

# DİFERANSİYE TİROİD KANSERLİ HASTALARDA TİROTROPİN SUPRESYON DÜZEYİNİN DİYASTOLİK KALP FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ

## EFFECT OF THYROTROPIN SUPPRESSION LEVEL ON DIASTOLIC HEART FUNCTIONS IN PATIENTS WITH DIFFERENTIATED THYROID CANCER

Ziyet ALPHAN UC<sup>1</sup>, Semih ÇELİK<sup>2</sup>, Özkan CANDAN<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

<sup>2</sup>Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

<sup>3</sup>Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Ana Bilim Dalı

### ÖZET

**AMAÇ:** Bu çalışmanın amacı opere diferansiye tiroid kanserli (DTK) hastalarda tiroid-stimüle edici hormon (TSH) supresyon düzeylerine göre kardiyak yapı ve diyastolik fonksiyonlardaki değişikliklerin araştırılmasıdır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Kesitsel olarak dizayn edilen bu çalışmaya hastanemiz endokrinoloji polikliniğinde takipli, tiroid cerrahisi sonrası bir yıldan uzun süredir tiroid hormon replasmanı ve TSH supresyon tedavisi alan 125 DTK'lı hasta dahil edildi. Çalışmamızda olgular American Thyroid Association (ATA) 2015 kılavuzu risk değerlendirmelerine uygun olarak gruplara ayrılmıştır. Buna göre hastalar birinci grup TSH seviyesi <0,1 mIU/L olanlar (n:30), ikinci grup TSH düzeyi 0,1-0,5 mIU/L arasında olanlar (n:56) ve üçüncü grup ise TSH düzeyi 0,5-2 mIU/L arasında olanlar (n:39) şeklinde üç gruba kategorize edilmiştir. İlk iki grup supresyon, 3. grup ise replasman (kontrol) grubu olarak belirlenmiştir. Tüm hastalara M-mode ve pulse-wave doku doppler ekokardiyografi yapılmıştır.

**BULGULAR:** Sol ventrikül diyastol sonu çapı (EDD), TSH aralığı <0,1 mIU/L olan grupta, replasman grubuna göre anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (45,35±3,54 ve 42,74±6,08; p=0,016). Yine erken diastolik dolumda mitral kapak velositesini gösteren E velocity grup 1 de, replasman grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (0,7(0,6-0,8) ve 0,84(0,7-0,98); p=0,010). A, E' velositeleri ve E/A oranı gruplar arasında farklılık göstermemiştir.

**SONUÇ:** Diferansiye tiroid kanseri nedeniyle TSH supresyon tedavisi alan hastalarda, klinik semptom olmamasına rağmen, farklı TSH supresyon düzeylerinde, miyokard yapı ve fonksiyonlarında değişiklikler farklı olabilmektedir. Diyastolik disfonksiyonun erken saptanması açısından özellikle yüksek riskli DTK grubunda kardiyak değerlendirmelerin yapılması önemlidir. TSH supresyonu yapılan hastaların takiplerinin aksatılmaması ve supresyon seviyelerinin bireysel olarak uyarlanması gereklidir.

**ANAHTAR KELİMELER:** Diferansiye tiroid kanseri, TSH supresyon düzeyi, Diyastolik disfonksiyon.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** The aim of this study was to investigate the changes in cardiac structure and diastolic functions according to thyroid-stimulating hormone (TSH) suppression treatment degree in patients with differentiated thyroid cancer (DTC).

**MATERIAL AND METHODS:** This cross-sectional study included 125 patients with DTC who were being followed in the endocrinology clinic of our hospital and had been receiving thyroid hormone replacement and TSH suppression therapy for more than one year following thyroid surgery. In our study, patients were divided into groups based on the American Thyroid Association (ATA) 2015 guideline risk assessments. The patients were divided into three groups: first group patients with TSH levels <0.1 mIU/L (n=30), second group those with TSH levels between 0.1-0.5 mIU/L (n=56), and third group those with TSH levels between 0.5-2 mIU/L (n=39). The first two groups were classified as suppression groups, and the third as replacement (control) group. All patients underwent M-mode and pulse-wave tissue doppler echocardiography.

