table 3. Grup 1, grup 2 ve grup 3'ün 0. ve 3. ay verilerinin karşılaştırması

	Grup 1 (0. ay) (n=11)	Grup 1 (3. ay) (n=11)	p	Grup 2 (0. ay) (n=10)	Grup 2 (3. ay) (n=10)	p	Grup 3 (0. ay) (n=10)	Grup 3 (3. ay) (n=10)	p
EF (%)	70,27±4,4	72,18±5,5	0,385	67,60±5,4	70,20±3,2	0,215	66,20±2,3	70,90±5,7	0,028
SV (mL)	8,09±1,3	8,73±0,7	0,180	7,60±1,3	8,50±1	0,117	7,60±1,1	8,50±1,7	0,198
FS (%)	39,64±2,4	40,27±4,2	0,672	36,50±3,4	36,50±2,6	1,000	31,10±9,2	37,80±5,7	0,067
LVEDD (cm)	1,97±0,24	2,03±0,16	0,536	1,82±0,22	1,94±0,22	0,235	1,83±0,22	1,83±0,29	1,000
LVEDS (cm)	1,12±0,17	1,12±0,16	1,000	1,16±0,11	1,24±0,17	0,227	1,25±0,15	1,21±0,28	0,693
E (m/sn)	0,88±0,12	0,91±0,14	0,529	0,75±0,09	0,89±0,16	0,031	0,78±0,13	0,90±0,15	0,064
A (m/sn)	0,63±0,09	0,67±0,16	0,486	0,57±0,07	0,63±0,12	0,174	0,63±0,08	0,69±0,12	0,240
E/A oranı	1,39±0,11	1,39±0,20	0,968	1,32±0,17	1,43±0,20	0,222	1,23±0,10	1,32±0,08	0,035
IVCT (msn)	64,55±8,6	64,18±8,4	0,922	59,70±7,2	58,30±7,4	0,674	64,90±5,1	60,00±6,7	0,085
IVRT (msn)	50,82±7,1	50,18±5,7	0,821	47,10±3,7	44,70±6,1	0,304	52,10±5,2	49,40±5,1	0,260
E' (m/sn)	0,07±0,01	0,08±0,02	0,256	0,07±0,01	0,09±0,01	0,009	0,07±0,01	0,09±0,01	0,017
A' (m/sn)	0,05±0,01	0,05±0,01	0,225	0,05±0,01	0,06±0,01	0,107	0,05±0,01	0,06±0,01	0,288
E'/A oranı	1,49±0,24	1,55±0,24	0,603	1,36±0,19	1,46±0,14	0,229	1,38±0,23	1,55±0,26	0,135
S (cm/sn)	0,04±0,01	0,05±0,01	0,074	0,05±0,01	0,06±0,01	0,070	0,05±0,01	0,05±0,01	0,040
IVS (cm)	0,55±0,09	0,60±0,09	0,257	0,50±0,07	0,63±0,14	0,017	0,55±0,11	0,65±0,10	0,043
ET (msn)	296,3±42	300,64±34	0,797	279,15±24	281,50±29	0,849	283,80±44	300,20±25	0,320
DT (msn)	110,09±4	109,18±4	0,604	113,40±4	109,70±4	0,059	116,50±4	105,80±2	0,000
MPI	0,38±0,03	0,38±0,04	0,584	0,38±0,02	0,36±0,03	0,096	0,39±0,01	0,36±0,02	0,001

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, SV: Strok volüm, FS: Fraksiyonel kısalma, LVIDd: Sol ventrikül diastol sonu çapı, LVIDs: Sol ventrikül sistol sonu çapı, IVS: İnterventriküler septum, E: Mitral E dalgası, A: Mitral A dalgası, E/A: Mitral E ve A dalgası oranı, IVCT: İzovolümetrik kontraksiyon zamanı, IVRT: İzovolümetrik relaksasyon zamanı, E': E dalgası, A': A dalgası, E'/A': E ve A dalgası oranı, S: S dalgası, ET: Ejeksiyon zamanı, DT: Deselerasyon zamanı, MPI: Miyokardiyal performans indeksi

