



T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

HİPERTİROİDİLİ HASTALARDA OTONOMİK DİSFONKSİYONUN
KALP HIZI TOPARLANMASI VE DİĞER EGZERSİZ PARAMETRELERİ
İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Gökhan BİLGİLİ

UZMANLIK TEZİ

BURSA -2010



T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

HİPERTİROİDİLİ HASTALARDA OTONOMİK DİSFONKSİYONUN
KALP HIZI TOPARLANMASI VE DİĞER EGZERSİZ PARAMETRELERİ
İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Gökhan BİLGİLİ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Sümeyye GÜLLÜLÜ

BURSA -2010

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Giriş	1
Gereç ve Yöntem	30
Bulgular	33
Tartışma ve Sonuç	36
Kaynaklar	40
Ekler	50
Teşekkür	52
Özgeçmiş	53

ÖZET

Tiroid bezinden tiroid hormon sentezi veya sekresyonu artışına hipertiroidizm denilmektedir. Tirotoksikoz dolaşımında tiroid hormonlarının artmasına bağlı olarak, kendisini başlıca metabolizmanın hızlanması ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile karakterize eden bir hastalıktır. Hipertiroidi ve tirotoksikoz günlük pratikte sıklıkla birbirlerinin yerlerine kullanılsa da, hipertiroidi sadece tiroid bezinden aşırı tiroid hormonu salgılanmasıyla oluşan klinik bir tablodur. Hipertiroidi prevalansı toplumda %1'dir. Bunların da %90'nını subklinik hipertiroidi oluşturur.

Hipertiroidin kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerini araştıran pek çok çalışmada bu durumun, kalbin yapısında ve fonksiyonlarında önemli anormallikler ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Hipertiroidin; kalp hızı düzenlenmesinde sempatik aktivitede artış ve parasempatik aktivitede azalma ile karakterize bir durum olduğu gösterilmiştir. Egzersiz sonrası anormal kalp hızı toparlanması, otonom fonksiyon bozukluğunun bir bulgusu olarak kabul edilmektedir ve mortaliteyle ilişkili bulunmuştur. Hipertiroidili hastalardaki otonomik disfonksiyon daha önceki çalışmalarda kalp hızı değişkenliği ile değerlendirilmiştir. Biz ise çalışmamızda hipertiroidili hastalardaki otonomik disfonksiyonun, kalp hızı toparlanması yanında diğer egzersiz parametreleri üzerine olan etkisini incelemeyi amaçladık.

Çalışmaya subklinik hipertiroidisi olan 30 hasta (23 kadın, 7 erkek) çalışma grubu olarak ve hipertiroidisi olmayan 30 hasta (23 kadın, 7 erkek) kontrol grubu olarak alındı. Çalışmaya alınan hastalardan anamnez ve fizik muayene sonrasında kan örnekleri alındı, egzersiz stres testi yapıldı. Egzersiz stres testi ile kalp hızı toparlanması yanında, miyokardın tükettiği oksijen miktarının dolaylı göstergeleri olan diğer egzersiz parametreleri (istirahat ve zirve ikili ürün, ikili ürün rezervi değerleri) hesaplandı.

Çalışmaya sadece subklinik hipertiroidili hastalar alınmış olup, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında kalp hızı toparlanması istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da hasta grubunda daha düşük bulunmuştur. İstirahatteki ikili

ürün değerleri açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmazken, subklinik hipertiroidili hastaların zirve ikili ürün ve ikili ürün rezervi değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olacak şekilde daha düşük bulundu.

Sonuç olarak, subklinik hipertiroidili hastalarda otonomik disfonksiyonu gösteren kalp hızı toparlanmasının yavaşladığı, sol ventrikül performansını ve miyokardın oksijen tüketiminin dolaylı göstergeleri olan ikili ürün ve ikili ürün rezervinin maksimal egzersizde azaldığı saptandı. Subklinik hipertiroidili hastalarda otonomik disfonksiyon olduğu, sol ventrikül performansının ve miyokardiyal oksijen tüketiminin bozulduğu gösterilmiştir. Mortalite artışı ile ilişkili olan bu değerlerin daha geniş çaplı çalışmalarla da gösterilmesi uygun olacaktır.

Anahtar kelimeler: Hipertiroidi, otonomik disfonksiyon, egzersiz stres testi, kalp hızı toparlanması, ikili ürün, ikili ürün rezervi.

SUMMARY

Evaluation of Autonomic Dysfunction with Heart Rate Recovery and Other Exercise Parameters in Patients with Hyperthyroidism

The increased in thyroid hormone synthesis or secretion of these hormones from the thyroid gland is called hyperthyroidism. Thyrotoxicosis is a disease due to thyroid hormone increment in circulation and mainly characterized by increased metabolic activity and sympathetic nervous system activation. Although in daily practise hyperthyroidism and thyrotoxicosis are commonly used instead of each other, hyperthyroidism is a clinical condition that occurs only due to excess thyroid hormone secretion from thyroid gland. Prevalance of hyperthyroidism in population is 1%. 90% of it is subclinical hyperthyroidism.

Many studies searching the effects of hyperthyroidism on cardiovascular system has showed that this condition may be related to many abnormalities in structure and function of heart. It has been showed that hyperthyroidism is characterized by increased sympathetic activation and decreased parasympathetic activation in heart rate regulation. Abnormal heart rate recovery after exercise is accepted as a sign of autonomic dysfunction and is related to mortality. In previous studies, autonomic dysfunction in hyperthyroid patients is evaluated by heart rate variability. In our study we aimed to evaluate the effects of autonomic dysfunction heart rate recovery and the other exercise parameters in patients with hyperthyroidism.

Our study included 30 patients with subclinical hyperthyroidism (23 women, 7 men) as study group and 30 patients without hyperthyroidism (23 women, 7 men) as control group. Following history and physical examination of study population, blood samples were taken and exercise stress test was applied. Besides exercise stress test and heart rate recovery, other exercise parameters that are indirect measures of oxygen amount consumed by the

myocardium (rest and peak double product, double product reserve values) was measured.

In the study only patients with subclinical hyperthyroidism were enrolled, and heart rate recovery was nonsignificantly lower in the patient group compared to the control group. At rest while the two groups did not significantly differ in terms of double product values, peak double product and double product reserve of patients with subclinical hyperthyroidism were significantly lower compared to the control group.

In conclusion, it was determined that heart rate recovery which shows autonomic dysfunction in patients with subclinical hyperthyroidism is slower, double product and double product reserve which are indirect measures of left ventricular performance and myocardial oxygen consumption decreased during maximal exercise. In cases with subclinical hyperthyroidism presence of autonomic dysfunction, and deterioration of left ventricular performance and myocardial oxygen consumption is demonstrated. These values that are associated with mortality increase need to be proved with large scaled studies.

Key words: Hyperthyroidism, autonomic dysfunction, exercise stress test, heart rate recovery, double product, double product reserve.

GİRİŞ

Bu bölümde tiroid bezi fonksiyonları, tiroid hormonlarının ve hipertiroidin kalp hızı ve diğer egzersiz parametreleri üzerine olan etkilerinden bahsedilecektir.

Tiroid Bezi ve Fonksiyonları

Tiroid Bezi Embriyolojisi ve Anatomisi

Tiroid bezi endodermal hücre kökenlidir. Yaklaşık olarak 24. günde primitif farenksin tabanından, orta hatta birinci ve ikinci poşlar arasında kalan bölgeden köken alır (1).

Başlangıçta bir divertikül şeklindedir ve divertikülün ağzı dil köküne açıktır; Foramen Ceucum adını alır. Divertikülün distal lümeni hücrelerin hızla çoğalmasıyla kapanırken hem ventrale hem de her iki laterale doğru büyümeye devam ederek iki loblu tiroid bezi şeklini alır. Boyun orta hattında hiyoid kemik ve larenksi oluşturacak yapıların önünde aşağıya doğru hareket eder. Bu sırada divertikülün açık kalan kısmı uzayarak tiroglossal kanal adını alır. Tiroglossal kanal sıklıkla dejenerasyona uğrayarak kaybolur ve 7. hafta sonunda tiroid bezi son şeklini alır. Tiroglossal kanal lümeni döşeyen epitelin anormal çoğalmasına bağlı olarak lümenin kapanmasıyla piramidal lob şekline dönüşebilir veya epitelin salgıladığı proteinden zengin sıvıyla dolup tiroglossal kist halini alır (1).

Cerrahi girişim gerektiren tiroid bezi gelişim anomalilerinden en sık görülenler tiroglossal kanal kistleri ve fistülleridir. Daha az oranda lingual tiroid bezi görülür; bu olgularda sıklıkla başka tiroid dokusuna rastlanmaz. Nadiren tiroid bezinin kendisi veya bir kısmı kaudale doğru fazla hareket ederek üst mediastene kadar iner; bu durumda sternumun arkasında arkus aorta ile komşuluk halinde veya aorta ile pulmoner trunkus arasında yer alır.

Tiroid bezi ortada istmus adı verilen bir kısım ile birbirine tutturulmuş iki lateral tiroid lobundan meydana gelir. Yaklaşık olarak 20 gram

ağırlığındadır. Lateral loblar 4 cm uzunluğunda, 2 cm genişliğinde ve 2-4 cm kalınlığındadır; istmusun kalınlığı ise 2-6 mm'dir. İyot eksikliğinin olduğu bölgelerde tiroid bezi daha büyüktür. İnsanların yaklaşık olarak % 80'inde piramidal lob da bulunur ve genellikle orta hattın solundadır.

Tiroid loblarının posterolateral yüzlerinde, tiroid dokusu ile yakın komşulukta dört adet paratiroid bezi yer alır. Canlıların yaklaşık olarak % 80'inde inferiyor tiroid arterin 1 cm çevresindedirler. Tiroid bezi boyun bölgesinin visseral kompartmanında yer alır; trakeaya yapışık; larinkse ise asılıdır. Yutkunma sırasında larinksin hareket etmesine bağlı olarak yukarıya doğru hareket eder. Tiroid bezinin gerçek kapsülü ince, fibröz yapıda ve dokuya sıkıca yapışiktir. Ancak keskin diseksiyonla parankimden ayrılabilir. Bunun üzerinde tiroid bezinin yalancı kapsülü yer alır; pretrakeal fasyanın bir uzantısıdır. İstmusun üzerinde bu fasya tiroid bezinin ön suspansuar ligamanını oluşturur; piramidal lobu ve delphian lenf nodları olarak isimlendirilen lenfatikleri de örter. Pretrakeal fasya, tiroid kılıfı olarak da adlandırılır. Posteromedial kısmında fasyanın lifleri yoğunlaşır ve tiroid bezini 2-3 trakeal halka yukarıya ve krikoid kıkırdağa sıkıca asar. Posteromedialde oluşan bu ligamana Berry ligamanı adı verilir; cerrahi anatomi açısından rekürren laringeal sinire komşuluğu nedeniyle önem taşır (1).

Moleküler Fizyoloji

Hipotalamustan tiotropin salgılatıcı hormon (TRH) ve hipofiz bezinden de tiroid stimülan hormon (TSH) salgılanması tiroid bezi fonksiyonlarının düzenlenmesinde ilk basamakları oluştururlar. TSH hipofizin anteromediyal bölgesinden pulsatil olarak diurnal varyasyon ile salgılanır. Bu sabahın erken saatleri ve akşamın geç saatlerinde pik, gün ortası ve akşamın erken saatlerinde düşük TSH konsantrasyonlarına yol açan bir durumdur. Bu değişkenlikler TSH ölçümlerinde normal dışı değerlere neden olmazlar (2). Tiroid bezinde hormon üretimi, tiroid bezine iyot alımı ve tiroid bezinin büyümesi gibi olaylar TSH'nın tiroid bezi üzerindeki etkilerine bağlıdır. Dolaşımdaki tiroid hormon düzeylerindeki bir değişikliğe TSH salınımı azalarak veya artarak yanıt verir ve bazal tiroid hormon düzeylerinin korunmasına çalışır. TRH direkt olarak TSH salgılayıcı hücreler üzerine

etkilidir ve ötiroid durumun korunmasında önemli bir rol üstlenir. Dopamin ve somatostatin gibi nörotransmitterlerin TSH baskılayıcı etkileri bulunmaktadır. Birçok ilaç da tiroid hormon kaskatını etkileyebilmektedir. Kortikosteroidler TSH salınımını baskımlarken, amiodaron tiroid hormon üretiminde azalma veya artışa neden olabilmektedir. İyot içeren bazı astım preparatları, kontrast ajanlar ve ekspektoranlar da tiroid fonksiyonları üzerine etki gösterebilirler. Tiroid bezi içinde tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3) sentezi oluşur. T4 sekrete edilen ana üründür ve rölatif olarak inaktiftir. Biyolojik olarak aktif olan T3'ün %85'i, T4'den 5'-monodeiodinaz enzimi ile periferde meydana gelir (3). Tiroid hormonları iyotlanmış glikoprotein olan tiroglobulinden sentezlenir. Tiroid hormon sentezindeki ilk basamak ekzojen iyot alımıdır. Normal tiroid hormon sentezinin devamı için haftada 1 miligram (mg) iyodür almak gereklidir. Ekzojen iyodür (I⁻) alındıktan sonra plazmada serum proteinleri ile taşınır. Ekzojen iyodür (I⁻) pompa aracılığı ile sodyum (Na⁺) ile birlikte kimyasal ve elektriksel gradiyente karşı aktif bir şekilde tiroid bezi içinde kan konsantrasyonunun 30 katına kadar konsantre edilir (4). Ekstraselüler sıvıda iyot konsantrasyonunun düşük olması pompayı aktive ederken yüksek olması inhibe eder. Bu etkiye Wolff-Chaikoff etkisi denir. Konsantre edilmiş iyot tiroid peroksidaz enzimi sayesinde organik iyodin'e (I₂) okside edilerek folikül lümenine salınır. Tiroglobulin tiroid folikülü içine salındıktan sonra tirozin bölümlerine iyot bağlanır. Tirozine bir iyot bağlanması ile monoiyodotirozin (MIT), iki iyot bağlanması ile diiyodotirozin (DIT) oluşur. Eter bağı ile iki DIT eşlendiğinde T4, bir MIT ile bir DIT eşlendiğinde T3 oluşur. Tiroid hormonları, folikül içindeki kolloidde tiroglobuline bağlı olarak depolanır. Depolanan tiroid hormonu vücudun 2-3 aylık ihtiyacını karşılamaya yetecek miktardadır (4). Tiroglobulinin folikül hücrelerine geri alınması ve sonrasında başlayan proteolizisle, tiroid hormonunun kana geçişi sağlanır.

Tiroksin bağlayan globulin (TBG), transtiretin ve albumin her iki hormonun bağlandığı plazma proteinleridir. TBG plazma proteinlerine bağlı hormonların yaklaşık olarak %75'ini taşır (5). Plazmadaki T4'ün yaklaşık %0.03'ü, T3'ün %0.3'ü serbest halde bulunur (5). Tiroid bezinden %93 oranında T4, %7 oranında T3 salınmaktadır (4). T3'ün plazma proteinlerine

bağlanma afinitesi düşük olduğundan dolaşıma daha az salınmasına karşın plazmada daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur. T4 sekrete edilen ana ürün olmasına rağmen biyolojik olarak, T3 4 kat daha aktiftir. Kanda dolaşan T3'ün sadece %20'si tiroid bezinden salınırken, geri kalan %80'lik kısım ise periferde T4'ün dış halkasından 5'-monodeiyodinaz enzimi ile iyot atomu kaybetmesi sonucunda oluşmaktadır. Tiroid hormonlarının hücreye geçişi pasif difüzyonla veya adenosin trifosfat (ATP) bağımlı aktif transport ile olmaktadır.