**RESULTS:** The group 1 with TSH interval <0.1 mIU/L had significantly longer left ventricular end-diastolic diameter (EDD) than the replacement group (45.35±3.54 vs. 42.74±6.08; p=0.016). E velocity, which measures mitral valve velocity at early diastolic filling, was found to be significantly lower in group 1 than in the replacement group (0.7(0.6-0.8) and 0.84(0.7-0.98); p=0.010). The groups did not differ in terms of A, E' velocities, or E/A ratio.

**CONCLUSIONS:** In patients receiving TSH suppression therapy for differentiated thyroid cancer, changes in myocardial structure and function may vary depending on the level of TSH suppression, even if clinical symptoms are absent. Cardiac evaluations are critical for early detection of diastolic dysfunction, particularly in the high-risk DTK group. Follow-up of patients receiving TSH suppression should not be interrupted, and suppression levels should be adjusted individually.

**KEYWORDS:** Differentiated thyroid cancer, TSH suppression level, Diastolic disfunctions.

**Geliş Tarihi / Received:** 11.03.2024

**Kabul Tarihi / Accepted:**01.07.2024

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Doç. Dr. Ziyet ALPHAN UC

Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

**E-mail:** ziyetalp@yahoo.com

**Orcid No (Sırasıyla):** 0000-0002-0008-2742, 0000-0003-3786-1421, 0000-0001-7700-645X

**Etik Kurul /Ethical Committee:** Uşak Üniversitesi Etik Kurulu (30.06.2021/134-12).

## GİRİŞ

Tiroid bezinin en sık görülen kanserleri diferansiye tiroid kanserleri (DTK) dir. Diferansiye tiroid kanserlerinde en yaygın görülen tip, papiller tiroid karsinomu (PTK) olup bunu foliküler tiroid karsinomu takip eder. Görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımı nedeniyle PTK insidansı son yıllarda hızla artmakla birlikte prognozu oldukça iyidir. Çoğu kansere göre daha erken yaşlarda tanı konulmakta, insidansı kadınlarda erkeklerden yaklaşık 3 kat fazladır (1). DTK'de tiroidektomi sonrası hipotiroidizmi ve potansiyel tümör büyümesini önlemek için levotiroksin (L-T4) ile uzun süreli tirootropin (tiroid-stimulan hormon, TSH) supresyon tedavisi uygulanmaktadır (2). Son kılavuzlar hastalığın rekürrens ihtimaline göre belirlenen risk stratifikasyonu ile birlikte tedavi yan etkilerini de değerlendirerek altta yatan ko-morbiditelere göre bireyselleştirilmiş TSH supresyon seviyelerini önermektedir. Amerikan Tiroid Cemiyeti (American Thyroid Association; ATA) kılavuzunda düşük riskli hastalar için TSH seviyelerinin 0,5-2 mIU/L, orta riskli hastalar için 0,1-0,5 mIU/L arasında ve yüksek riskli hastalar için <0,1 mIU/L tutulması önerilmektedir (3).