göstermek mümkün olmuştur. Çalışmamızda KH'li hastalarda kardiyak fonksiyonlarda bozukluklar saptanmıştır. Tedavi alan grupta bu parametrelerde düzelme saptanırken, tedavi almayan grupta anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Üç ay sonra iki grup karşılaştırıldığında, tedavi edilen grubun daha iyi sistolik ve diyastolik fonksiyonu olması, L-T4 tedavisinin yararı olarak yorumlandı. Beklenildiği gibi; aşikar hipotiroidili olgularda sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları KH'li olgulara göre daha kötü bulundu. Üç aylık tedavi sonrası ötiroid olan aşikar hipotiroidi hastalarının kardiyak fonksiyonlarda düzelme saptandı. Ayrıca tüm grupların kardiyak fonksiyonları üçüncü ayda benzerdi. Bu, L-T4 tedavisinin faydalı olduğuna ve olumsuz bir etkisi olmadığına dair kanıt olarak kabul edildi. Sonuç olarak çalışmamız KH'li hastalarda kalp tutulumuna dikkat çekmiş ve L-T4 tedavisinin olumlu etkilerini göstermiştir.

Gruplardaki olgu sayısının az olması ve üçüncü ayda sağlıklı kontrol grubu verilerinin olmaması

çalışmamızın zayıf yönleridir. Çalışmayı daha geniş bir seri halinde yürütmenin yorumların değerini artıracığı açıktır.

Sonuç

Sonuç olarak grup 1 ve grup 2'de kardiyak parametrelerde bozukluk saptandı. Tedavi almadan izlenen grup 1'in 3. Ay verilerinde olumlu bir değişiklik olmadı. grup 2'de tedavinin 3. ayında diyastolik fonksiyonlarda düzelme gözlemlendi. Üçüncü ayda tedavi alan grup 2'nin sistolik ve diyastolik fonksiyonları grup 1'e göre daha iyi bulundu. Tiroid hormon eksikliğinin diğer iki gruba göre daha şiddetli olduğu grup 3'te başlangıçtaki belirgin sistolik ve diyastolik disfonksiyon 3 aylık L-T4 tedavisi ile düzeldi. Tüm bu veriler, hipotiroidi spektrumunun farklı noktalarındaki olgularda değişen şiddette kardiyak tutulum varlığına işaret etmekte ve L-T4 tedavisinin kardiyak parametreleri iyileştirici etkisinin olduğu göstermektedir.

Table 4. Grup 1 ve grup 2'nin 0. ayda ve 3. ayda karşılaştırması

	Grup 1 (0. ay) (n=11)	Grup 2 (0. ay) (n=10)	P	Grup 1 (3. month) (n=11)	Grup 2 (3. ay) (n=10)	P
EF (%)	70,27±4,4	67,60±5,4	0,232	72,18±5,5	70,20±3,2	0,341
SV (mL)	8,09±1,3	7,60±1,3	0,407	8,73±0,7	8,50±1,0	0,585
FS (%)	39,64±2,4	36,50±3,4	0,025	40,27±4,2	36,50±2,6	0,026
LVEDD (cm)	1,97±0,24	1,82±0,22	0,147	2,03±0,16	1,94±0,22	0,299
LVESD (cm)	1,12±0,17	1,16±0,11	0,518	1,12±0,16	1,24±0,17	0,108
E (m/sn)	0,88±0,12	0,75±0,09	0,018	0,91±0,14	0,89±0,16	0,708
A (m/sn)	0,63±0,09	0,57±0,07	0,104	0,67±0,16	0,63±0,12	0,545
E/A oranı	1,39±0,11	1,32±0,17	0,244	1,39±0,20	1,43±0,20	0,692
IVCT (msn)	64,55±8,6	59,70±7,2	0,182	64,18±8,4	58,30±7,4	0,108
IVRT (msn)	50,82±7,1	47,10±3,7	0,157	50,18±5,7	44,70±6,1	0,049
E' (m/sn)	0,07±0,01	0,07±0,01	0,846	0,08±0,02	0,09±0,01	0,105
A' (m/sn)	0,05±0,01	0,05±0,01	0,111	0,05±0,01	0,06±0,01	0,024
E'/A oranı	1,49±0,24	1,36±0,19	0,185	1,55±0,24	1,46±0,14	0,309
S (cm/sn)	0,04±0,01	0,05±0,01	0,030	0,05±0,01	0,06±0,01	0,031
IVS (cm)	0,55±0,09	0,50±0,07	0,144	0,60±0,09	0,63±0,14	0,565
ET (msn)	296,3±42	279,15±24	0,277	300,64±34	281,50±29	0,186
DT (msn)	110,09±4	113,40±4	0,079	109,18±4	109,70±4	0,774
MPI	0,38±0,03	0,38±0,02	0,886	0,38±0,04	0,36±0,03	0,359