Tiroid hormonun etkileri genelde T3'ün nükleer reseptörlerine bağlanması ve bunların da tiroid hormonuna yanıtı gen dizilerinin ekspresyonunu düzenlemeleri ile oluşur (6, 7). T3 bu reseptörlere T4'den daha yüksek afinite ile bağlandığından T3'ün biyolojik aktivitesi daha yüksektir (8). İki tane T3 reseptör geni bulunmaktadır: alfa ve beta (9) ve bu reseptörlerin de her birinin en az iki haberci RNA ürünü vardır: alfa 1-2 (7) ve beta 1-2 (9). T3 alfa 2 tarafından bağlanmaz (7) ve T3'ün nükleer reseptör bağlanması ve protein sentezini artırmasından bağımsız olarak gelişen bir takım ekstra nükleer etkileri de bulunmaktadır (10). Bu etkiler hızlı amino asit, şeker ve kalsiyum transportlarının uyarılması ile sonuçlanırlar. Hayvan deneylerinde T3 verilmesinin, hızlı miyozin ağır zincir sentezinin uyarılması ve yavaş beta isoformu sentezinin baskılanması ile miyokardiyal kontraktileti artırdığı görülmüştür (10, 11). Diğer hayvan deneylerinde T3'ün sarkoplazmik retikulum'da (SR) kalsiyum adenosin trifosfatın (ATPaz) etkinliğini artırdığı ve kalsiyum ATPaz regülatör protein fosfolamban seviyesini azalttığı gözlemlenmiştir (12). T3 ayrıca kalp Na⁺-K⁺ ATPaz, malik enzim, atriyal natriüretik faktör, kalsiyum kanalları ve beta adrenerjik reseptörlerle ilgili düzenlemelerde de rol oynar. Walker ve ark. (13) T3'ün kalp kontraktilesini beta adrenerjik reseptör uyarılmasını potansiyalize ederek artırdığını göstermişlerdir. Bu durumda intraselüler siklik adenosin monofosfat seviyesi artar, bu da miyosit kalsiyum seviyelerinde ve L-tipi kalsiyum kanallarının dansitelerinde artışa neden olur (13). İnsanlarda kontraktilete artışı ağırlıklı olarak yüksek SR kalsiyum ATPaz düzeylerinin yüksekliği sonucudur. Landenson ve ark. (14) hipotiroidisi ve konjestif kalp

yetersizliği olan erkek bir hastada hormon replasman tedavisi sırasında alfa miyozin ağır zincir mRNA düzeylerinin 11 kat arttığını bildirmişlerdir. Tiroid hormonu daha fazla ısı ve daha az kontraktilite enerjisi üreterek, ATP kullanımını artırmaktadır.

Tiroid Hormonlarının Genel Etkileri

Tiroid hormonlarının vücudaki genel etkileri řu şekilde özetlenebilir (15).

1- Kalorijenik etki: Tiroid hormonu oksijen tüketimi ve ısı üretimini büyük olasılıkla Na^+-K^+ ATPaz üzerinden artırmaktadır.

2- Otonom sinir sistemi: Hipertiroidili hastalarda hiperadrenerjik durumdaki hastalara benzer klinik semptomlar gözlenirken, hipotirodinin semptomları ise sempatik tonusun azalmasını düşündürür (16). Birçok araştırmacı hipertiroidide katekolaminlere karşı artmış, hipotirodide ise azalmış duyarlılık olduğunu öne sürmektedir (17). Katekolamin düzeyleri hipertiroidide azalmış ya da normal iken, hipotirodide artmış olarak bulunur. Tiroid hormonunun verilmesi beta adrenerjik reseptör ekspresyonunu artırır dolayısıyla beta adrenerjik duyarlılık da artar. Tiroid hormonu guanozin trifosfat (GTP) bağlayıcı proteinin (Gs) uyarıcı alt grubunun yapımını da artırır (18). Deneysel bazı modellerde tiroid hormonunun izole miyositlerde (19) ve tüm kalp preparatlarında (20) beta adrenerjik reseptör uyarıya sebep olduğu gösterilmiştir. Chen ve ark.'nın (21) yaptığı bir çalışmada hipertiroidinin; kalp hızı düzenlenmesinde sempatik aktivite artışı ve parasempatik aktivite azalması ile karakterize bir durum olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada hipertiroidi deki otonomik disfonksiyon kalp hızı değişkenliği (KHD) ile değerlendirilmiştir.

3- Pulmoner etkiler: Solunum merkezinde hipoksi ve hiperkapniye karşı fizyolojik yanıtın devamlılığını sağlar.

4- Hematopoetik etkiler: Yüksek tiroid hormon konsantrasyonlarında artan oksijen ihtiyacını karşılamak amacı ile eritropoez artar. Aynı koşullarda eritrosit 2-3 difosfogliserat miktarı da artarak dokulara oksijen verilmesi kolaylaştırılır.

5- Gastrointestinal etkiler: Artmış hormon düzeylerinde motilite artarken, azalmış hormon düzeylerinde ise motilite azalır.

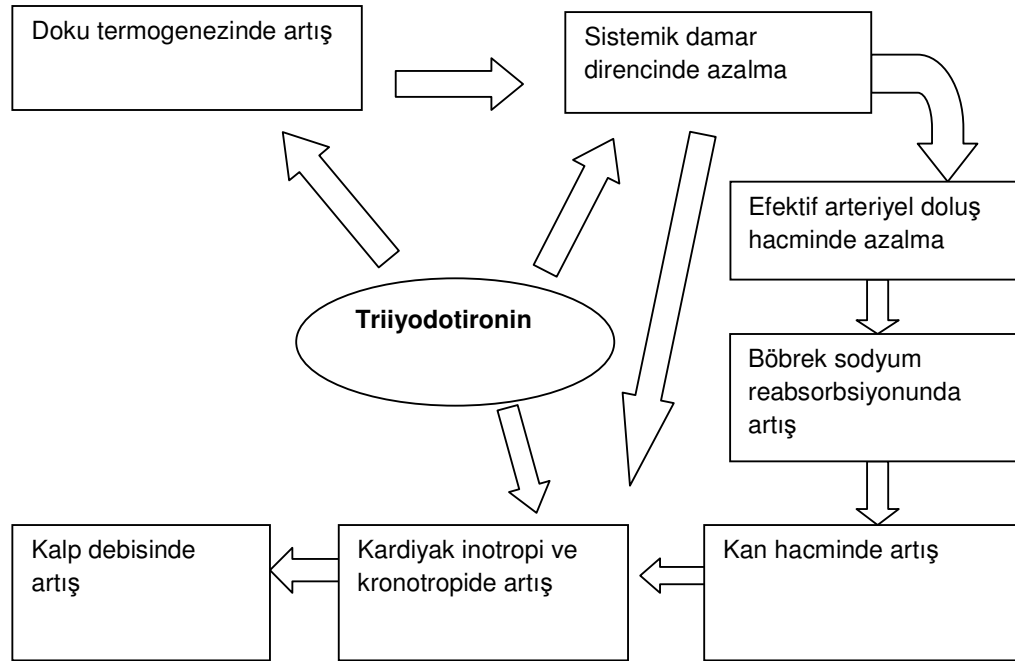
6- Kemik metabolizmasına etkileri: Tiroid hormonları kemik rezorpsiyonu ve formasyonunu artırdıklarından hipertiroidi durumunda osteopeni, hiperkalsemi ve hiperkalsiüri görülebilir.

7- Nöromusküler etkiler: Hipertiroidide kas dokusunda kayıp, hareketlerinde hızlanma olur. Fetal dönemde oluşan hipotirodi, nörolojik sistemin gelişimi için tiroid hormonu gerekli olduğundan mental retardasyona yol açabilir.

8- Lipid ve karbonhidrat metabolizmasına etkiler: Hepatik glukoneogenez, glikojenolizis ve intestinal glukoz emilimi tiroid hormonları etkisi ile artar. Kolesterol sentezi ve degradasyonu artar, lipolizde artış olur.

9- Kardiovasküler sistem üzerine etkiler: Tiroid hormonu verilmesinin ilk etkilerinden biri periferik vasküler dirençte düşmedir (22). Bazı araştırmacılar tiroid hormonunun verilmesinin metabolik aktiviteyi ve oksijen kullanımını arttırmasının lokal vazodilatatör etkili maddelerin salınması ile oluştuğunu ve bunun vasküler direncin düşmesine yol açtığını öne sürmüşlerdir (23). Düşük vasküler direnç diyastolik kan basıncını azaltır ve kardiyak debiyi artırır. Yüksek debi periferik oksijen sunumunu artırarak, artmış bazal metabolizma hızını ve artmış oksijen tüketimini destekler. T3 ayrıca total kan hacmini de artırır. Bu durum sağ atriyal basınçta ve kalbin ön yükünde artışa ve dolayısıyla kalp debisinde yükselişe neden olur (23). T3'ün periferik direnç üzerine olan etkisinde rol oynayan bir diğer mekanizma da T3'ün düz kas hücrelerinde Na^+ ve K^+ girişini değiştirerek, düz kas kontraktilesi ve vasküler tonusta azalmaya yol açması ve periferik direnci azaltması olarak ön görülmektedir (24). Hayvan deneylerinde, normal deneklere T3 verilmesinden sonra kardiyak debi ve atım hacminin arttığı, periferik direncin de düştüğü gözlemlenmiştir (25). Hipotiroidili hastalarda da kardiyak debi düşüklüğü, atım hacmi azalması, intravasküler hacim azalması, vasküler direnç artışı, dolaşım zamanı ve diyastolik gevşeme zamanı uzaması gözlenir (23, 26). Hipertiroidisi olan hastalarda tam tersi özellikler gözlemlenmektedir (23, 26). Gerçekten de

hipotiroidili hastalara T3 verilmesi, artmış olan periferik direnci düşürür (27). T3'ün koroner damarlar üzerindeki etkisi tam incelenmemişse de güncel bir çalışmada koroner iskemi yaratılan köpeklerde, T3 verilmesinden sonra koroner vasküler dirençte de azalma görüldüğü bildirilmiştir (28). Hipertiroidili hastalarda kalpte de hipertrofi gözlenmektedir. Deneylerde T4 verilmesinin birinci haftasında hayvan kalbinde sol ventrikül boyutunda %135'e varan artışlar bildirilmiştir (29). Tiroid hormonunun kardiyak protein sentezini artırması hipertiroidili hastalardaki kardiyak hipertrofinin bir nedeni olarak düşünülmektedir. Bu hipotezin test edilmesi amacıyla Klein (30) deney hayvanlarına T4 ile beraber propranolol vermiş ve bu hayvanlarda kalp hızında artma ve kalpte hipertrofi yanıtlarının gelişmediğini gözlemlemiştir. Klein ve Hong'un (31) birlikte yaptığı çalışmada fare kalbinde hemodinamik yüklenme olmadığı sürece tiroid hormonu verilmesinin hipertrofiye yol açmadığı görülmüş ve hipertiroidide artmış kardiyak yükün hipertrofiye neden olduğu sonucuna varılmıştır. Tiroid hormonunun aktif hücre sel formu olan T3'ün etkileri Şekil-1'de gösterilmiştir (32).



Şekil-1: T3'ün etkileri.

Tiroid Hormon Ölçümü

Tiroid bezi fonksiyonlarını değerlendirmek için T3 ve T4 düzeylerindeki değişime dinamik olarak cevap veren TSH düzeylerini ölçmek uygun bir yaklaşım olacaktır. TSH salgılayan hipofizer adenoma ikincil gelişen hipertiroidizm, hipofiz bezinde tiroid hormon direnci olması, santral hipotiroidizm gibi nadir sebepler dışında normal saptanan TSH düzeyleri tiroid fonksiyonlarındaki primer bir bozukluğu dışlar. Bununla beraber var olan veya şüphe uyandıran hipofiz bezi/hipotalamus hastalıklarında tiroid bezi fonksiyonlarını değerlendirmede TSH ölçümlerine güvenmemek gerekir. TSH ölçümü, immünoyometrik assay (IRMAs) yönteminin kullanılmaya başlanmasıyla tirotoksikozda baskılanan değerler ile normalin alt referans değerlerini birbirinden ayırmaya yetecek kadar duyarlı hale gelmiştir. Dördüncü jenerasyon kitler $\leq 0,004$ mU/L TSH değerlerini ölçebilecek kadar duyarlıdır. Buna rağmen pratikte $\leq 0,1$ mU/L TSH değerlerini ölçmeye duyarlı kitler yeterli olmaktadır.

TSH seviyelerinde anormallik saptanması durumunda hipertiroidi veya hipotiroidi tanısının kesinleşmesi için plazma tiroid hormon seviyelerinin ölçülmesi gerekir. Tiroid hormonları yüksek oranda plazma proteinlerine bağlı olarak bulunur. Genetik faktörler, gebelik, ilaçlar ve çeşitli akut hastalıklar gibi pek çok faktör proteinlere bağlanmayı etkilediği için biyolojik olarak aktif olan serbest kısmı ölçmek tiroid bezi fonksiyonlarını değerlendirmede daha yararlıdır. Tirotoksikoz teşhisini doğrulamak için serbest T4 seviyesini ölçmek yeterlidir. Ancak hastaların %2-5'inde sadece T3 yüksekliği olduğu için TSH'ı baskılı, serbest T4'ü normal saptanan hastalarda serbest T3 düzeylerini ölçmek gerekir (33).

Hipertiroidi

Tiroid bezinden tiroid hormon sentezi veya sekresyonu artışına hipertiroidi denilmektedir. Tirotoksikoz dolaşımında tiroid hormonlarının artması sonucu, kendisini başlıca metabolizmanın hızlanması ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile gösteren bir hastalıktır. Hipertiroidi ve tirotoksikoz

birbiri yerine kullanılsa da, hipertiroidi sadece tiroid bezinden aşırı tiroid hormonu salgılanmasıyla oluşan klinik tablodur. Tiroid hormonları bazen ektopik olarak struma ovarii ve metastatik folliküler kanser gibi dokulardan da salgılanır. Bu nedenle hepsine tirotoksikoz adı verilir (34).

Tirotoksikozun en sık nedeni Graves hastalığı (%70-85), toksik multinodüler guatr (%5-15) ve tiroditlerdir (%5-10). Diğer nedenler nadir görülür. Hipertiroidi prevalansı toplumda %1'dir. Bunların da %90'nını subklinik hipertiroidi (SKHT) oluşturur. Hipertiroidi kadınlarda erkeklere göre 3-5 kat daha fazla görülür. İyot yetmezliği olan ülkelerde iyot profilaksisi sonrası tirotoksikoz prevalansı artar. Türkiye'de de tuzların iyotlanmaya başladığı 1999 yılından bu yana tirotoksikozlu hasta sayısında artış olmuştur (34). Tirotoksikoz nedenleri Tablo-1'de gösterilmiştir (34).

Tablo-1: Tirotoksikoz nedenleri.

I 131 "Uptake" Yüksek Olan tirotoksikozlar	I 131 "Uptake" Düşük Olan tirotoksikozlar
<ul style="list-style-type: none">• Diffüz toksik guatr(Graves hastalığı) (%70-85)• Toksik soliter nodül (Plummer hastalığı)• Toksik multinodüler guatr(Marine-Lenhard sendromu) (%5-15)• Mol hidatiform• TSH salgılayan hipofiz adenomu (TSHoma)• Hipofizer tiroid hormon rezistansı	<ul style="list-style-type: none">• Subakut tiroidit, sessiz tiroidit, postpartum tiroidit (%5-10)• Aşırı iyot alımına bağlı tirotoksikoz (İyot-Basedow)• Aşırı tiroid hormon alımına bağlı (tirotoksikozis factitia)• Metastatik tiroid folliküler kanseri• Struma ovarii

Graves Hastalığı

Toksik diffüz guatrın yanısıra infiltratif oftalmopati, dermopati (pretibial miksödem) ve nadiren tiroid akropakisi ile karakterize bir hastalıktır. Her yaşta görülebilirse de en sık 20-50 yaşlar arasında meydana çıkar.