Tiroid hormonları miyokartta direkt inotrop etki göstermekte, periferik vasküler direnci azaltmakta, kalp hızı ve atım hacmini artırmaktadır (4, 5). TSH supresyon tedavisi (TSHST) alan DTK'lı hastalarda subklinik hipertiroidizm ya da ekzojen olarak indüklenmiş olan ılımlı tirotoksikoz görülebilmektedir. Subklinik hipertiroidizm sistolik ve diastolik kardiyak fonksiyonlarda bozukluk yapabileceği gösterilmiştir (6). TSH supresyon tedavi süresinin kardiyak fonksiyonları olumsuz etkilediği bazı çalışmalarda gösterilmiş olmakla beraber, diğer çalışmalarda anlamlı fark saptanmamıştır (7 - 11). Sonuç olarak DTK'lı hastalarda TSHST'nin uzun dönemde kalp fonksiyonlarına etkilerini değerlendiren araştırmalar sınırlıdır ve sonuçları çelişkilidir. Ayrıca bu durum TSH supresyon derecelerine göre incelenmemiştir. Bu çalışmanın amacı DTK'lı hastalarda farklı TSH supresyon düzeyine göre kardiyak yapı ve diastolik fonksiyonlardaki değişikliklerin araştırılmasıdır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Hasta Seçimi

Kesitsel olarak dizayn edilen bu araştırmaya hastanemiz Endokrinoloji polikliniğinde takip

li, tiroid cerrahisi sonrası bir yıldan uzun süredir tiroid hormon replasmanı ve TSH supresyon tedavisi alan 125 DTK'lı hasta dahil edildi. Bilinen kardiyovasküler hastalık, başka bir organ da malignite, diabetes mellitus, hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı veya kronik karaciğer hastalığı öyküsü olan, herhangi bir elektrolit bozukluğu olan, aritmojenik yan etkisi olan bir ilaç kullanan ve TSH değeri 2 mIU/L'den yüksek bulunan hastalar çalışma dışı tutuldu. Çalışmaya dâhil edilen hastaların demografik bilgileri [cinsiyet, yaş, boy, vücut ağırlığı, beden kitle indeksi (BKI)], tiroid kanseri tipi ve ATA kılavuzuna göre risk stratifikasyonu, Levotiroksin (LT4) tedavi süresi ve dozu kaydedildi. Çalışmamızda olgular ATA kılavuzuna risk değerlendirmelerine uygun olarak gruplara ayrıldı. Birinci grup TSH seviyesi <0,1 mIU/L olan hastalar (n:30), ikinci grup TSH düzeyi 0,1-0,5 mIU/L arasında olanlar (n:56) ve üçüncü grup ise TSH düzeyi 0,5-2 mIU/L arasında olanlar (n:39) şeklinde üç gruba kategorize edildi. İlk iki grup, supresyon, 3. grup ise replasman (kontrol) grubu olarak belirlenmiştir. Tüm hastaların tiroid fonksiyonları (TSH, (serbest T4- ST4), glukoz, lipid ölçümleri, böbrek fonksiyon testleri, elektrolit ölçümleri yapılmış, dahil edilme kriterlerine uymayan sonuçları olan vakalar çalışma dışı tutulmuştur. Olguların kan basıncı, hasta otururken 10 dakika dinlendikten sonra civalı tansiyon aleti kullanılarak ölçülmüştür.

### Ekokardiografi Analizleri

Tüm hastaların sol lateral dekübitus pozisyonunda iken, transtorasik olarak, ACUSON SC2000 Ultrason Sistemi ve 1,5-4,6 MHz transdüser ile ekokardiografi değerlendirmeleri yapılmıştır. Ekokardiografi parametreleri ardışık 3 ölçümün ortalaması olarak alınarak değerlendirildi. M-mode ekokardiografi incelemeleri Amerikan Ekokardiografi Derneği (ASE) klavuzuna göre yapılmıştır (12). Diyastol sonunda sol ventrikül çapı (EDD), sistol sonunda sol ventrikül çapı (ESD), sol ventrikülün kitlesi (LVM), sol ventrikülün kitle indeksi (LVMI), interventriküler septumun kalınlığı (IVST), sol ventrikülün posterior duvar kalınlığı (LVPWT) ve sol atriyumun çapı (LAD) ve Teichholtz yöntemiyle Ejeksiyon fraksiyonu (EF), ölçüldü. Pulsed wave doku doppler ekokardiografi değerlendirmeleri de ASE klavuzu önerilerine uygun olarak yapılmıştır (12). Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde; E, erken diyastol dolumu sırasında mitral kapak velositesini, A; geç diyastol dolumu sırasında