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, SV: Strok volüm, FS: Fraksiyonel kısalma, LVIDd: Sol ventrikül diastol sonu çapı, LVESD: Sol ventrikül sistol sonu çapı, IVS: İnterventriküler septum, E: Mitral E dalgası, A: Mitral A dalgası, E/A: Mitral E ve A dalgası oranı, IVCT: İzovolumetrik kontraksiyon zamanı, IVRT: İzovolumetrik relaksasyon zamanı, E': E dalgası, A': A dalgası, E'/A': E ve A dalgası oranı, S: S dalgası, ET: Ejeksiyon zamanı, DT: Deselerasyon zamanı, MPI: Miyokardiyal performans indeksi

Table 5. Üçüncü ayda grup 1 ve grup 2'nin grup 3 ile karşılaştırması

	Grup 1 (3. ay) (n=11)	Grup 3 (3. ay) (n=10)	p	Grup 2 (3. ay) (n=10)	Grup 3 (3. ay) (n=10)	p
EF (%)	72,18±5,5	70,90±5,7	0,611	70,20±3,2	70,90±5,7	0,743
SV (mL)	8,73±0,7	8,50±1,7	0,705	8,50±1	8,50±1,7	1,000
FS (%)	40,27±4,2	37,80±5,7	0,274	36,50±2,6	37,80±5,7	0,525
LVEDD (cm)	2,03±0,16	1,83±0,29	0,067	1,94±0,22	1,83±0,29	0,354
LVESD (cm)	1,12±0,16	1,21±0,28	0,358	1,24±0,17	1,21±0,28	0,774
E (m/sn)	0,91±0,14	0,90±0,15	0,878	0,89±0,16	0,90±0,15	0,826
A (m/sn)	0,67±0,16	0,69±0,12	0,764	0,63±0,12	0,69±0,12	0,315
E/A oranı	1,39±0,20	1,32±0,08	0,294	1,43±0,20	1,32±0,08	0,138
IVCT (msn)	64,18±8,4	60,00±6,7	0,228	58,30±7,4	60,00±6,7	0,599
IVRT (msn)	50,18±5,7	49,40±5,1	0,748	44,70±6,1	49,40±5,1	0,080
E' (m/sn)	0,08±0,02	0,09±0,01	0,134	0,09±0,01	0,09±0,01	1,000
A' (m/sn)	0,05±0,01	0,06±0,01	0,106	0,06±0,01	0,06±0,01	0,398
E'/A oranı	1,55±0,24	1,55±0,26	0,980	1,46±0,14	1,55±0,26	0,317
S (cm/sn)	0,05±0,01	0,05±0,01	0,080	0,06±0,01	0,05±0,01	0,538
IVS (cm)	0,60±0,09	0,65±0,10	0,234	0,63±0,14	0,65±0,10	0,717
ET (msn)	300,64±34	300,20±25	0,974	281,50±29	300,20±25	0,143
DT (msn)	109,18±4	105,80±2	0,030	109,70±4	105,80±2	0,018
MPI	0,38±0,04	0,36±0,02	0,283	0,36±0,03	0,36±0,02	0,937