Patogenez: Graves hastalığında, T lenfositler tiroid bezindeki antijenlere karşı duyarlı hale gelir ve bu antijenlere karşı antikor üretmek için B lenfositleri uyarır. Antikor, tiroid hücre membranındaki TSH reseptörüne karşı meydana gelir ve tiroid hücrelerinin aşırı büyümesine ve fonksiyon yapmasına neden olur (Tiroid Stimulan Hormon Reseptör Antikoru, TRAC). Dolaşımdaki bu antikorum mevcudiyeti aktif hastalıkla ve hastalığın

tekrarlamasıyla pozitif korelasyon gösterir. Hastalığa kalıtsal yatkınlık vardır, fakat hastalığın akut olarak başlamasını neyin tetiklediği belli değildir (35).

Klinik: Tirotoksikozun şiddeti hastalığın süresine, dolaşımdaki hormon miktarına, bireysel duyarlılığa ve hastanın yaşına bağlıdır. Yaşlılarda tirotoksikozun belirti ve bulguları maskelenmiş olabilir. Başlıca belirtiler yorgunluk ve kilo kaybı olabilir. Buna “apatetik hipertiroidizm” ismi verilir.

Tirotoksikoz artan iştaha rağmen açıklanamayan kilo kaybına neden olabilir. Bununla birlikte iştah artımına bağlı kilo artımı hastaların %5-10’unda görülür. Diğer göze çarpan belirtiler hiperaktivite, sinirlilik, huzursuzluk ve kolay yorulmadır. Uykusuzluk ve konsantrasyon bozukluğu siktir. İnce tremor çok sık görülen bir bulgudur. Sık görülen nörolojik bulgular hiperrefleksi, kas erimesi ve fasikülasyonsuz proksimal miyopatidir.

En sık rastlanılan kardiyovasküler bulgu sinüs taşikardisi olup, ekseri çarpıntı hissi ile birlikte. Yüksek kalp debisi nabız basıncının artmasına, sıçrayıcı nabıza ve aortik sistolik üfürüme neden olur. Yaşlılar ile önceden kalp hastalığı olanlarda ağına veya kalp yetmezliğine yol açabilir. Yaşı 50 den fazla olan hastalarda atryal fibrilasyon (AF) daha sık görülür.

Deri genellikle ılık ve nemlidir. Hastalar terleme ve sıcağa tahammülsüzlükten şikayet eder. Palmar eritem, onikoliz, daha az sıklıkla kaşıntı, ürtiker ve yaygın hipermelanoz görülebilir. Saçlar ince ve yumuşak olup, hastaların bir kısmında diffüz alopesi vardır ve ötiroidinin sağlanmasından sonra aylarca devam edebilir.

Gastrointestinal geçiş zamanının kısalmasına bağlı sıklıkla defekasyon artışı, bazen diyare ve ara sıra hafif steatore olabilir.

Kadınlarda oligomenore veya amenore, erkeklerde ise seksüel işlev bozukluğu ve jinekomasti görülebilir.

Tiroid hormonlarının kemik rezorbsiyonunu artırmaları uzun süreli tirotoksikozda osteoporoza neden olur. Hafif hiperkalsemi vakaların %20 kadarında görülebilir, ancak hiperkalsiüri daha siktir. Önceden tirotoksikoz öyküsü olan hastaların kırık oranında az bir artış vardır (36).

Graves hastalığında tiroid bezi normal büyüklüğün 2-3 misli kadar diffüz olarak büyümüştür. Kıvamı orta sertliktedir. Bu hastalarda, bezin

damarlanmasındaki artışa ve hiperdinamik dolaşıma bağlı “thrill” veya üfürüm olabilir. Canlı bakışa neden olan üst göz kapağı çekilmesi her sebepten tirotoksikozda meydana gelebilir ve sempatik sinir sistemi hormonlarına aşırı duyarlılıktan kaynaklanır. Oftalmopatinin en erken belirtileri gözlerde batma hissi, ağrı ve aşırı yaşarmadır. Hastaların 1/3’ünde propitozis görülür. Şiddetli vakalarda propitoz özellikle uykuda gözlerin açık kalmasına ve korneanın hasarlanmasına neden olabilir. Periorbital ödem ve kemozis sık görülür. Hastaların %5-10’unda göz kaslarının otoimmün tutulmasına bağlı diplopi olur.

Tiroid dermopatisi hastaların %5’inden azında görülür. Hemen daima orta veya şiddetli oftalmopatiye eşlik eder. Dermopati en sık alt bacağın ön ve dış taraflarında yerleşirse de, deri değişiklikleri özellikle travmadan sonra diğer yerlerde de görülebilir. Tipik lezyon koyu pembe veya mor renkli inflamasyon göstermeyen, sert bir plaktan ibarettir. Tiroid akropakisi hastaların %1’inden azında görülür. Tiroid dermopatisi ile çok sık birliktelik gösterdiğinden, aynı anda deri ve göz tutulması yoksa çomak parmağın diğer bir sebebi araştırılmalıdır (35).

Laboratuvar bulguları: Yüksek serbest T4 ve baskılanmış TSH tirotoksikoz tanısını koydurur. Eğer göz bulguları mevcutsa, daha fazla teste gerek kalmaksızın Graves hastalığı tanısı konulur. Eğer göz bulguları yoksa ve hasta guatr’lı veya guatr’sız tirotoksik ise, I-131 “uptake” yapılmalıdır. Yüksek “uptake”, Graves hastalığı veya toksik noduler guatr için tanısız değer taşır. Düşük “uptake”, spontan olarak iyileşen subakut tiroidit veya akut dönemdeki Hashimoto tiroiditinde görülür. Düşük “uptake”, aşırı iyot alan veya nadiren struma ovarili hastalarda da bulunabilir. Eğer serbest T4, TSH ve “uptakelerin” hepsi birden yüksekse TSH salgılayan hipofiz adenomu veya tiroid hormonlarına genel ya da hipofizer duyarsızlık düşünülür. Eğer serbest T4 normal, TSH baskılıysa, serbest T3 ölçülmelidir. Serbest T3 yüksekse başlangıç Graves hastalığı veya T3 salgılayan tiroid adenomu akla gelmelidir. Düşük serbest T3 ötiroid hasta sendromunda veya glukokortikoid veya dopamin alan hastalarda görülür (35).

Tiroid otoantikörleri Graves hastalarında ve Hashimoto tiroiditi vakalarında büyük çoğunlukta pozitiftir. Ancak TRAC Graves hastalığı için özgündür. Bu antikorun ölçümü apatetik hipertiroidili hastalarda veya Graves hastalığının aşikar klinik ve laboratuvar bulguları olmayan tek veya iki taraflı egzoftalmuslu hastalarda tanısal testtir.

Tedavi: Graves hastalığını ortaya çıkaran temel patogenetik mekanizmalara yönelik bir tedavi şekli henüz yoktur. Graves hastalığının gerek tirotoksik bulguları gerekse oftalmopatisi için uygulanmakta olan tedavi yöntemleri, palyatif bir tedavi sağlayarak bulguların iyileşmesini gerçekleştirir, ancak hastalıkta tam bir şifa oluşturmaz. Tedavinin hedefleri hastayı olabildiğince erken ötiroid yapmak, uzun süreli ilaç kullanma zorunda bırakmamak, tedavinin komplikasyonlarından kaçınmak ve oftalmopatinin gelişmesini veya kötüleşmesini önlemeye çalışmaktır. Tedaviye başlamadan önce hastaya, hastalığı ve tedavi seçenekleri ile ilgili bilgi verilmeli, desteği alınmalıdır. Hipertiroidin tedavisinde üç seçenek vardır: 1) Antitiroid ilaçlar, 2) Radyoaktif iyot tedavisi ve 3) Cerrahi tedavi.

Toksik Multinodüler Guatr

Toksik multinodüler guatr (TMNG), uzun süreden beri mevcut bulunan ötiroid multinodüler guatr (MNG) zemininde hipertiroidin gelişmesi ile ortaya çıkan bir klinik tablodur. Toksik multinodüler guatrın patogenezi, öncüsü sayılan ötiroid MNG'den farklı değildir. Hastalığın başlıca iki özelliği olan, yapısal ve fonksiyonel heterojenite ve fonksiyonel otonomi, zaman içinde gelişir. Otonom fonksiyonun daha yaygın hale gelmesiyle, klinik tabloda nontoksik dönemden toksik döneme geçiş olur. Bu değişimin mekanizması tam olarak bilinmez. TMNG'de tiroid hormonlarının artışı ve klinik bulguları, Graves hastalığına göre daha hafiftir. Uzun süreli MNG zemininde geliştiği için, yaşlılarda görülme olasılığı daha fazladır. Kadınlarda daha fazla görülür. Serum T4 ve T3 düzeyleri normalin üst sınırında veya hafif üstündedir. Bazı hastalarda sadece TSH düşüklüğü ile kendini gösterebilir. İnfiltratif oftalmopati TMNG'de görülmez. Oftalmopatinin varlığı, MNG yanında Graves hastalığının bulunduğunu gösterir. Klinik bulguları, Graves hastalığından farklılıklar gösterir. Kardiyovasküler bulgular, atriyal

fibrilasyon ve atriyal taşikardi, kalp yetmezliği bulguları, Graves hastalığına göre daha ön plandadır. Digital tedavisine cevapsızlık, tirotoksikoz tanısını düşündürmelidir. Yorgunluk ve kas güçsüzlüğü sıktır. Retrosternal guatr ve bası belirtilerine, Graves hastalığına göre daha fazla rastlanılır.

TMNG tanısı laboratuvar bulguları ile kesinleştirilir. Serbest T4 ve serbest T3 yüksek, TSH düşük ise hipertiroidi tanısı kesindir. Ancak hastaların önemli bir kısmında tiroid hormonları normalin üst sınırında veya biraz üstünde olabilir ve böyle hastalarda düşük TSH veya TRH'ya yetersiz TSH yanıtı, tirotoksikoz tanısını koydurur.

TMNG tedavisinde genellikle radyoaktif iyot 131 (RAI-131) tercih edilir. Graves hastalığının aksine 20-30 mCi gibi daha yüksek dozlar kullanılır. Radyasyon tiroiditine bağlı tirotoksikoz alevlenmesini önlemek için, hastaların ötiroid oluncaya kadar, antitiroid ilaçlar ile hazırlanması gerekir. Retrosternal guatr ve bası belirtileri olan TMNG'de cerrahi tedavi tercih edilir (36).

Toksik Adenom

Yüksek miktarlarda tiroid hormonu yaparak serum serbest T3 ve/veya serbest T4 düzeylerinde yükselme ve TSH düzeylerinde baskılanmaya neden olan otonom fonksiyonlu tiroid nodülüdür. Toksik adenom, gerçek foliküler adenomdur. Büyük bölümünde temel patogenetik mekanizma, TSH reseptör genindeki somatik nokta mutasyonudur.

Toksik adenom uzun yıllar içinde gelişir. Başlangıçta palpe edilemeyen veya güçlkle bulunabilen bir adenom halinde iken zamanla büyür ve salgıladığı tiroid hormon miktarı artar. TMNG'ye göre daha genç yaşta (30-40 yaşları arasında) rastlanır.

Hastaların çoğunda, boyunda yavaş büyüyen bir şişlik hikayesi vardır. Adenomlar genellikle 2.5-3 cm'lik büyüklüğe ulaştıktan sonra hipertiroidiye yol açarlar. Adenom içinde nekroz ve kanama gelişerek, tirotoksikozun iyileşmesine ve etraf dokunun supresyondan kurtulmasına yol açabilir. Nodül içine kanama sintigrafide soğuk bir alan olarak belirebilir ve tiroid kanseri izlenimi verebilir.

Toksik adenomun klinik bulguları, Graves hastalığından daha hafiftir, oftalmopati ve myopati yoktur. Kardiyovasküler bulgular ön planda olabilir. Laboratuvar bulguları hastalığın dönemi ile ilgilidir. Başlangıçta tiroid hormonları normal veya üst sınırdadır, TSH düşüktür. Daha sonraki dönemlerde, palpe edilen nodül sintigrafide otonom bölge (sıcak nodül) görünümü kazanır. Nodül büyüdükçe, aşikar hipertiroidi ve tiroid hormonlarının artışı gerçekleşir. Bazı hastalarda serum T4 normal, T3 ise yüksek bulunur. Toksik adenom, T3 toksikozunun en sık rastlanan nedenidir.

Toksik adenomda antitiroid ilaçlar ile köklü bir tedavi yapılamaz, ancak ablatif tedavi öncesi ötiroidinin sağlanması için kullanılır. Kesin tedavi, RAI-131 veya cerrahidir. Bası belirtisi gösteren büyük nodüllerde ve 20 yaşın altındaki hastalarda cerrahi tedavi tercih edilir. Yirmi yaşın üstünde ve 5 cm veya daha küçük nodülü olan hastalarda RAI-131 uygun bir tedavi şeklidir (36).

Subklinik Hipertiroidi

TSH düzeyini düşüren tiroid dışı bir hastalığın veya ilacın tespit edilmediği şartlarda, düşük TSH düzeyine rağmen, serbest T4 ve serbest T3'ün normal sınırlar içinde bulunması haline subklinik hipertiroidi adı verilir. Subklinik hipertiroidi tanısı konulmadan önce, en az iki defa TSH analizi yapılmalı ve TSH düşüklüğüne yol açabilen diğer nedenler gözden geçirilmelidir (37). Subklinik hipertiroidi ve diğer düşük TSH nedenleri Tablo-2'de verilmiştir (37).

Tablo-2: Subklinik hipertiroidi ve diğ er düşük TSH nedenleri.

Subklinik hipertiroidi	Diğ er düşük TSH nedenleri
<ul style="list-style-type: none">• Graves hastalığı• Sessiz/postpartum tiroidit• Toksik multinodüler guatr• Toksik otonom nodül• Levotiroksin tedavisi	<ul style="list-style-type: none">• Ötiroid hasta sendromu• İlaçlar(dopamin,steroidler)• Hipofiz hastalığı• Gebeliğ in ilk üç ayı• Laboratuvar hatası

SKHT'nin etyolojisi endojen ve ekzojen nedenler olmak üzere ikiye ayrılabilir. SKHT'nin ekzojen nedenleri daha sık görülmektedir. Hipotiroidi hastalarına uygulanan aşırı replasman tedavisi ve benign veya malign tiroid hastalıklarında uygulanan TSH supresyon tedavisi SKHT'ye yol açan en sık nedenlerdir (38-40). SKHT'nin endojen nedenleri ise Graves hastalığı, multinodüler guatr ve otonom olarak fonksiyon gösteren soliter tiroid nodülleridir (38, 39).

SKHT'de, etiyolojik nedenlerin klinik hipertiroididen farkı yoktur. Klinik hipertiroidiye neden olabilen hastalıkların erken dönemlerinde subklinik bir dönem olabilir. Tirotoksikozu için antitiroid ilaç tedavisi başlanan bir hastada, tiroid hormonları normal değerler içine girdikten sonra, belirli bir süre TSH supresyonu devam edebilir. Sessiz veya postpartum tiroiditin yine ikinci evresinde 3-4 hafta sürebilecek subklinik hipertiroidili bir dönemle karşı karşıya kalınabilir. Levotiroksin tedavisinin replasman amacı ile yapıldığı durumlarda, çoğ u kez doz aşımı ve buna bağı lı olarak SKHT gelişebilir. Tiroid kanserlerinde ise bu tablo istenen bir durumdur (37).

Birinci dekadın sonlarında ortaya çıkan, ikinci dekatta belirgin olmaya başlayan guatrın boyutları kırklı yaşlarda iyice belirgin olur. Guatrın boyutları büyüdükçe otonom nodüller de büyür ve sayıları artar. Bu durumda subklinik ve klinik hipertiroidi de ortaya çı kmaya başlar (41).