mitral kapak velositesini, E'; erken diyastolde mitral annulus velositesini, A', geç diyastolde mitral annular velositeyi değerlendirmektedir. Pulse dopler kayıtları, örnek volümü annüler çizginin 1 cm üzerindeki mitral kapak uçlarına denk gelen noktaya koyarak alınmıştır. E/A oranı, mitral kapağın E ve A akım hızlarının maksimum ölçümlerine göre hesaplandı. Erken (E') ve geç (A') diyastolik hızlar ve bunların oranları (E'/A'), septal ve lateral duvarlardan ölçüldü, E' ve A' velositesinin artış ve azalma zamanları hesaplandı.

### Etik Kurul

Bu araştırma "Helsinki Bildirgesi"nde belirtilen etik kurallara göre yürütülmüş ve Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulunca onaylanmıştır (30.06.2021 referans numarası/Protokol no: 134-12). Katılımcılara çalışmanın amacı ve protokolü ayrıntılı olarak anlatılarak yazılı onamları alınmıştır.

### İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS Statistics 18 kullanılmıştır. Shapiro-Wilk testi ile sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu incelenmiştir. Kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzdeyle (%), sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS), medyan (IQR: 25-75) ile ifade edilmiştir. Pearson Ki-kare, Yates düzeltmesi, Fisher-Exact Test, Monte Carlo test ve Bonferroni düzeltmesi kategorik değişkenlerin analizinde kullanılmıştır. İki'den fazla bağımsız grup karşılaştırıldığında parametrik test varsayımları sağlanıyorsa One Way ANOVA ve post hoc LSD testi, sağlanmıyorsa Kruskal Wallis testi ve post hoc Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Pearson korelasyon testi ile sürekli değişkenler arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık seviyesi 0,05 olarak alınmıştır.

## BULGULAR

### Klinik, Demografik Veriler ve Tiroid Fonksiyonları

Çalışmaya toplam 125 hasta dâhil edilmiş olup vakaların 113'ü (%90,4) kadın, 12'si (%9,6) erkeklerden oluşmaktadır. Yaş ve BKI ortalamaları sırasıyla 42±6 yıl ve 29,55±6,46 kg/m<sup>2</sup> bulunmuştur. Tiroid kanseri alt türü, tiroid kanseri risk stratifikasyonu, LT4 tedavi süresi ve doz aralığı **Tablo 1** de gösterilmektedir. Hastaların %39,2'si ≥ 150 mcg, %20'si ≤100mcg ve 40,8'i 100-150 mcg arasında LT4 replasman tedavi-

si alıyordu. Hastaların 120'sinde (%96) papiller tiroid kansinomu ve 5'inde (%4,0) foliküler tiroid kansinomu mevcuttu. Vakaların %42,4'ünde 5 yıldan uzun süredir ve %16'sın da 10 yıldan uzun LT4 maruziyeti tespit edilmiştir (Tablo 1). Levotiroksin kullanım süresi açısından 3 grup arasında istatistiksel farklılık izlenmemiştir.

**Tablo 1:** Hastaların Bazal Klinik Özellikleri

Hasta Sayısı (n=125)	Sayı (n)	Yüzde (%)
<b>LT4 Dozu (mcg/gün)</b>		
≤100	25	20,0
100-150	51	40,8
≥150	49	39,2
<b>LT4 tedavi süresi (yıl)</b>		
1-5	52	41,6
6-9	53	42,4
>10	20	16,0
<b>Histolojik tip</b>		
<b>Papiller</b>	120	96
<b>Foliküler</b>	5	4,0
<b>RAI</b>		
<b>Yok</b>	59	47,2
<b>Var</b>	66	52,8
<b>ATA risk stratification</b>		
Düşük risk	100	80,0
Orta risk	18	14,4
Yüksek risk	7	5,6