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, SV: Strok volüm, FS: Fraksiyonel kısalma, LVIDd: Sol ventrikül diastol sonu çapı, LVIDs: Sol ventrikül sistol sonu çapı, IVS: İnterventriküler septum, E: Mitral E dalgası, A: Mitral A dalgası, E/A: Mitral E ve A dalgası oranı, IVCT: İzovölümetrik kontraksiyon zamanı, IVRT: İzovölümetrik relaksasyon zamanı, E': E dalgası, A': A dalgası, E'/A': E ve A dalgası oranı, S: S dalgası, ET: Ejeksiyon zamanı, DT: Deselerasyon zamanı, MPI: Miyokardiyal performans indeksi

Etik

Etik Kurul Onayı: Üniversitemiz klinik araştırmalar etik kurulundan çalışmaya ilişkin etik kurul onayı alındı (onay numarası: B.30.2AKD.0.20.05.06/24).

Hasta Onayı: Olguların, ebeveynleri tarafından aydınlatılmış onam formu ile çalışmaya katılmalarına izin verildi.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Karmisholt J, Andersen S, Laurberg P. Variation in thyroid function in subclinical hypothyroidism: importance of clinical follow-up and therapy. *Eur J Endocrinol* 2011;164:317-23.
- Catli G, Abaci A, Büyükgebiz A, Bober E. Subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014;27:1049-57.
- Franzoni F, Galetta F, Fallahi P, Tocchini L, Merico G, Braccini L, et al. Effect of l-thyroxine treatment on left ventricular function in subclinical hypothyroidism. *Biomed Pharmacother* 2006;60:431-6
- Glass CK, Holloway JM. Regulation of gene expression by the thyroid hormone receptor. *Biochim Biophys Acta* 1990;1032:157-76.
- 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;61:8-15.
- Aghini-Lombardi F, Di Bello V, Talina E, Di Cori A, Monzani F, Antonangeli L, et al. Early textural and functional alterations of left ventricular myocardium in mild hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2006;155:3-9.
- Öner FA, Yurdakul S, Öner E, Arslantaş MK, Usta M, Ergüney M. Evaluation of ventricular functions using tissue Doppler echocardiography in patients with subclinical hypothyroidism. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2011;39:129-36.
- Akcakoyun M, Kaya H, Kargin R, Pala S, Emiroglu Y, Esen O, et al. Abnormal left ventricular longitudinal functional reserve assessed by exercise pulsed wave tissue Doppler imaging in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2979-83.
- Monzani F, Di Bello V, Caraccio N, Bertini A, Giorgi D, Giusti C, et al. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: A double blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1110-5.
- Mariotti S, Zoncu S, Pigliaru F, Putzu C, Cambuli VM, Vargiu S, et al. Cardiac effects of L-thyroxine administration in borderline hypothyroidism 2008;126:190-5.

11. Evanst JG, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridges F, Young ET. The incidence of thyroid disorders in the community : a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:55-68.
12. Hak AE, Pols HAP, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JCM. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: The Rotterdam study. *Ann Intern Med* 2000;132:270-8.
13. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, Van Vliet G, et al. European society for paediatric endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *Horm Res Paediatr.* 2014;81:80-103.
14. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: Prepared by the American thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* 2014;24:1670-751
15. 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;654304.
16. Toscano E, Pacileo G, Limongelli G, Verrengia M, Di Mita O, Di Maio S, et al. Subclinical hypothyroidism and Down's syndrome; studies on myocardial structure and function. *Arch Dis Child* 2003;88:1005-8
17. 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;166:1261-5
18. Irdem A, Aydın Sahin D, Kervancioglu M, Baspinar O, Sucu M, Keskin M, et al. Evaluation of P-wave dispersion, diastolic function, and atrial electromechanical conduction in pediatric patients with subclinical hypothyroidism. *Echocardiography* 2016;33:1397-401.
19. Anık A, Kır M, Yılmaz N, Çatlı G, Abacı A, Böber E. The effect of L-thyroxine treatment on left ventricular functions in children with subclinical hypothyroidism. *Arch Dis Child* 2014;100:130-7.