Subklinik hipertiroidinin tedavi edilmesi, zaman içinde gelişebilecek hipertiroidinin engellenmesi ve iyi bilinen atrial fibrilasyon ve osteoporoz risklerinden korunmak için düşün ülmelidir. Sawin ve ark. (42) tarafından yapılan bir çalışmada, TSH değ eri 0,1 mU/L altında olan grupta, TSH 0,1-0,4 mU/L arasında olan gruba, 0,4-5 mU/L arasında olan gruba göre atrial

fibrilasyon riskinin artmış olduğu görülmüştür. Hastaların çoğunda tiroid hormon artışı, hiperdinamik bir dolaşım sistemine neden olur (43). Atriyal fibrilasyon gelişme riski yaklaşık %10-30'dur (44).

Hipertiroidinin kemik yapım ve yıkımını hızlandırarak osteoporozu artırdığı bilinmektedir. Ancak sublinik hipertiroidinin kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisi yeteri kadar aydınlatılmamıştır. Graves hastalığında T3 ve T4 normale dönmesine rağmen TSH'nın baskılı kaldığı süre içinde kemik döngüsündeki artış devam etmektedir (45). İki farklı çalışmada multinodüler guatr zeminindeki sublinik hipertiroidi de femur boynu ve radiusta aynı yaş grubu sağlıklı kontrollere göre kemik mineral yoğunluğunda azalma tespit edilmiş, ancak bu çalışmalarda kırık riskinin artışı ile olan ilişki belirlenememiştir (46, 47). Multinodüler guatr zemininde sublinik hipertiroidili postmenopozal kadınlarda yıllık %2 kemik mineral kaybı olmakta ve bu kayıp tedavi ile geri dönmektedir (48, 49). Tüm bu veriler ışığında SKHT tespit edildiğinde öncelikle 1995'de "American Thyroid Association" tarafından öngörülen protokol uygulanabilir: Levotiroksini replasman tedavisi olarak alan hastalarda doz klinik ötiroidizmi ve TSH ve T4'ün normal sınırlar dahilinde tutulmasını sağlayacak şekilde ayarlanmalıdır (50). Eğer tiroid kanseri gibi bir nedenle TSH supresyonu isteniyorsa, fakat atriyal fibrilasyon ve benzeri patolojiler ortaya çıkarsa, doz hastanın tolere edebileceği ve TSH'yı supresyonda tutacak minimum düzeye azaltılmalıdır (51). Ekzojen sublinik hipertiroidisi olan hastalarda tiroksin dozunu azaltmayı gerektiren durumlar Tablo-3'de verilmiştir (50).

Tablo-3: Ekzojen subklinik hipertiroidisi olan hastalarda tiroksin dozunu azaltmayı gerektiren durumlar.

- Yeni gelişen atriyal fibrilasyon, angina veya kalp yetmezliği
- Giderek artan kemik mineral yoğunluğu kaybı
- Oligomenore, amenore veya infertilite
- Yorgunluk, defekasyon artışı veya palpasyon gibi spesifik olmayan bulgular

Tiroid hastalığı bulgusu yokken (radyoizotop görüntüleme ve antitiroid antikolar ile tanı konamamış) subklinik hipertiroidi tespit edilirse, tiroid dışı hastalıklar, kullanılan ilaçlar, tiroid otoimmunitesi veya tiroditlerin başlangıç dönemi olasılıkları, 8 hafta sonra tiroid fonksiyon testleri tekrarlanarak değerlendirilmelidir. Bu durumlarda TSH'nın yükseliyor olması yada normale gelmiş olması, tiroid dışı hastalığın gerilediğini veya tiroiditin hipotiroidik fazını gösterir. Eğer hala TSH supresyonu sürüyorsa antitiroid ilaç verilmesi veya ilaçsız takip kararı verilmelidir.

Endojen subklinik hipertiroidi eğer ciddi semptomlar yoksa genellikle tedavi gerektirmez, ancak 6 ayda bir T3, T4 ve TSH değerlerine bakılmalıdır. Bazen T4'den önce T3 yükselebilir. Eğer halsizlik, yorgunluk gibi müphem semptomlar varsa 5-10 mg/gün gibi küçük doz metimazol tedavisi ve ardından radyoaktif iyot ablasyonu önerilebilir. Yaşlı hastalarda hafif tiroid hormon yüksekliği ile gelişecek veya ağırlaşacak atriyal fibrilasyon ve osteoporoz nedeniyle radyoaktif iyot ablasyonu ilk tercih olarak önerilmektedir (51). Sonuç olarak subklinik hipertiroidi, tedavisi ve komplikasyonları ile hala üzerinde tartışılan bir konudur.

Subklinik Hipertiroidi ve Kardiyovasküler Sistem

SKHT'nin kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerini araştırmak için pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda kalbin yapısında ve fonksiyonlarında SKHT'li hastalarda önemli anormalliklerin olabileceği gösterilmiştir (52). SKHT'nin kardiyovasküler riski incelendiğinde ilk dönemde elektrofizyolojik etkileri, sonraki dönemde ise sol ventrikül kitlesindeki artış ve iş yükü ile ilişkili etkileri göze çarpmaktadır (39).

SKHT ile yapılan çalışmaların büyük kısmında hem endojen (53, 54) hem de ekzojen (55, 56) SKHT'de kalp hızında artış ve supraventriküler aritmi önemli oranda dikkati çekmiştir. Yapılan çalışmalarda özellikle yaşlı SKHT'li hastalarda, AF riskinin arttığını gösteren bulgular saptanmıştır (42, 57). Sawin ve ark. (42) tarafından 60 yaş üstü hastalarda yapılan 10 yıl takipli çalışmada endojen ve ekzojen SKHT'de 3 kat artmış atriyal fibrilasyon (AF) oranı saptanmıştır. Ayrıca koroner arter hastalığı (KAH) ve hipertansiyon gibi başka kardiyak risk faktörü bulunan kişilerde de AF gelişimi açısından, SKHT'nin bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (39). SKHT'li hastalarda arteriyel emboli sıklığının arttığını gösteren bir çalışma yoktur. SKHT'nin aritmojenik etkileri incelendiğinde iki durum öne çıkmaktadır. Bunlardan birisi atriyumların uyarılabilirliğinin artması diğeri de iletim sisteminde refrakter periyodun kısalmasıdır. Yapılan çalışmalara bakıldığında hem endojen hem de ekzojen SKHT hastalarında sol ventrikül (LV) kitlesinde artma ve istirahatte sistolik fonksiyonlarda hafifçe artma saptanmıştır (55-56, 58). Bununla beraber çalışmaların büyük bölümünde esas patolojinin relaksasyonda uzama ile sonuçlanan diyastolik fonksiyonlarda bozulma olduğu gösterilmiştir (53-56, 59, 60). LV kitlesindeki artış çaplarda değişme olmadan duvar kalınlığındaki artışla ortaya çıkmaktadır (61). SKHT'de LV kitlesindeki artış hormon seviyelerinden ziyade hastalığın süresine bağlı olarak gelişmektedir. LV kitlesindeki artışa yol açan ve diyastolik fonksiyonu bozan nedenler tam olarak ortaya konulamamıştır. Genel olarak LV hipertirofisinin; hafif hiperkinetik kardiyovasküler durum sonucu oluşan kronik hemodinamik aşırı yüke bağlı geliştiği düşünülmektedir. Diyastolik fonksiyon bozukluğunun nedeni olarak da azalmış sarkoplazmik kalsiyum ATPaz ve/veya artmış fosfolamban ekspresyonu sonucu sarkoplazmik retikuluma kalsiyum geri alımının gecikmesi sonucunda geliştiği hipotezi üzerinde durulmaktadır. Bu hipotez tiroid hormonlarının bu genler üzerindeki bilinen etkileriyle çelişiyor gibi görünmektedir. Bundan dolayı, uzun dönemde, kalsiyum ATPaz üzerinde kronik olarak artmış kardiyak yük tarafından oluşturulan negatif etkinin tiroid hormonlarının pozitif etkilerini yendiği hipotezi ileri sürülmektedir.

Ekzojen SKHT'li hastalarda kalpte oluşan yapısal durumlar sonucunda efor süresinde ve egzersiz toleransında azalmanın ortaya çıktığı gösterilmiştir (60). Bu durumun ise efor sırasında ejeksiyon fraksiyonunda (EF) yeterli artış olamaması hatta azalma olması ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Beta adrenerjik blokaj ile EF'deki düşmenin engellendiği ve efor kapasitesinde artma olduğu saptanmıştır.

SKHT'nin artmış kardiyovasküler mortalite üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (62). Bu etkiyi açıklayacak mekanizma tam olarak bilinmemekle beraber çeşitli faktörlerin katkıda bulunduğuna dikkat çekilmiştir. AF riskinde artma olması yaşlı popülasyon gibi kardiyak fonksiyonları sınırda olan hastalarda tehlikeli olabilmektedir. Bununla beraber AF gelişmesi strok açısından bağımsız bir risk faktörüdür ve iki kat artmış ölüm riski ile ilişkilidir (63). LV kitlesi ve kalp hızındaki artışın ani ölüm hızında artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (64, 65). Diyastolik fonksiyon bozukluğu özellikle yaşlı hastalarda kardiyak hemodinaminin değişmesine neden olabilir. Yukarıda sayılan tüm nedenlerin SKHT'de artmış olan mortaliteye katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Egzersiz Stres Testi

Egzersiz stres testi (EST), miyokard iskemisini araştıran, kardiyovasküler fonksiyon ve fiziksel iş kapasitesini değerlendiren çok yararlı bir klinik tanı metodudur. Test, akut olarak gerçekleştirilen sınırları çizilmiş bir efor sırasında tüm vücudun özellikle de kalbin efora karşı oluşturduğu cevabı gösterir. Tanı, prognoz ve fonksiyonel kapasiteyi değerlendirmedeki önemli katkısı nedeniyle egzersiz stres testi kardiyovasküler tıptaki yerini korumaya devam etmektedir. Klinik alanda EST ön planda tanı ve prognoz değerlendirmesi amacıyla yapılır. Egzersiz kapasitesinin saptanması hastanın iyilik durumunun, prognozunun ve hastalığın seyrinin bir göstergesi olup koroner kalp hastalığının takibinde çok önemlidir (66). Koroner arter hastalığına bağlı olması muhtemel göğüs ağrısı tarif eden hastaların değerlendirilmesinde standart EST hala ilk basamak olma özelliğini

sürdürmektedir (67). EST sırasında test uygulanan adayın EKG ve kan basıncının sürekli izlenmesiyle kan basıncında ve elektrokardiogramında P, QRS ve ST-T değişiklikleriyle birlikte ritm ve ileti bozuklukları da gözlenmiş olur (68, 69).

“American Heart Association”, “American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation ve American Collage of Sports Medicine” gibi organizasyonların 20 yılı aşan çalışmaları tarayıp hazırladıkları rehberler metodlarla EST protokolü konusunda bütünlük sağlanmıştır. Güvenlik önlemleri, gerekli donanım, hasta hazırlığı, test tipi ve protokolü seçimi, testi sonlandırma nedenleri ve test sonrası izlem egzersiz testi öncesi belirlenmesi gereken konulardır (70-72).

Hastaya randevu verilmesi sırasında egzersiz testi hakkında bilgi verilmesi, testin potansiyel risklerinin açıklanması ve hastadan rızasını gösteren bir yazılı onay alınması hastanın teste uyumunu artırması açısından oldukça önemli ve gereklidir. Ayrıca hastaya rahat bir elbise ve yüksek tabanlı olmayan atletik ayakkabılar giyerek gelmesi, test yapılmadan en az 2 saat önce hafif bir kahvaltı yapması, testin yapılmasından en az 12 saat öncesinde zorlu egzersizlerden, sigara ve kahve içiminden kaçınması önerilir. Kardiyak ilaçlardan hangilerinin kesilip, hangilerinin nasıl kullanılacağı testin amacına bağlı olarak değişebilir. Standart 12 derivasyonlu elektrokardiyografi (EKG) testten önce görülerek endikasyon kararı öyle verilmelidir. Hekim test öncesi hastanın hikayesini almalı, kullandığı ilaçları kaydetmeli, sigara kullanıp kullanmadığı sorulmalı, alışkın olduğu aktivite düzeyinin anlaşılmasına yardımcı olabilecek sorular yöneltmeli, özellikle efor sırasında göğüs ağrısı ve diğer semptomlarının olup olmadığı saptanmalıdır. Muayenede kalp, akciğerler, periferik nabızlar dikkatle gözden geçirilmeli, kan basıncı, kilo ve boy ölçümleri yapılmalıdır. EST'nin ACC/AHA'ye göre tanı, fonksiyon ve prognoz tayini olmak üzere üç ana endikasyonu bulunmaktadır (73). EST'nin endikasyonları Tablo-4'de özetlenmiştir (73).

Tablo-4: Egzersiz stres testinin endikasyonları.

Sağlıklı kişiler	Sınıf I: Yok Sınıf IIa: Semptomsuz diyabetik hastalar Sınıf IIb: Asemptomatik ≥ 45 yaş Erkek ve ≥ 55 yaş Kadın 1- İki'den fazla risk faktörü olması 2- Sedanter hayat yaşayanlar Sınıf III: Atipik göğüs ağrısı için rutin tarama
KAH'lı hastalar	Sınıf I: 1- Düşük riskli USAP'lı hastalar yatışından 8-12 saat sonra 2- Orta riskli USAP'lı hastalar yatışından 2-3 gün sonra 3- KAH olduğu bilinen hastanın klinik gözleminde değişiklik Sınıf IIa: Kardiyak enzimleri normal, belirgin EKG değişikliği ve istirahat göğüs ağrısı olmayan orta riskli USAP'lı hastaların değerlendirilmesi Sınıf IIb: 1- Digital kullanan veya RBBB'li hastalar 2- Varyant anginalı olguların değerlendirilmesinde 3- KAH olan olguların bir yıllık sürekli takiplerinde 4- Kalp yetersizliği tedavisinin düzenlenmesinde Sınıf III: Yüksek riskli USAP'lı hastalar
MI sonrası	Sınıf I: Komplikasyonsuz MI'larda prognoz ve fonksiyonel kapasite tayininde Sınıf IIa: Revaskülarizasyon sonrası egzersiz kapasitesi tayininde Sınıf IIb: Hastaların EKG değerlendirilmesinde 1- Komplet sol dal bloğu 2- Preeksitasyon sendromları 3- Sol ventrikül hipertrofisi 4- Digoksin tedavisi alan hastalar 5- ≥ 1 mm ST segment çökmesi 6- Kalıcı kalp pili olan hastalar Sınıf III: 1- Akut iskemik olayların değerlendirilmesi 2- Klinik olarak stabil olmayan hastalar

MI: Miyokard enfarktüsü, USAP: Anstabil angina pectoris, RBBB: Sağ dal bloğu

Egzersiz Kapasitesi

Elde edilen maksimum kalp hızı, yaşın ilerlemesiyle giderek sınırlanır. Bu açıdan kadınlarla erkekler ya da kullanılan EST tipleri arasında belirgin bir farklılık yoktur. Maksimum kalp hızı obezlerde ve sedanter hayat sürdürenlerde daha düşüktür. Öngörülen maksimum kalp hızına popülasyondaki çeşitli farklılıklar, zayıf motivasyon, kullanılan ilaçlar veya kalp ve periferik damar hastalıkları, akciğer, endokrin ya da iskelet sistemi hastalıkları nedeniyle çoğu zaman ulaşılamaz. Bu nedenle EST'de hedef kalp hızı için aşağıdaki formül kullanılmaktadır (74).

Hedef kalp hızı, maksimum kalp hızı (vuru/dakika) = $220 - \text{yaş (yıl)}$ formülü ile hesaplanır. Doğal fiziksel yapı, aktivite durumu, yaş ve cinsiyet gibi faktörlerden etkilenmesine rağmen maksimum oksijen alımı, egzersiz

kapasitesi ve kardiyovasküler fonksiyonları yansıtan çok iyi bir parametredir. Bununla birlikte hastaları pratikte değerlendirmek ve objektif kriterlere göre değerlendirmek için daha uygun bir parametre geliştirilmiştir ve metabolik eşdeğer kavramı pratiğe girmiştir (72). MET: Metabolik eşdeğer ya da oturur pozisyonda istirahat oksijen alım ünitesi olarak tanımlanır. 1 MET= 3,5 ml/kg/dk oksijen alımıdır. Buna dayanılarak egzersiz, prognoz ve maksimum kapasiteyi objektif olarak değerlendirmek için normal değerler belirlenmiştir (72). Klinik önemi olan MET değerleri Tablo-5'de özetlenmiştir (72).