LT4: Levotiroksin, RAI: Radyoaktif iyot tedavisi, ATA: American Thyroid Association

Grupların karşılaştırmalı analizlerinde demografik verilerinde (BKI, yaş, cinsiyet) ve kan basınçlarında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir. Birinci grubun %85,2'si, 2. grubun %90,9'u ve 3. grubun %93'ü kadınlardan oluşmaktadır. Her 3 grupta serbest-T4 (sT4) değerleri birbirinden farklı olup, 1. grupta sT4 düzeyleri, sırasıyla 2. ve 3. gruba (replasman grubu) göre (p:0,014 ve p<0,001), 2. grupta sT4 değerleri ise replasman grubuna (3. grup) göre daha yüksek olarak tespit edilmiştir (P:0.002) (**Tablo 2**). Ancak tüm gruplarda sT4 normal sınırlar içerisindeydi.

**Tablo 2:** TSH Düzeylerine Göre Demografik Özellikler, Kan Basıncı Ölçümleri ve Tiroid Fonksiyon Testleri

TSH Aralığı(mIU/L)	<0,1 (n=27) Grup-1	0,1-0,5 (n=55) Grup-2	0,5-2 (n=43) Grup-3	p	p <sup>1-2</sup>	p <sup>1-3</sup>	p <sup>2-3</sup>
Yaş (yıl)	44(38-47)	41(38-46)	44(38-47)	0,551 <sup>k</sup>			
Boy (cm)	162(157-167)	163(158-165)	160(155-165)	0,415 <sup>k</sup>			
Kilo (kg)	74±17	77±15	80±15	0,297 <sup>f</sup>			
BKI (kg/m <sup>2</sup> )	27,5(23,3-32,5)	28,3(24-33,1)	29,6(25-35)	0,240 <sup>k</sup>			
<b>Cinsiyet</b>				0,627 <sup>*</sup>			
Kadın	23(85,2)	50(90,9)	40(93)				
Erkek	4(14,8)	5(9,1)	3(7)				
<b>Kan Basıncı</b>				p <sup>k</sup>			
SKB (mmHg)	120(110-120)	120(120-125)	120(120-120)	0,575			
DKB (mmHg)	70(70-70)	70(70-80)	70(70-80)	0,387			
<b>TFT</b>							
ST4	1,51±0,16	1,4±0,18	1,29±0,19	<0,001 <sup>f</sup>	0,014	<0,001	0,002
TSH	0,04(0,01-0,06)	0,25(0,17-0,40)	0,87(0,65-1,15)	<0,001 <sup>f</sup>	<0,001	<0,001	<0,001

<sup>k</sup> Kruskal WallisH test, <sup>f</sup> OneWay Anova testi, <sup>ortSS</sup> Pearson ki-kare testi, Fisher exact test, <sup>n (%)</sup> BKI: Beden kitle indeksi, DKB: diastolik kan basıncı, SKB: sistolik kan basıncı,

TFT: Tiroid fonksiyon testleri, ST4: serbest T4

### Ekokardiografi Sonuçları

Tüm hastalara M-mode ekokardiyografi yapılmıştır. Sol ventrikülün diyastol sonu çapı (EDD), TSH aralığı <0,1 mIU/L olan 1. supresyon grubunda, 0,5-2 mIU/L aralığında olanlara yani replasman grubundaki hastalardan anlamlı olarak daha uzundur (45,35±3,54 ve 42,74±6,08; p=0,016). İkinci supresyon grubunda, 3. gruba (replasman grubu) göre EDD daha uzun olmakla beraber istatistiksel öneme ulaşmamıştır.

Teichholtz yöntemi ile bakılan EF da ve M-mode EKO ile bakılan diğer sistolik ve diastolik parametrelerde gruplar arası fark saptanmamıştır (**Tablo 3**).

**Tablo 3:** TSH Supresyon Derecesine Göre Ekokardiyografik Parametreler

TSH Aralığı (mIU/L)	<0,1 (n=27) Grup-1	0,1-0,5 (n=55) Grup-2	0,5-2 (n=43) Grup-3	P	p <sup>1-2</sup>	p <sup>1-3</sup>	p <sup>2-3</sup>
IVST (mm)	9(8-10)	9(8-10)	9(8-10)	0,701 <sup>k</sup>	-	-	-
LVPWT (mm)	8(8-10)	8(7-9)	9(8-10)	0,078 <sup>k</sup>	-	-	-
LVM(g)	114,13(101,3-140,47)	118,67(97,34-147,83)	132,74(108,79-152,95)	0,284 <sup>k</sup>	-	-	-
LVMi (g/m <sup>2</sup> )	65,78(58,41-76,04)	66,34(54,59-78,8)	68,3(55,93-78,23)	0,604 <sup>k</sup>	-	-	-
EDD (mm)	45,35±3,54	44,73±3,9	42,74±6,08	0,049 <sup>f</sup>	0,05 <sup>g</sup>	0,01 <sup>h</sup>	0,48 <sup>i</sup>
ESD (mm)	29(27-32)	30(28-32)	30(28-32)	0,699 <sup>k</sup>	-	-	-
LAD (mm)	30,33±4,86	30,55±3,85	31,79±3,36	0,206 <sup>k</sup>	-	-	-
E (m/s)	0,7(0,6-0,8)	0,7(0,6-0,9)	0,84(0,7-0,98)	0,011 <sup>f</sup>	0,99 <sup>g</sup>	0,01 <sup>h</sup>	0,15 <sup>i</sup>
A (m/s)	0,74(0,6-0,8)	0,73(0,61-0,85)	0,75(0,6-0,82)	0,773 <sup>k</sup>	-	-	-
E' (cm/s)	9,95±3,34	10,96±3,68	10,76±3,5	0,360 <sup>k</sup>	-	-	-
E/A (oran)	1(0,8-1,3)	1(0,8-1,3)	1,2(0,9-1,4)	0,210 <sup>k</sup>	-	-	-
E/E' (oran)	7,5(5,7-9,7)	6,9(5,6-9,8)	8,2(6,7-10)	0,330 <sup>k</sup>	-	-	-
EF (%)	65(60-65)	65(60-65)	65(60-65)	0,363 <sup>k</sup>	-	-	-

<sup>k</sup>Kruskal WallisH test, <sup>f</sup>Post Hoc Bonferroni düzeltmesi, <sup>med(IQR)</sup> <sup>f</sup>One-way Anova testi, <sup>g</sup>Post Hoc LSD test, <sup>ort±SS</sup>.

IVST: Intraventriküler septum kalınlığı, LVPWT: Sol ventrikül arka duvar kalınlığı, LVM: Sol ventrikül kitlesi, LVMi: Sol ventrikül kitle indeksi, EDD: Diastol sonu çap, ESD: Sistol sonu çap, LAD: Sol atrium çapı, E: Erken diastolik dolularda mitral kapak velositesi, A: Geç diastolik dolularda mitral kapak velositesi, E': Erken diastolik mitral annular velositesi, EF: ejeksiyon fraksiyonu

Pulsed wave doku doppler ekokardiyografide erken diastolik doluş sırasındaki mitral kapak velositesini gösteren E, grup 1 de, 3. gruba (replasman) göre daha düşük bulunmuştur (0,7(0,6-0,8) ve 0,84(0,7-0,98); p=0,010). Diğer doku doppler değerleri olan A, E' velositeleri ve E/A oranı her 3 grup arasında farklılık göstermemiştir (Tablo 3). Hastaların ST4 düzeyleri ile EDD ve E velositesi arasında yapılan korelasyon analizinde ST4 ile E arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir (r=-0,204; p=0,023)(**Tablo 4**).