Tablo-5: Klinik önemi olan metabolik eşdeğerler.

<ul style="list-style-type: none"> • 1 MET İstirahat • 2 MET 2 mil/saat (3,2 km/saat) yürüme düzeyi • 4 MET 4 mil/saat (6,4 km/saat) yürüme düzeyi • <5 MET Kötü prognoz; MI sonrası üst düzey aktivite sınırı • 10 MET Tıbbi tedavi ile prognoz bypass tedavisi kadar iyi • 13 MET Mükemmel prognoz • 18 MET Kaliteli atletler • 20 MET Dünya klasındaki atletler

Bazı durumlarda hastalar testi tamamlayamamaları ya da hedef kalp hızlarına ulaşamamaları bile EST'yi erken sonlandırmak gerekebilir (72). Tablo-6'da EST'nin erken sonlandırma kriterleri özetlenmiştir (72).

Tablo-6: Egzersiz stres testini erken sonlandırma kriterleri.

Kesin kriterler	<ul style="list-style-type: none"> • Sistolik kan basıncında 10 mmHg'dan fazla düşme • Ciddi yeni ortaya çıkan angina • Kötü perfüzyon göstergeleri (siyanoz ve solukluk) • Ataksi, senkop gibi nörolojik semptomlar • Devamlı VT gelişmesi • 1 mm ST yükselmesi (Q dalgası olmayan derivasyonlarda) • Hastanın kendi isteği ile
Göreceli kriterler	<ul style="list-style-type: none"> • Aşırı ST çökmesi (>3-4 mm) • Artan göğüs sıkıntısı • Yorgunluk, nefes darlığı ve bacaklarda kramp • Supraventriküler aritmiler • Yeni dal bloğu (VT'den ayırt edilemeyen) • Hipertansif cevap (240/120 mmHg ve üzeri)

Egzersize Karşı Oluşan Kalp Hızı Cevabı

Egzersize karşı kardiyovasküler sistemde oluşan ilk cevap, vagal tonusun azalmasına bağlı olarak ortaya çıkan kalp hızındaki artıştır. Bunu, sempatik sistem aktivitesinin artışına bağlı olarak salınan katekolaminlerin etkisiyle sürdürülen kalp hızı artışı takip eder. “Bruce” protokolu gibi protokollerde de kullanılan dinamik egzersizler sırasında kalp hızı, uygulanan iş yükü ile paralel bir biçimde giderek artar. Kalp hızı cevabını etkileyen faktörler yaş, cinsiyet, testi gerçekleştirmeye olan istek, adayın egzersiz alışkanlıkları, genel sağlık ve vücut durumu ile uygulanan egzersizin tipidir. Ortalama kalp hızında yaş ile birlikte bir azalma ortaya çıkar. Egzersizle birlikte paralel bir kalp hızı artışı olmaması, kronotropik yetersizlik olarak adlandırılır ve genellikle ağır KAH’a işaret eder (75, 76).

Egzersize Karşı Oluşan Kan Basıncı Cevabı

Artan iş yüküyle birlikte sistolik kan basıncında artma beklenirken, diyastolik kan basıncı genelde aynı kalır. Yükselen diyastolik basınç koroner arter hastalığıyla ilişkili olabilir. Ancak çoğunlukla kontrolsüz kan basıncıyla ilişkilidir. Sistolik kan basıncındaki başlangıca göre düşme en önemli kriterdir. Egzersizdeki hipotansiyon sol ventrikül disfonksiyonu, iskemi veya çıkış yolu obstrüksiyonunun göstergesi olabilir. En yüksek kan basıncına maksimum eforda ulaşılması beklenir. Egzersiz sonlandırıldığında periferik göllenme nedeniyle sistolik kan basıncı aniden düşer. Bu yüzden hastalar ayakta bekletilmemelidirler. Supin pozisyonunda yatırılmalıdırlar. Düşük sistolik kan basınçları genellikle 2–3 damar hastalığı, düşük ejeksiyon fraksiyonu veya her ikisi ile ilişkili olabilir (77, 78). Bununla birlikte bazı durumlarda EST yapılmaması gerekir. EST'nin kontrendike olduğu durumlar Tablo-7'de özetlenmiştir (79).

Tablo-7: EST'nin kontrendike olduğu durumlar.

Kesin kontrendikasyonlar	<ul style="list-style-type: none">• Akut miyokard infarktüsü (2 gün içinde)• Tedaviye dirençli kararsız angina pectoris• Hemodinamik bozulmaya yol açan aritmiler• Kontrol altına alınamayan kalp yetmezliği• Akut pulmoner emboli• Akut miyokardit veya perikardit• Semptomatik ciddi aort darlığı• Akut aort diseksiyonu
Göreceli kontrendikasyonlar	<ul style="list-style-type: none">• Sol ana koroner lezyonu• Orta derece aort darlığı• Elektrolit bozuklukları• Şiddetli hipertansiyon• Hipertirofik kardiyomiyopati• Yüksek dereceli AV bloklar

Kalp Hızı Toparlanması (KHT)

Kalp hızı toparlanması; pik egzersiz kalp hızından toparlanmanın 1.dakikasındaki kalp hızının farkı olarak tanımlanır. Birçok araştırmacı, anormal KHT'yi egzersizden sonraki ilk dakika içinde hasta hala ayakta iken kalp hızının ≥ 12 atım düşme kapasitesi gösterememesi olarak tanımlamışlar ve anormal KHT'nin hem erkek hem de kadınlarda mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olduğunu saptamışlardır (80, 81). Birinci dakikadaki düşüş ne kadar yüksek ise mortalitenin o kadar az olduğu da saptanmıştır (82). Sempatik hiperaktivite kardiyovasküler yükü ve hemodinamik stresi artırır ve hastayı endotel disfonksiyona, koroner arter spazmına, sol ventrikül hipertrofisine, ciddi aritmilere, inmeye ve kardiyak nedenlere bağlı mortaliteye duyarlı hale getirir (83). Artmış parasempatik aktivite ise kalp hızı ve kan basıncını düşürür, iskemik aritmilerin gelişmesini önler (84). Otonom sinir sistemi (OSS)'nin durumu birçok klinisyen tarafından önemsenmemesine karşın kardiyovasküler hastalıklar açısından sağlık ve prognozun en önemli belirleyicisidir (84). Kronik olarak sempatik sinir sistemi (SSS)'ni aktive eden ve parasempatik sinir sistemi (PSS)'ni inhibe eden herhangi bir tedavi kardiyovasküler olay gelişme riskini artırır (84). Tam tersine parasempatik tonusu artıran ve sempatik tonusu azaltan herhangi bir tedavi prognozu iyileştirir (84).

Nishime ve ark.'nın (85) yaptığı ve 9500 kişiyi kapsayan bir çalışmada, egzersiz sonrası birinci dakikada kalp hızını 2 atımdan fazla azaltamayan kişilerde (orta yaşlı sağlıklı bireylerin %20'sinde 1. dakikadaki KHT \leq 12 atımdır) gelecek 5 yıl içinde ölüm oranınının 4 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır. 5200 sağlıklı yetişkinin katıldığı bir çalışmada da KHT'si anormal olan bireylerde mortalite riskinin normal olan bireylere göre 2.58 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (86). İstirahatin erken dönemindeki azalmada PSS reaktivasyonu daha önemli iken, geç dönemdeki azalmada SSS'nin geri çekilmesi etkili olmaktadır (87). Imai ve ark. (88) istirahatten sonra kısa ve orta sürede gerçekleşen azalmada vagal etkinin belirgin olduğunu saptamışlardır. İstirahatten sonra 30. sn ve 2. dakikada kalp hızında görülen azalma atropin ve dual blokaj ile zayıflatılmaktadır, fakat 2. dakikada dual blokaj ile atropinin tek başına sağladığı zayıflamadan daha fazla zayıflama sağlanmıştır, yani kalp hızı daha yüksek seyretmiştir. Bu da kalp hızındaki düzelmede geç dönemde SSS'nin modülasyonunun daha önemli bir rol oynadığını göstermektedir (88). Bu görüş istirahatten sonra 1. dakikada plazma norepinefrin düzeylerinin sabit kalışı ve hatta daha yüksek olduğunun saptanması ile desteklenmiştir (89). Diyabet, endotel disfonksiyonu, yeni geçirilmiş miyokard enfarktüsü öyküsüne sahip olma gibi parametrelerin hepsi düşük KHT ile ilişkili bulunmuştur (90-95). Seshadri ve ark. (91) yaptıkları bir çalışmada diyabetiklerin anormal bir KHT ile birlikte olduğunu saptamışlardır. Framingham Kalp Çalışması'nda da, hem diyabetiklerde hem de glukoz intoleransı olanlarda kalp hızı değişkenliğinin azaldığı ve sempatik-parasempatik dengesizliği olduğu gösterilmiştir (93, 94).

Kardiyovasküler hastalıklar tip 2 diyabetli hastalarda ölümün en önde gelen nedenidir (96). Bu hastalarda hipertansiyon, sigara içme, hiperlipidemi, mikroalbuminüri, sol ventrikül kitlesi ve otonomik fonksiyon bozukluğu koroner olay gelişme riskinin önemli prediktörleridir (97). Fakat bu risk faktörlerinin diyabetin geç döneminde ortaya çıkması güvenilirliklerini azaltmaktadır (97). Erken dönemde saptanabilen yeni prognostik belirteçler de, diyabetin daha iyi tedavi edilmesini sağlayacaktır (97). Bu nedenle KHT, tip 2 diyabetli hastaların risk sınıflamasında diğer kardiyovasküler risk

faktörlerinden daha değerlidir (97). Otonomik disfonksiyon, tip 2 diyabetlilerin sıkı glisemik kontrolle geri döndürülebilen önemli bir komplikasyonu olduğundan (98), risk altındaki hastaları mümkün olan en erken zamanda saptamak çok faydalı olabilir. Düşük KHT tip 2 diyabetik hastalarda tüm nedenlere bağlı ölümlerin önemli bir prediktörü, kardiyovasküler olayların gelişmesi için de önemli bir risk faktörüdür (97). Bu etki Duke skorlamasından ve altta yatan koroner arter hastalığının yaygınlığından bağımsızdır (99, 100).

Cole ve ark. (101) 1. dk'daki KHT ≤ 12 atım olan bireylerde 6 yıllık bir süre içinde herhangi bir nedenle ölüm riskinin > 12 atım olanlara göre 4 kat daha fazla olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada yaş, cinsiyet, ilaç kullanımı, talyumlu miyokard perfüzyon sintigrafisinde defekt olup olmaması, klasik kardiyak risk faktörleri, bazal kalp hızı, egzersiz sırasında kalp hızında oluşan değişim ve ulaşılan işyükü gibi parametreler çıkartıldığında bile tüm nedenlere bağlı ölüm riskinin 2 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (101). "Lipid Research Clinics Prevalans" çalışmasında submaksimal bir egzersizden sonra 2. dakikadaki KHT hesaplanmış ve < 43 atım olanlarda 12 yıllık izlemde tüm nedenlere bağlı mortalite riskinin ≥ 43 atım olanlara göre 2.58 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (86).

Jouven ve ark.'nın (102) 5713 asemptomatik erkek bireyi 23 yıl izledikleri bir çalışmada, 1. dakikadaki KHT değeri ≤ 25 atım olan bireylerde ≥ 25 atım olanlara göre ani ölüm riskinin 2 kattan daha yüksek olduğunu saptamışlardır.

KHT, koronerlerdeki aterosklerozun yaygınlığından, sol ventrikül fonksiyonundan ve egzersiz kapasitesinden bağımsız olarak tüm nedenlere bağlı mortalitenin önemli bir prediktörüdür (100). KHT, maksimum egzersizdeki (egzersiz testinin sonlandırılmasından hemen önceki zamanı) kalp hızından dinlenme döneminin 1. veya 2. dakikasındaki kalp hızının çıkarılması ile elde edilen değerdir (97). Kalp sempatik ve parasempatik aktiviteler tarafından değiştirilebilen intrinsik bir hıza sahiptir (103). Kronik sempatik hiperaktivite kardiyovasküler yükü ve hemodinamik stresi artırır ve hastayı endotel disfonksiyona, koroner spazma, sol ventrikül hipertrofisine ve aritmilere maruz bırakır (104). Artmış vagal aktivite ise iskemiye bağlı aritmi

gelişmesini önler, kan basıncını ve kalp hızını düşürür (105). Miyokard enfarktüsü, ani ölüm ve inme riski sempatik aktivitenin yüksek olduğu sabah uyandıktan sonraki ilk saatlerde en yüksektir (106). KHT, basit bir prognostik bilgi olmasının dışında değiştirilebilir bir risk faktörü de olabilir (97). Bu tür hastalarda egzersiz yapmanın otonomik disfonksiyonu ve böylece de KHT'yi düzelttiği gösterilmiştir (107). Düzenli egzersiz ile istirahat kalp hızı düşer ve daha yüksek KHT elde edilir (108, 109). Düzenli egzersiz kalp hızı değişkenliğinde ve baroreflaks sensitivitede de düzelmeye (105), karotid arter aterosklerozunun yavaş ilerlemesine (110) ve böylece ani ölüm riskinde düşmeye neden olur (111). Egzersiz sonrası anormal KHT, otonom fonksiyon bozukluğunun bir bulgusu olarak kabul edilmektedir ve mortaliteyle ilişkili bulunmuştur (112).

KHT'yi düzeltmek için genel yaklaşımlar (84);

1) Hayat tarzı değişiklikleri:

- a) Egzersiz**
- b) Sosyal destek**
- c) Dini inanca sahip olma veya iman**
- d) Meditasyon**
- e) Uyku bozukluklarının giderilmesi**
- f) Kilo verme**
- g) Sigarayı bırakma**
- h) Stresin azaltılması**

2) İlaçlar:

a) Beta-blokerler: Beta-blokerler kronotropizmi düşürdüklerinden, KHT'yi de etkilerler (114).

b) ACE inhibitörleri

c) Omega-3 yağ asitleri

d) Statinler: Bazı çalışmalarda statinlerin OSS üzerindeki etkileri nedeniyle sağkalım üzerinde yararlı etkileri olduğu yorumu yapılmıştır (114, 115). Simvastatinin lipid düşürücü etkilerinin dışındaki bir etkisi de, deneysel olarak oluşturulmuş kalp yetmezliğinde OSS kontrolünü normalize etmesidir (116). Kombine hiperlipidemili hastalarda lipid düşürücü tedavinin otonomik

disfonksiyonu düzettiği gösterilmiştir (117). Bir çalışmada da simvastatinin tip 2 diyabetik hastalarda düşük KHT'yi düzelttiği saptanmıştır (118). Fakat simvastatinin parasempatik tonusu nasıl artırdığının moleküler mekanizması bilinmemektedir (118). İn vitro hücre kültürlerinin kullanıldığı bir çalışmada, atriyal hücrelerin bir asetilkolin analogu olan karbamilkoline negatif inotropik yanıtının lipoprotein yokluğunda 10 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (119).

İkili Ürün

Kalp hızı ile sistolik kan basıncı değerlerinin çarpımı ile elde edilen bir parametredir. Miyokardın oksijen gereksiniminin dolaylı bir ölçüm yöntemi olup, egzersiz sırasında giderek artar. Kardiyovasküler performansı tanımlamak için maksimal kalp hızı ile sistolik kan basıncı çarpımından elde edilen değer kullanılır. Normal bireylerin çoğunda maksimal ikili ürün değeri 20-35 mmHg x atım/dakika x 10^{-3} 'dür. Önemli iskemik kalp hastalığı olan birçok hasta 25 mmHg x atım/dakika x 10^{-3} değerini aşamaz. Ancak eşik değer olarak 25 mmHg x atım/dakika x 10^{-3} değerinin alınması yararlı tanısal bir parametre değildir (120). İkili ürün sol ventrikül maksimal performansını göstermekle birlikte iskemik kalp hastalığı olan hastalar ve normal bireylerin miyokardiyal oksijen tüketiminin dolaylı bir belirteçidir (121-123). Amir ve ark.'nın (124) yaptığı bir çalışmada ikili ürün ve onun istirahatten maksimal egzersize kadar olan değişikliğini gösteren ikili ürün rezervi (zirve ikili ürün-istirahat ikili ürün), mortalitenin bağımsız belirleyicileri olarak bulunmuştur.

Tiroid bezinden artmış tiroid hormon sentezi veya sekresyonu artışına hipertiroidizm denilmektedir. Tirotoksikoz dolaşımında tiroid hormonlarının artması sonucu, kendisini başlıca metabolizmanın hızlanması ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile gösteren bir hastalıktır. Hipertiroidin kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerini araştıran pek çok çalışmada bu durumun, kalbin yapısında ve fonksiyonlarında önemli anormallikler ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Hipertiroidin; kalp hızı düzenlenmesinde artmış sempatik ve azalmış parasempatik aktivite ile karakterize bir durum olduğu gösterilmiştir. Hipertiroidili hastalardaki otonomik disfonksiyon kalp hızı değişkenliği ile değerlendirilmiştir (21). Birçok

araştırmacı, anormal kalp hızı toparlanmasını egzersizden sonraki ilk dakika içinde hasta hala ayakta iken kalp hızının 12 atımdan daha fazla düşüş gösterememesi olarak tanımlamışlardır. Egzersiz sonrası anormal KHT, otonom fonksiyon bozukluğun bir bulgusu olarak kabul edilmektedir ve mortaliteyle ilişkili bulunmuştur (112).

Biz bu çalışmada hipertiroidili hastalardaki otonomik disfonksiyonun, kalp hızı toparlanması yanında diğer egzersiz parametreleri üzerine olan etkisini incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi kardiyoloji, genel iç hastalıkları ve endokrinoloji bilimdalı polikliniklerine kasım 2008- haziran 2009 tarihleri arasında başvuran ve subklinik hipertiroidi saptanan 30 hasta alındı. Kontrol grubuna kardiyoloji polikliniğine başvuran, yapılan tetkiklerinde hipertiroidi saptanmayan 30 hasta alındı. Çalışma protokolü Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul komisyonu tarafından 1 Temmuz 2008 tarihinde onaylandı. Her hastaya çalışmanın kapsamı hakkında detaylı bilgi verildikten sonra onamı alındı. Çalışmaya yeni tanı alan tedavi başlanmamış, 18 yaşından büyük subklinik hipertiroidili hastalar alındı. Hastaların ayrıntılı anamnezi alınarak fizik muayeneleri yapıldı. Fizik muayene sırasında boy, ağırlık ve bel çevresi ölçümü de yapıldı. Eşlik eden hastalıkları ve varsa kullandığı ilaçlar kaydedildi. Tüm hastalar 25 mm/sn hızda ve 1 mV kalibrasyon ile çekilen 12 kanallı elektrokardiyografi ile değerlendirildi. Kan biyokimyasal tetkikleri olarak açlık kan şekeri, üre, kreatinin, total kolesterol, trigliserid, düşük yoğunluklu lipoprotein, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), serbest T3, serbest T4, TSH ölçümü ve tam kan sayımı yapılmıştır. Kan basıncı ölçümleri 10 dakika istirahat sonrasında oturur pozisyonda sağ koldan civalı sfingomanometre ile yapıldı. Hipertansiyon öyküsü olmayan ve kan basıncı sistolik 140 mmHg ve diyastolik 90 mmHg altında ölçülen hastalar normotansif olarak kabul edildi. Düzenli veya düzensiz son üç ay içinde sigara içmiş kişiler sigara içicisi olarak kabul edildi. Anti hiperlipidemik ilaç kullananlar veya total kolesterol düzeyi 200 mg/dl' den, LDL düzeyi 160 mg/dl' den, trigliserid düzeyi 150 mg/dl' den fazla olan kişiler hiperlipidemik olarak kabul edildi. Vücut kitle indeksi (kilogram cinsinden olan ağırlığın metrekare cinsinden boya bölümü) 30 kg/m² den fazla olanlar obez olarak kabul edildi. Anti diyabetik ilaç kullananlar veya açlık kan şekeri 126 mg/dl üzerinde olan hastalar diyabetes Mellitus olarak kabul edildi. Bu bilgiler ışığında dışlama kriterlerinden birine sahip olan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya alınan hastalara egzersiz stres testi yapıldı.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Yeni tanı alan tedavi başlanmamış, 18 yaşından büyük hipertiroidili hastalar.

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

1. Son 48 saatte beta bloker alan hastalar.
2. Atriyal fibrilasyonu olan hastalar.
3. Egzersiz stres testine kontrendikasyon oluşturan durumlar.
4. Egzersiz stres testi iskemi açısından pozitif olan hastalar.
5. Diyabeti, koroner arter hastalığı, geçirilmiş miyokard enfarktüsü olanlar.

Egzersiz Stres Testi

EST, koşu bandı (Quinton Q 4500 Treadmill egzersiz testi sistemi, Türkiye) ile modifiye Bruce protokolü kullanılarak yapıldı. Kan basıncı ölçümleri dinlenmede, test sırasında ve toparlanma evresinde sfigomanometre ile yapıldı. Kalp hızı dinlenmeden itibaren toparlanma sürecinin sonuna dek izlendi ve 12 derivasyonlu EKG kayıtları alınarak aşağıdaki parametreler hesaplandı:

1- Egzersiz kapasitesi, zirve egzersizde ulaşılan MET değeri olarak tanımlandı (maksimum egzersiz MET değeri). 1 MET yaklaşık olarak dakikada her kg cinsinden vücut ağırlığı birimine göre 3.5 ml O₂'ye denk gelmektedir.

2- Kalp hızı toparlanması, pik egzersiz kalp hızından toparlanmanın birinci dakikasındaki kalp hızının farkı olarak tanımlandı.

3- Ulaşılmaması hedeflenen en yüksek kalp hızı, olguların teste başlamadan önce yaşlarına göre hesaplanan en yüksek kalp hızı değeridir (Ulaşılmaması hedeflenen en yüksek kalp hızı = 220 – yaş).

4- En yüksek kalp hızı yüzdesi, olguların test bitiminde yaşla tahmin edilen en yüksek kalp hızının yüzde kaçına ulaştığını gösterir (En yüksek kalp hızı yüzdesi = Ulaşılan kalp hızı/ Hedeflenen en yüksek kalp hızı x 100).

5- İkili ürün, miyokardın tükettiği oksijen miktarı göstergesidir (İkili ürün = Sistolik kan basıncı x Kalp hızı). İstirahatte hesaplanan ikili ürün, istirahat ikili ürünü ve maksimum egzersiz sırasında hesaplanan ikili ürün ise zirve ikili ürünü olarak tanımlandı.

6- İkili ürün rezervi: Zirve ikili ürün-İstirahat ikili ürün

7- Egzersiz süresi.

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme SPSS 16.0 (SPSS Inc. Chicago, IL) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Çalışmada anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Çalışma ve kontrol grubundan elde edilen verilerin karşılaştırılmasında verilerin dağılım yapısına göre Mann-Whitney U testi veya bağımsız örneklem t testi kullanıldı. Kategorik değişkenler için Pearson ki-kare testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya kriterlere uygun toplam 30 yeni tanı subklinik hipertiroidili hasta çalışma grubu olarak ve toplam 30 hipertiroidisi olmayan hasta kontrol grubu olarak alındı. Çalışmaya alınan toplam 60 hastanın demografik, hemodinamik ve laboratuvar parametreleri Tablo-8'de gösterilmektedir.

Tablo-8: Çalışma ve kontrol grubunun demografik, hemodinamik ve laboratuvar parametreleri.

	Çalışma grubu (n:30)	Kontrol grubu (n:30)	p değeri
Yaş (yıl)	44.27±12.382	42.83±10.1	0,625
Cinsiyet (kadın/erkek)	23/7	23/7	1
VKİ (kg/m ²)	26,3±3,176	26,567±3.9101	0,801
Bel çevresi (cm)	87.17±9.914	85.07±9.028	0,245
Kalp hızı (vuru/dk)	86,8±13.3	84.6±13.3	0,532
SKB (mmHg)	121,3±11.3	122,3±12,5	0,621
DKB (mmHg)	79±6.074	77±7.022	0,455
OKB (mmHg)	93,07±7.4	91,7±7.9	0,871
Hemoglobin (g/dL)	13.5±1.32	12.9±1.32	0,073
Açlık kan şekeri (mg/dL)	89.6±6,6	84.53±7.4	0,007*
Üre (mg/dL)	26.67±6.804	23.43±6,912	0,063
Kreatinin (mg/dL)	0.7±0.1	0.7±0.1	0,879
Total kolesterol (mg/dL)	188.9±37.4	176.9±34,6	0,204
HDL-K (mg/dL)	49,9±10.4	46,6±10.07	0,222
TG (mg/dL)	112.6±50,9	112,8±67.7	0,673
LDL-K (mg/dL)	116.8±31.8	107.3±31,7	0,403
sT4 (ng/dL)	1.03±0.17	0.97±0.11	0,161
sT3 (pg/mL)	2.92±0.52	2.61±0.34	0,009*
TSH (µIU/mL)	0.174±0.110	1.29±0.85	<0.001*
HT (%)	10	6,7	1
HL (%)	6,7	3,3	1
OBEZİTE (%)	13,3	16,7	1
SİGARA (%)	3,3	13,3	0,353

VKİ: Vücut kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, OKB: Ortalama kan basıncı, LDL-K: Düşük dansiteli kolesterol, HDL-K: Yüksek dansiteli kolesterol, sT3: serbest triiyodotironin, sT4: serbest tiroksin, TSH: Tiroid stimulan hormon, HT: Hipertansiyon, HL: Hiperlipidemi, Normal değerler: sT4: 0,70-1,48 ng/dL, sT3: 1,71-3,71 pg/dL, TSH: 0,350-4,940 µIU/dL. *: Anlamlı

Çalışma grubunun (23 kadın, 7 erkek) ortalama yaşı 44.27 ± 12.382 , kontrol grubunun (14 kadın, 5 erkek) ortalama yaşı 42.83 ± 10.1 olarak bulundu. Çalışma ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, bel çevresi, vücut kitle indeksi, kalp hızı, sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncı, hemoglobin, üre, kreatinin, kan kolesterol değerleri, hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite ve sigara içiciliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Açlık kan şekeri çalışma grubunda 89.6 ± 6.6 mg/dl bulunurken, kontrol grubunda 84.53 ± 7.4 mg/dl olarak bulundu. Bu bulgu istatistiksel olarak anlamlıydı. Her iki grupta da kan sT4 düzeyleri kit için verilen normal referans değerler arasındaydı ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Her iki grupta da sT3 değerleri kit için verilen normal referans değerler arasında olmasına rağmen çalışma grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek saptandı. Yine çalışma grubunda kan TSH düzeyleri, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük saptandı.

Egzersiz Stres Testi

Çalışma ve kontrol grubunun Egzersiz stres testi değerleri Tablo-9'da gösterilmektedir.

Tablo-9: Çalışma ve kontrol grubunun egzersiz stres testi değerleri.

	Çalışma grubu (n:30)	Kontrol grubu (n:30)	p değeri
Maksimum egzersiz süresi (sn)	893±119	859±110	0,26
Maksimum egzersiz MET	11,9±1,6	10,7±1,9	0,012*
Hedefin yüzdesi (%)	88,8±4,6	88,9±5,2	0,532
Kalp hızı toparlanması	40,7±14,7	46±12,3	0,139
Nabız basıncı (mmHg)	42±8	45±9	0,28
İstirahat ikili ürün (mmHg xatım/dk)	10560±1950	10592±2258	0,564
Zirve ikili ürün (mmHg xatım/dk)	24942±3278	27144±2982	0,009*
İkili ürün rezervi (mmHg xatım/dk)	14382±631	16552±567	0,031*

*: Anlamlı

Her iki grup arasında maksimum egzersiz süresi, hedefin yüzdesi, nabız basıncı ve istirahat ikili ürün parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Maksimum egzersiz MET değeri çalışma ve kontrol grubunda sırasıyla $11,9 \pm 1,6$ ve $10,7 \pm 1,9$ olarak bulundu ve bu bulgu istatistiksel olarak anlamlıydı. Zirve ikili ürün çalışma grubunda 24942 ± 3278 mmHg x atım/dk olarak bulunurken, kontrol grubunda 27144 ± 2982 mmHg x atım/dk olarak bulundu. Bu bulgu istatistiksel olarak her iki grup arasında anlamlıydı. Çalışma grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; ikili ürün rezervi değerleri çalışma grubunda anlamlı olacak şekilde daha düşük olarak bulundu. Kalp hızı toparlanması istatistiksel olarak anlamlı olmasa da çalışma grubunda daha düşük olarak saptandı. Kalp hızı toparlanması çalışma ve kontrol grubunda sırasıyla $40,7 \pm 14,7$, $46 \pm 12,3$ olarak bulundu.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Tiroid bezinden tiroid hormon sentezi veya sekresyonu artışına hipertiroidi denilmektedir. Tirotoksikoz dolaşımında tiroid hormonlarının artması sonucu, kendisini başlıca metabolizmanın hızlanması ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile gösteren bir hastalıktır. Hipertiroidi ve tirotoksikoz birbiri yerine kullanılsa da, hipertiroidi sadece tiroid bezinden aşırı tiroid hormonu salgılanmasıyla oluşan klinik tablodur. Hipertiroidi prevalansı toplumda %1'dir. Bunların da %90'nını subklinik hipertiroidi oluşturur. (34). Hipertiroidinin kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerini araştıran pek çok çalışmada bu durumun, kalbin yapısında ve fonksiyonlarında önemli anormallikler ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Hipertiroidinin; kalp hızı düzenlenmesinde sempatik aktivitede artış ve parasempatik aktivitede azalma ile karakterize bir durum olduğu gösterilmiştir (21). Egzersiz sonrası anormal KHT, otonom fonksiyon bozukluğun bir bulgusu olarak kabul edilmektedir ve mortaliteyle ilişkili bulunmuştur (112). Biz bu çalışmada hipertiroidili hastalardaki otonomik disfonksiyonun, kalp hızı toparlanması yanında, diğer egzersiz parametreleri üzerine olan etkisini incelemeyi amaçladık.

Chen ve ark. (21) tarafından yapılan bir çalışmada hipertiroidili hastalardaki otonomik disfonksiyon 24 saatlik Holter analiziyle kalp hızı değişkenliği kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada hipertiroidili hastalar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında kalp hızı değişkenliği parametrelerinin hipertiroidili hastalarda artmış sempatik ve azalmış parasempatik düzenlemeyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yine benzer bulgular; Cacciatori ve ark. (125), Inukai ve ark. (126), Girard ve ark. (127) ve Burggraaf ve ark. (128) daha önce yaptıkları çalışmalarda da elde edilmiştir. Osman F ve ark. (129) tarafından yapılan başka bir çalışmada hem klinik hemde subklinik hipertiroidisi olan hastalar kontrol grubuyla karşılatırılmışlardır. Kalp hızı değişkenliği parametrelerinde her iki hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olacak şekilde azalma tespit

edilmiştir. Bizim çalışmamızda otonomik disfonksiyon KHT ile değerlendirilmiştir. Egzersiz sonrası anormal KHT, otonom fonksiyon bozukluğunun bir bulgusu olarak kabul edilmektedir ve mortaliteyle ilişkili bulunmuştur (112). Bizim çalışmamızda çalışmaya alınan subklinik hipertiroidili hastaların KHT'si istatistiksel açıdan anlam taşımaya da kontrol grubunda ki hastaların KHT'sinden daha düşük bulundu. Bu bulgu, hasta sayısının daha fazla olduğu çalışmalarda otonomik disfonksiyonun bir göstergesi olabilir.