**Tablo 4:** EDD ve E Parametreleri ile ST4 Arasındaki Korelasyon İlişkisi

ST4(ng/dL)	EDD		E	
	R	0,028	-0,204	
	P	0,756	0,023	

EDD: Diastol sonu çap, E: erken diastolik dolularda mitral kapak velositesi

ST4: serbest T4 Spearman Rho Korelasyon Analizi

## TARTIŞMA

Bu çalışmanın ana sonucu, hiçbir klinik semptom olmamasına rağmen, TSHST alan hastalarda TSH supresyon derecesine göre replasman grubu ile karşılaştırıldığında diastolik fonksiyonlarda farklılık olabileceğinin gösterilmiş olmasıdır. Yakın zamanda yapılmış büyük vaka sayısına sahip iki retrospektif kohort çalışmasında DTK'lı hastalarda sırasıyla koroner kalp hastalığı, iskemik inme ve atrial fibrilasyon (AF) insidansının sağlıklı popülasyona göre arttığı gösterilmiştir (13, 14). Bu durumun TSH supresyon süresine mi yoksa supresyon derecesine mi bağlı olduğu hala tam olarak belirlenebilmiş değildir.

Bundan dolayı farklı derecelerde TSH baskılanmasının kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerindeki etkilerinin açıklığa kavuşturulması gerekmektedir. Subklinik tiroid disfonksiyonu durumlarında, dolaşımdaki tiroid hormonu seviyelerindeki minimal ancak kalıcı değişiklikler kardiyovasküler sistemde bozulmalara neden olabilmektedir. Tiroid hormonlarının miyokardiyal kontraktileti ve kalp atım hızını artırarak ve sistemik vasküler direnci azaltarak kardiyak debiyi artırdığı bilinmektedir. Subklinik hipertiroidizmin, kalp hızı artışı, atriyal aritmiler, sol ventrikül kitlesinde artış, ventriküler relaksasyonda bozulma, egzersiz kapasitesinde bozulma ve kardiyovasküler mortalite riskiyle ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur (4, 5). Bilindiği üzere DTK'de LT4 ile TSHST alan, hastalar eksojen subklinik hipertiroidizm veya farklı düzeylerde tirotoksikozla karşılaşabilmektedir. Son kılavuzlar hastalığın rekürrens ihtimaline göre oluşturulan risk sınıflamasıyla birlikte tedavinin yan etkilerini de gözetenek olası ko-morbiditelere göre bireyselleştirilmiş TSH supresyon seviyelerini önermektedir (3). Bu çalışmayla DTK'lı hastalarda, farklı derecelerdeki TSH supresyonunun kardiyovasküler fonksiyonlar üzerindeki etkilerinin açıklığa kavuşturulması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda TSH <0,1 mIU/L olan belirgin supresyon grubundaki hastaların sol ventrikül (LV) EDD ölçümleri replasman (3. grup) grubundan daha uzun olarak saptanmıştır (45,35±3,54 ve 42,74±6,08; p=0,016). Yani TSH supresyon derecesinin sol ventrikül diastolik fonksiyonlarını etkileyebileceği gösterilmiştir. Bildiğimiz kadarıyla daha önce DTK'lı hastalarda TSH supresyon derecelerine göre ekokardiyografik olarak diastolik parametreleri değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Bir çalışmada TSH supresyon süresi 5-9 yıl arasındaki DTK'lı hasta ve kontrol grubu ekokardiyografileri yapılarak değerlendirilmiş ve uzun süreli TSHST'nin kardiyak yapı ve fonksiyonlar açısından güvenilir olduğu düşünülmüştür. Ancak bu çalışmada vaka sayısı kısıtlı olup TSH supresyon derecesine göre analiz yapılmamıştır (10).