Kalp hızında değişiklik olması tiroid hormon bozukluklarında en sık görülen klinik etkilerden biridir. Hipertiroidili hastalarda hiperadrenerjik durumdaki hastalara benzer klinik semptomlar gözlenir (16) ve en sık rastlanılan aritmi sinüs taşikardisidir (130). Endojen ve ekzojen SKHT hastalarında yapılan çalışmaların büyük kısmında ortalama kalp hızının arttığı gösterilmiştir (53-56, 131-133). Bununla beraber çalışmaların bir kısmında SKHT hastaları ile kontrol grubu arasında kalp hızı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (134-136). Çalışmaların büyük kısmında ortalama kalp hızının saptanmasında 24 saatlik Holter kaydı kullanılmıştır. Artmış kalp hızının orta yaşlı kişilerde artmış kardiyovasküler ve kardiyovasküler olmayan mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (137, 138). Bu bulgular subklinik hipertiroidili hastalarda kalp hızında oluşabilecek anlamlı artışın önemli sonuçlar doğurabileceğini göstermektedir. Kalp hızının saptanmasında istirahat elektrokardiyografisinin kullanıldığı çalışmamızda çalışma grubunda ortalama kalp hızının kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptanmasına rağmen bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yine de bu bulgu, hipertiroidili hastaların kalp hızlarının daha yüksek olduğuna dikkat çekmektedir.

Ekzojen SKHT'li hastalarda kalpte oluşan yapısal durumlar sonucunda efor süresinde ve egzersiz toleransında azalmanın ortaya çıktığı gösterilmiştir (60). Bu durumun ise efor sırasında ejeksiyon fraksiyonunda yeterli artış olamaması hatta azalma olması ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Beta adrenerjik blokaj ile EF'deki düşmenin engellendiği ve efor kapasitesinde artma olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda kontrol

grubuyla karşılaştırıldığında SKHT'li hastalarda maksimum egzersiz süresi açısından fark saptanmadı. Egzersiz kapasitesinin zirve egzersizde ulaşılan MET değeri ile değerlendirildiği çalışmamızda SKHT'li hastaların MET değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olacak şekilde yüksek olduğu saptandı. Ancak her iki grupta da MET değerlerine karşılık gelen fonksiyonel kapasitelere bakıldığında fark olmadığı ve tüm hastaların fonksiyonel kapasitelerinin sınıf I olduğu görülmektedir.

Amir ve ark.'nın (124) yaptığı bir çalışma da ikili ürün ve ikili ürün rezervi, mortalitenin bağımsız belirleyicileri olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda miyokardın tükettiği oksijen miktarının dolaylı göstergesi olan ikili ürün, istirahat ve maksimum egzersiz sırasında değerlendirilmiştir. İstirahatteki ikili ürün değerleri açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmazken, SKHT'li hastaların maksimum egzersiz sırasındaki ikili ürün değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olacak şekilde daha düşük bulundu. Yine aynı paralellikte ikili ürün rezervi değerleri de SKHT'li hastalarda daha düşük bulundu. Bu parametrelerin otonomik kontrol etkisinde olan kalp hızı ve kan basıncından etkilenmesi de, hipertiroidili hastalarda oluşabilecek otonomik disfonksiyonu gösterebilir. SKHT'nin artmış kardiyovasküler mortalite üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (62). Bu bulgularımız subklinik hipertiroidili hastaların kardiyak performansındaki etkilenmeyi göstermenin yanında mortalite açısından da risk altında olduklarına dikkat çekmektedir.

Hipertiroidide nabız basıncında da etkilenme olabilmektedir. Yüksek kalp debisi nabız basıncının artmasına neden olmaktadır (36). Çalışmamızda subklinik hipertiroidili hastalar değerlendirilmiş olup, nabız basıncı değerleri açısından kontrol grubuyla anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda hipertiroidili hastaların otonomik disfonksiyonunu değerlendirmek amacıyla kalp hızı toparlanması kullanılmıştır. Bildiğimiz kadarıyla literatürde bu amaçla yapılan ilk çalışmadır. Çalışmaya sadece subklinik hipertiroidili hastalar alınmış olup, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında kalp hızı toparlanması hasta grubunda daha düşük bulunmuştur. Ancak bu bulgu istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Egzersiz

sonrası anormal KHT, otonom fonksiyon bozukluğun bir bulgusu olarak kabul edilmektedir ve mortaliteyle ilişkili bulunmuştur.

Sonuç olarak subklinik hipertiroidili hastalarda kalp hızı toparlanmasının yavaşladığı, sol ventrikül performansı ve miyokardın oksijen tüketiminin dolaylı göstergeleri olan ikili ürün ve ikili ürün rezervi değerlerinin azaldığı saptandı. Subklinik hipertiroidili hastalarda hem otonomik fonksiyonun hem de miyokardın oksijen tüketiminin bozulduğu söylenebilir. Mortalite artışı ile ilişkili olan bu değerlerin daha geniş çaplı çalışmalarla da gösterilmesi uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Henry JF. Surgical anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands and recurrent and external laryngeal nerves. In: Clark OH, Duh QY (eds). Textbook of endocrine surgery. Philadelphia: W.B. Saunders; 1997. 8-14.
2. Masters PA, Simons RJ. Clinical Use of Sensitive Assays for Thyroid – stimulating Hormone. J Gen Intern Med 1996;11: 115-27.
3. Levey GS, Klein I. Disorders of the thyroid. In: Stein J (ed). Stein's textbook of Medicine. 2nd edition. Boston: Brown; 1994. 1383-97.
4. Guyton AC, Hall JE. Thyroid metabolic hormones. In: Guyton AC, Hall JE (eds). Textbook of Medical Physiology. 11th edition. Philadelphia: Elsevier Inc; 2006. 931-43.
5. Beers MH, Berkow R. Endocrine and metabolic disorders. In: Beers MH, Berkow R (eds), The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. 17th edition. West Point: Merck & Co; 1999. 66-7,81-5.
6. Glass CK, Holloway JM. Regulation of gene expression by the thyroid hormone receptor. Biochem Biophys Acta 1990;1032:157-76.
7. Brent GA, Moore DD, Larsen PR. Thyroid hormone regulation of gene expression. Ann Rev Physiol 1991;53:17-35.
8. Koerner D, Schwartz H, Surks MI, Oppenheimer JH, Jorgensen EC. Binding of selected iodothyronin analogues to receptor sites of isolated rat hepatic nuclei: high correlation between structurel requirements for nuclear binding nad biological activity. J Biol Chem 1975;250:6417-23.
9. Lazr MA. Thyroid hormone receptors: multiple forms, multiple possibilities. Endocr Rev 1993;14:184-93.
10. Dillman WH. Biochemical basis of thyroid hormone action in the heart. Am J Med 1990;88:626-30.
11. Morkin E. Regulation of myosin heavy chain genes in the heart. Circulation 1993;87:68-73.
12. Kiss E, Jakab G, Kranias EG, Edes I. Thyroid hormone induced alterations in phospholamban protein expression. regulatory effects on sarcoplasmic reticulum Ca⁺⁺ transport and myocardial relaxation. Circ Res 1994;75:245-51.
13. Walker JD, Crawford RA, Mukherje R, Spinale FG. The direct effects of 3,5,3' triodo-l-thyronine (t3) on myocyte contractile processes. J Thoracic Cardiovasc Surg 1995;110:1369-79.
14. Landenson PW, Sherman SI, Baughman KL, Ray PE, Feldman AM. Reversible alterations in myocardial gene expression in a young man with dillated cardiomyopathy and hypothyroidism. Proc Natl Acad Sci USA 1993;89:5251-5.
15. Sayınalp S. Tiroid Hastalıklarına Giriş. İliçin G, Biberöğlü K, Süleymanlar G, Ünal S (editörler). İç Hastalıkları. Cilt 2. 2.baskı. Ankara: Güneş Kitapevi; 2003. 2164-74.
16. Polihar R, Kennedy P, Ziegler M, et al. Plasma norepinephrine kinetics, dopamine, beta-hydroxylase and chromogranin-a5 in

- hypothyroid patients before and following replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:277-81.
17. Levey GS. Catecholamine sensitivity, thyroid hormone and the heart: a reevaluation. *Am J Med* 1971;50:413-20.
 18. Bilezikian JP, Loeb JN. The influence of hyperthyroid on alpha and beta adrenergic receptor systems and adrenergic responsiveness. *Endocr Rev* 1983;4:378-96.
 19. Walker JD, Crawford FA, Mukherjee R, Zile MR, Spinale FG. Direct effects of acute administration 3,5,3'triiodo-L-thyronin on myocyte function. *Ann Thorac Surg* 1994;58:851-6.
 20. Ririe DG, Butterworth JF IV, Royster RL, MacGregor DA, Zaloga DP. Triiodothyronine increases contractility independent of beta-adrenergic receptors of stimulation of cyclic-3', 5'-adenosine monophosphate. *Anesthesiology* 1995;82:1004-12.
 21. Jin-Long Chen, Hung-Wen Chiu, Yin-Jiun Tseng and Woei-Chyn Chu. Hyperthyroidism is characterized by both increased sympathetic and decreased vagal modulation of heart rate: evidence from spectral analysis of heart rate variability. *Clin Endocrinol* 2006;64:611-6.
 22. Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Am J Med* 1990;88:631-7.
 23. Klein I. Thyroid hormone and high blood pressure. In: Laragh JH, Brenner BM, Kaplan NM (eds). *Endocrine mechanisms in hypertension*. Vol.2. New York: Raven Press; 1989. 61-80.
 24. Haber RS, Loeb JN. Effect of 3,5,3'triiodothyronine treatment on potassium efflux from isolated rat diaphragm: role of increased permeability in the thermogenic response. *Endocrinology* 1983;3:1217-23.
 25. Kapitola J, Vilimovska D. Inhibition of The Early Circulatory Effects of Triiodothyronine in Rats by Propranolol. *Physiol Bohemoslov* 1981;30:347-52.
 26. Graettinger JS, Muenster JJ, Checcia CS, Grissom RL, Campbell JA. A correlation of clinical and hemodynamic studies in patients with hyperthyroidism and without congestive heart failure. *J Clin Invest* 1959;38:1316-27.
 27. Morkin E, Flink IL, Goldman S. Biochemical and physiologic effects of thyroid hormone on cardiac performance. *Prog Cardiovasc Dis* 1983;25:435-64.
 28. Dyke CM, Yek T Jr, Lehman JD, et al. Triiodothyronine-enhanced left ventricular function after ischemic injury. *Ann Thorac Surg* 1991;52:14-9.
 29. Sanford CF, Griffin EE, Wildenthal K. Synthesis and degradation of myocardial protein during the development and regression of thyroxine induced cardiac hypertrophy in rats. *Circ Res* 1978;43:688-94.
 30. Klein I. Thyroxine induced cardiac hypertrophy: time course of development and inhibition of propranolol. *Endocrinology* 1988;123:203-10.

31. Klein I, Hong C. Effects of thyroid hormone on the cardiac size and myosin content of the heterotopically transplanted rat heart. *J Clin Invest* 1986;77:1694-8.
32. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001;344:501-9.
33. Jameson JL, Weetman AP. Disorders of the thyroid gland. In: Dennis Kasper L, Fauci AS, Longo DL, et al (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th edition. New York: McGraw-Hill Professional; 2004. 2104-27.
34. Özata M. Tirotoksikoz. Özata M (editör), Tiroit Hastalıklarına Güncel Yaklaşım. İstanbul: Epsilon Yayınevi; 2005. 167-212.
35. Kemal N. Tirotoksikoz. Özata M, Yöner A (editörler). *Endokrinoloji, Metabolizma ve Diabet*. İstanbul: Medikal Yayıncılık; 2006. 123-39.
36. Alagöl F. Tiroit Hastalıkları. Ergin S (editör). *Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2001. 93-158.
37. Alagöl F. Subklinik Tiroit Hastalıkları. Özata M, Yöner A (editörler). *Endokrinoloji, Metabolizma ve Diabet*. İstanbul: Medikal Yayıncılık; 2006. 203-8.
38. Cooper DS. Approach to the patient with subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3-9.
39. Biondi B, Palmieri EA, Klain M, et al. Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options. *Eur J Endocrinol* 2005;152:1-9.
40. Fatourehchi V. Subclinical Thyroid Disease. *Mayo Clin Proc* 2001;76:413-7.
41. Berghout A, Wiersinga WM, Smits NJ, Touber JL. Interrelationships between age, thyroid volume, thyroid nodularity and thyroid function in patients with sporadic nontoxic goiter. *Am J Med* 1990;89:602-8.
42. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older patients. *N Engl J Med* 1994;331:1249-52.
43. De Groot WJ, Leonard JJ. Hyperthyroidism as a high cardiac output state. *Am Heart J* 1970;79:265-75.
44. Presti CF, Hart RG. Thyrotoxicosis, atrial fibrillation and embolism, revisited. *Am Heart J* 1989;117:976-7.
45. Kumeda Y, Inaba M, Tahara H, et al. Persistent increase in bone turnover in Graves' patients with subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4157-61.
46. Mudde AH, Reijnders FJ, Kruseman AC. Peripheral bone density in women with untreated multinodular goitre. *Clin Endocrinol* 1992;37:35-9.
47. Foldes J, Tarjan G, Szathmari M, Varga F, et al. Bone mineral density in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism: is this thyroid status a risk factor for osteoporosis? *Clin Endocrinol* 1993;39:521-7.
48. Mudde AH, Houben AJ, Nieuwenhuijzen Kruseman AC. Bone metabolism during anti-thyroid drug treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. *Clin Endocrinol* 1994;41:421-4.

49. Faber J, Jensen IW, Petersen L, et al. Normalization of serum thyrotropin by means of radioiodine treatment in subclinical hyperthyroidism: effect on bone loss in postmenopausal women. *Clin Endocrinol* 1998;48:285-90.
50. Singer PA, Cooper DS, Levy EG, et al. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *JAMA* 1995;273:808-12.
51. Toft AD. Subclinical hyperthyroidism. *N Engl J Med* 2001;345:512-6.
52. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med.* 2002;137:904-14.
53. Biondi B, Palmieri EA, Fazio S, et al. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4701-5.
54. Sgarbi JA, Villaca F, Garbeline B, Villar HE, Romaldini JH. The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism in clinical and heart abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ;88:1672-7.
55. Biondi B, Fazio S, Carella C, et al. Sacca adrenergic overactivity by beta-blockade improves the quality of life in patients receiving long term suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1028-33.
56. Mercurio G, Panzuto MG, Bina A, et al. Cardiac function, physical exercise capacity, and quality of life during long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine: effect of individual dose tailoring. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:159-64.
57. Auer J, Scheibner P, Mische T, et al. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J* 2001;142:838-42.
58. Grabe HJ, Völzke H, Lüdemann J, et al. Mental and physical complaints in thyroid disorders in the general population. *Acta Psychiatr Scand.* 2005;112:286-93.
59. Fazio S, Biondi B, Carella C, et al. Diastolic dysfunction in patients on thyroid-stimulating hormone suppressive therapy with levothyroxine: beneficial effect of beta-blockade. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:2222-6.
60. Biondi B, Fazio S, Cuocolo A, et al. Impaired cardiac reserve and exercise capacity in patients receiving long-term thyrotropin suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Met* 1996;81:4224-8.
61. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Prog Horm Res* 2004;59:31-50.
62. Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet* 2001;358:861-5.

63. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946-52.
64. Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1454-9.
65. Greenland P, Daviglius ML, Dyer AR, et al. Resting heart rate is a risk factor for cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *Am J Epidemiol* 1999;149:853-62.
66. Rowell LB. *Human Circulation: Regulation During Physical Stress*. 4th edition. Toronto: Oxford University Press; 1986. 252-357.
67. Froelicher VF, Lehmann KG, Thomas R, et al. The electrocardiographic exercise test in a population with reduced workup bias: Diagnostic performance, computerized interpretation, and multivariable prediction. *Ann Intern Med* 1998;128:965-74.
68. Okin PM, Kligfield P. Heart rate adjustment of ST segment depression and performance of the exercise electrocardiogram: a critical evaluation. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1726-35.
69. Okin PM, Anderson KM, Levy D, Kligfield P. Heart rate adjustment exercise induced ST segment depression: improved risk stratification in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 1991;83:866-74.
70. Leon AS, Franklin BA, Costa F, et al. American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. Guidelines for cardiac Rehabilitation Programs. *Circulation* 2005;111:369-76.
71. Gary J, Philip A, Comoss P, et al. American Collage of Sports Medicine. Guidelines for Exercise Testing and Exercise Prescription. *Circulation* 2000;102:1069-1076.
72. Fletcher GF, Froelicher VF, Hartley LH, et al. Exercise standards: A stattements for health professionals from the American Heart Association. Revised *Circulation* 1995;91:580-632.
73. ACP/ACC/AHA Task Force on Exercise Testing. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:1061-5.
74. Coper KH, Purdy J, White S, Pollock M, and Linnerud AC. Age-fitness adjusted maximal heart rates. *Med Sci Sports* 1977;10:78-86.
75. Graettinger W, Smith D, Neutel J, et al. Influence of LV chamber size onn maximal heart rate. *Circulation* 1991;84:181-7.
76. Hartley LH, Vogel JA, Cruz JC. Reduction of maximal exercise heart rate al altitude. *J Appl Physiol* 1974;36:362-5.
77. Lauer M, Mehta R, Pashkow F, et al. Association oh chronotropic incompetans with echocardiogaraphic ischemia and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1280-6.
78. Dubach P, Froelicher VF, Klein J, et al. Exercise induced hypotension in male population: Criteria, caouses and prognosis. *Circulation* 1988;78:1380-7.
79. Gibson RJ, Balady GJ, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for exercise testing:A report of the American College of Cardiology/

- American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *J Am Coll Cardiol* 1997;30:260-311.
80. Youn HJ, Park CS, Moon KW, et al. Relation between Duke Treadmill Score and coronary flow reserve using transesophageal Doppler echocardiography in patients with microvascular angina. *Int J Cardiol* 2005;98:403-8.
 81. Jagathesan R, Kaufmann PA, Rosen SD, et al. Assessment of the long-term reproducibility of baseline and dobutamine-induced myocardial blood flow in patients with stable coronary artery disease. *J Nucl Med* 2005;46:212-9.
 82. Morshedi-Meibodi A, Larson MG, Levy D, et al. Heart rate recovery after treadmill exercise testing and risk of cardiovascular disease events (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2002;90:848-52.
 83. Higgins JP, Higgins JA. Electrocardiographic exercise stress testing: An update beyond the ST segment. *Int J Cardiol* 2007;116:285-99.
 84. Curtis BM, O'Keefe JH. Autonomic tone as a cardiovascular risk factor: The dangers of chronic fight or flight. *Mayo Clin Proc* 2002;77:45-54.
 85. Nishime EO, Cole CR, Blackstone EH, et al. Heart rate recovery and treadmill exercise score as predictors of mortality in patients referred for exercise ECG. *JAMA* 2000;284:1392-8.
 86. Cole CR, Foody JM, Blackstone EH, et al. Heart rate recovery after submaximal exercise testing as a predictor of mortality in a cardiovascularly healthy cohort. *Ann Intern Med* 2000;132:552-5.
 87. Sears CE, Choate JK, Paterson DJ. Inhibition of nitric oxide synthase slows heart rate recovery from cholinergic activation. *J Appl Physiol* 1998;84:1596-603.
 88. Imai K, Sato H, Hori M, et al. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1529-35.
 89. Hagberg JM, Hickson RC, McLane JA, et al. Disappearance of norepinephrin from the circulation following strenuous exercise. *J Appl Physiol* 1979;47:1311-4.
 90. Georgoulas P, Demakopoulos N, Orfanakis A, et al. Evaluation of abnormal heart-rate recovery after exercise testing in patients with diabetes mellitus: correlation with myocardial SPECT and chronotropic parameters. *Nucl Med Commun* 2007;28:165-71.
 91. Seshadri N, Acharya N, Lauer SM. Association of diabetes mellitus with abnormal heart rate recovery in patients without known coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003;91:108-11.
 92. Panzer C, Lauer MS, Brieke A, et al. Association of fasting plasma glucose with heart rate recovery in healthy adults: a population-based study. *Diabetes* 2002;51:803-7.
 93. Makimattila S, Schlenzka A, Mantysaari M, et al. Predictors of abnormal cardiovascular autonomic function measured by frequency domain analysis of heart rate variability and conventional tests in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1686-93.

94. Singh JP, Larson MG, O'Donnell CJ, et al. Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2000;86:309-12.
95. Shishehbor MH, Hoogwerf BJ, Lauer MS, et al. Association of triglycerides-to-HDL cholesterol ratio with heart rate recovery. *Diabetes Care* 2004;27:936-41.
96. Geiss LS, Herman WH, Smith PS, et al. Mortality in noninsulin dependent diabetes. . In: Harris MI, Cowie CC, Stern MP, et al (eds). *Diabetes in America*. 2nd edition. Washington, DC: National Diabetes Data Group, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 1995:233-58. NIH publication no. 95-1468.
97. Chacko KM, Bauer TA, Dale RA, et al. Heart rate recovery predicts mortality and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40:288-95.
98. The Diabetes Control and Complication Research Trial Group. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia* 1998;41:416-23.
99. Diaz LA, Brunken RC, Blackstone EH. Independent contribution of myocardial perfusion defects to exercise capacity and heart rate recovery for prediction of all-cause mortality in patients with known or suspected coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1558-64.
100. Vivekananthan DP, Blackstone EH, Pothier CE, et al. Heart rate recovery after exercise is a predictor of mortality, independent of the angiographic severity of coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:831-8.
101. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, et al. Heart rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med* 1999;341:1351-7.
102. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, et al. Heart rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med* 2005;352:1951-8.
103. Jose AD, Collison D. The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man. *Cardiovasc Res* 1970;4:160-7.
104. Metra M, Nodari S, D'Alonia A, Bontempi L, et al. A rationale for the use of β -blockers as standard treatment for heart failure. *Am Heart J* 2000;139:511-21.
105. Lellamo F, Legramante JM, Massaro M, et al. Effects of a residential exercise training on baroreflex sensitivity and heart rate variability in patients with coronary artery disease: a randomized, controlled study. *Circulation* 2000;102:2588-92.
106. Muller JE. Circadian variation and triggering of acute coronary events. *Am Heart J* 1999;137 (4, pt 2):S1-S8.
107. Hao SC, Chai A, Kligfield P. Heart rate recovery response to symptom-limited treadmill exercise after cardiac rehabilitation in patients with

- coronary artery disease with and without recent events. *Am J Cardiol* 2002;90:763-5.
108. Mensink GB, Ziese T, Kok FJ. Benefits of leisure-time physical activity on the cardiovascular risk profile at older age. *Int J Epidemiol* 1999;28:659-66.
 109. Bijnen FC, Feskens EJ, Caspersen CJ, et al. Physical activity and cardiovascular risk factors among elderly men in Finland, Italy, and the Netherlands. *Am J Epidemiol* 1996;143:553-61.
 110. Laka TA, Laukkanen JA, Rauramaa R, et al. Cardiorespiratory fitness and the progression of carotid atherosclerosis in middle-aged men. *Ann Intern Med* 2001;134:12-20.
 111. Lemaitre RN, Siscovick DS, Raghunathan TE, et al. Leisure-time physical activity and the risk of primary cardiac arrest. *Arch Intern Med* 1999;159:686-90.
 112. Panzer C, Lauer MS, Brieke A, Blackstone E, Hoogwerf B. Association of fasting plasma glucose with heart rate recovery in healthy adults: a population-based study. *Diabetes* 2002;51:803-7.
 113. Desai MY, Pena-Almaguer P, Mannting F, et al. Abnormal heart rate recovery after exercise as a reflection of an abnormal chronotropic response. *Am J Cardiol* 2001;87:1164-69.
 114. Kishi T, Hirooka Y, Mukai Y, et al. Atorvastatin causes depressor and sympatho-inhibitory effects with upregulation of nitric oxide synthases in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 2003;21:379-86.
 115. Riahi S, Christensen JH, Toft E, et al. HMG-CoA reductase inhibitors improve heart rate variability in patients with a previous myocardial infarction. *Pharmacol Res* 2002;45:479-83.
 116. Pliquett RU, Cornish KG, Zucker IH. Statin therapy restores sympathovagal balance in experimental heart failure. *J Appl Physiol* 2003;95:700-4.
 117. Melenovsky V, Wichterle D, Simek J, et al. Effect of atorvastatin and fenofibrate on autonomic tone in subjects with combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 2000;92:337-41.
 118. Tekin G, Tekin A, Canatar T, et al. Simvastatin improves the attenuated heart rate recovery of type 2 diabetics. *Pharmacol Res* 2006;54:442-6.
 119. Haigh LS, Leatherman GF, O'Hara DS, et al. Effects of low density lipoproteins and mevinolin on cholesterol content and muscarinic cholinergic responsiveness in cultured chick atrial cells. Regulation of levels of muscarinic receptors and guanine nucleotide regulatory proteins. *J Biol Chem* 1988;263:15608-18.
 120. Chaitman BR. Exercise stress testing. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E (eds). *Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 7th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2005. 153-85.
 121. Gobel FL, Norstrom LA, Nelson RR, Jorgensen CR and Wang Y. The rate-pressure product as an index of myocardial oxygen

- compsumption during exercise in patients with angina pectoris. *Circulation* 1978;57:549-56.
122. Nelson RR, Gobel FL, Jorgensen CR, et al. Hemodynamic predictors of myocardial oxygen compsumption during static and dynamic exercise. *Circulation* 1974;50:1179-89.
 123. Kitamura K, Jorgensen CR, Gobel FL, Taylor HL and Wang Y. Hemodynamic correlates myocardial oxygen compsumption during upright exercise. *J Appl Physiol* 1972;32:516-22.
 124. Amir H, Sadrzadeh Rafie MD, Frederick E, et al. Age and Double Product (Systolic Blood Pressure x Heart Rate) Reserve-Adjusted Modification of the Duke Treadmill Score Nomogram in Men. *Am J Cardiol* 2008;102:1407-1412
 125. Cacciatori V, Bellavere F, Pezzarossa A, et al. Power spectral analysis of heart rate in hyperthyroidism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1996;81:2828–35.
 126. Inukai T, Takanashi K, Kobayashi H, et al. Power spectral analysis of variations in heart rate in patients with hyperthyroidism or hypothyroidism. *Horm Metab Res* 1998;30:531–5.
 127. Girard A, Hugues FC, Le Jeunne C, Elghozi JL. Shortterm variability of blood pressure and heart rate in hyperthyroidism. *Clin Auton Res* 1998;8:181–6.
 128. Burggraaf J, Tulen JHM, Lalezari S, et al. Sympathovagal imbalance in hyperthyroidism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;281:190-5.
 129. Faizel O, Franklyn JA, Daykin J, et al. Heart rate variability and turbulence in hyperthyroidism before, during, and after treatment. *Am J Cardiol* 2004;94:465-9.
 130. Caciatori V, Bellavere F, Pessarossa A, et al. Power spectral analysis of heart rate in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2828-35.
 131. Petretta M, Bonaduce D, Spinelli L, et al. Cardiovascular haemodynamics and cardiac autonomic control in patients with subclinical and overt hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 2001;145:691-6.
 132. Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, et al. Effects of chronic subclinical hyperthyroidism from levothyroxine on cardiac morphology and function. *Cardiologia* 1999;44:443-9.
 133. Biondi B, Fazio S, Carella C, et al. Cardiac effects of long term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:334-8.
 134. Shapiro LE, Sievert R, Ong L, et al. Minimal cardiac effects in asymptomatic athyreotic patients chronically treated with thyrotropin-suppressive doses of L-thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2592-5.
 135. Ching GW, Franklyn JA, Stallard TJ, et al. Cardiac hypertrophy as a result of long-term thyroxine therapy and thyrotoxicosis. *Heart* 1996;75:363-8.

136. Berghout A, van de Wetering J, Klootwijk P. Cardiac and metabolic effects in patients who present with a multinodular goitre. *Neth J Med* 2003;61:318-22.
137. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger Jr RS, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987;113:1489-94.
138. Greenland P, Daviglius ML, Dyer AR, et al. Resting heart rate is a risk factor for cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *Am J Epidemiol* 1999;149:853-62.

EKLER

EK-1: Kısaltmalar

- ATP: Adenozin trifosfat
AF: Atriyal fibrilasyon
DIT: Diiyodotirozin
DKB: Diyastolik kan basıncı
EF: Ejeksiyon fraksiyonu
GTP: Guanozin trifosfat
HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
K⁺: Potasyum
KAH: Koroner arter hastalığı
KHD: Kalp hızı değişkenliği
LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LV: Sol ventrikül
MI: Miyokard enfarktüsü
MIT: Monoiyodotirozin
MNG: Multinodüler guatr
mg: Miligram
mCi: Millicurie
Na⁺: Sodyum
OKB: Ortalama kan basıncı
OSS: Otonom sinir sistemi
PSS: Parasempatik sinir sistemi
RAI: Radyoaktif iyot
RBBB: Sağ dal bloğu
SSS: Sempatik sinir sistemi
SKHT: Sublinik hipertiroidi
SKB: Sistolik kan basıncı
TRAC: Tiroid Stimulan Hormon Reseptör Antikoru

T3: Triiyodotironin

T4: Tiroksin

TBG: Tiroksin bağlayan globulin

TG: Trigliserid

TMNG: Toksik multinodüler guatr

TRH: Tirotropin salgılatıcı hormon

TSH: Tiroid stimulan hormon

USAP: Anstabil angina pektoris

VKİ: Vücut kitle indeksi

TEŞEKKÜR

Eğitim hayatım boyunca benden desteklerini esirgemeyen ve hep yanımda olan aileme; bu tez çalışmasının hazırlanmasında destek ve katkılarından dolayı tez danışmanım değerli hocam; Sayın Prof. Dr. Sümeyye Güllülü'ye ve uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde emeklerini esirgemeyen değerli hocalarım; başta Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ali Aydınlar olmak üzere Sayın Prof. Dr. Ethem Kumbay, Sayın Prof. Dr. Ali Rıza Kazazoğlu, Sayın Prof. Dr. Osman Akın Serdar, Sayın Prof. Dr. Dilek Yeşilbursa ve Sayın Doç. Dr. İbrahim Baran'a; değerli şeflerim Yrd. Doç. Dr. Bülent Özdemir ve Yrd. Doç. Dr. Aysel Aydın Kaderli, Yrd. Doç. Dr. Tunay şentürk ile diğer asistan arkadaşlarıma; tez çalışmasının yürütülmesinde desteklerinden dolayı İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim üyelerine ve asistan arkadaşlarıma; eğitimim süresince birçok paylaşımda bulunduğum Kardiyoloji Anabilim Dalı hemşire ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

5 Mart 1978 tarihinde Erzurum'da doğdum. İlkokul öğrenimimi Amasya Yeşilirmak İlkokulu'nda ve Ortaokul öğrenimimi Amasya Atatürk Lise'sinin orta bölümünde tamamladım. 1996 yılında Amasya Sağlık Meslek Lisesi'nden mezun oldum. 1997 yılında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesinde tıp eğitimime başladım. Tıp Fakültesinden 2004 yılında okul birinciliğiyle mezun oldum. Eylül 2004 Tıpta Uzmanlık Sınavında Uludağ Üniversitesi Kardiyoloji Bölümünü kazandım. Ocak 2005'de uzmanlık eğitimime başladım. Halen aynı bölümde uzmanlık eğitimime devam etmekteyim.