Uzun süreli LT4 tedavisinin, kontrollere kıyasla sol ventrikül kitle indeksinde ve kalp hızında artış, kardiyak rezerv ve egzersiz toleransında azalmayla birlikte olduğu Biondi ve ark. tarafından yapılan birkaç çalışmayla gösterilmiştir.

Bu çalışmaların çoğu heterojen gruplarda veya semptomatik vakalarda yapılmış olup genellikle küçük gruplarda gerçekleştirilmiştir (15, 16). Bizim çalışmamızda hastaların tümü asemptomatik, kardiyovasküler hastalığı ve ko-morbiditeleri olmayan 50 yaş altı DTK'lı homojen bir gruptan oluşmakta olup, belirgin supresyon yapılan 1. grupta EDD değerleri replasman grubuna göre uzun bulunmuştur. Bilindiği gibi E velositesi erken diyastolik dolumda mitral kapak velositesini göstermektedir. Çalışmamızda E velositesi 1. grupta (yüksek riskli), replasman grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Aynı şekilde E velositesi 2. grupta da replasman grubuna göre düşük tespit edilse de istatistiksel anlam göstermemiştir. Çeşitli araştırmalarda E, A, E' velositeleri değerlendirilmiş olup fark bulunmadığı tespit edilse de E velositesinin çalışmamızda olduğu diğer bazı çalışmalarda da düşük olduğu tespit edilmiştir (8, 10, 11, 17).

Diyastolik disfonksiyonun erken evresinde, sol ventriküler relaksasyonunda bozulma ve hızlı doluş periyodunda sol ventriküler basınçta düşme sonucu diyastolik dolum azalır. Bundan dolayı ekokardiyogramda E dalgası amplitüdünde düşme görülür. Hızlı dolma sırasında sol atriyumda bulunan kan uygun miktarda sol ventriküle iletilemediği için geç diyastolik sol atrium volümü yüksek kalır. Dolayısıyla atriyumun kasılması artarak ve kompensatuvar doluş görülür. Bu durum ekokardiografiye A dalgası amplitüdünde artma olarak yansır ve E/A 1'in altına düşer (18). Çalışmamızda E velositesi belirgin supresyon grubunda replasman grubuna göre azalmıştı. Bu durum TSH supresyon düzeyi arttıkça kardiyak etkilenmenin değişebileceğini göstermektedir. Diyastolik disfonksiyonun erken saptanması açısından özellikle yüksek riskli DTK grubunda kardiyak değerlendirmelerin yapılması önemlidir.

Bir çalışmada DTK hastalarında LT4 ile TSH supresyon tedavisinin sol ventrikül kitlesini artırdığı ve diyastolik disfonksiyona sebep olduğu bildirilmiştir. Yazarlar semptomatik olan vakalara beta bloker uyguladıklarında semptom ve bulguların düzeldiğini göstermişler ve çalışmamızdakine benzer şekilde E velositesini kontrol grubuna göre düşük bulmuşlardır. Araştırmacılar TSH baskılayıcı tedavi alan hastalarda artan kalp

işinin de diyastolik fonksiyon bozukluğunun bir nedeni olduğu vurgulamışlardır (19). Uzun süreli olarak sabit dozda LT4 ile TSHST alan hastaların değerlendirildiği bir diğer araştırma da sol ventrikül EDD'de anlamlı bir artış olduğu saptanmıştır (20). Çalışmamız bu çalışmayı destekler niteliktedir. Çalışmamız ve bu çalışmalar, uzun dönem TSHST alan hastaların kardiyak açıdan değerlendirilmesinin günümüzde halen önemli olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızın diğerlerinden farkı, farklı supresyon düzeylerinde izlenen DTK vakalarında kardiyak etkilenmenin farklı olabileceğinin gösterilmiş olmasıdır. Supresyon derecesi arttıkça kardiyak etkilenme artabilmektedir. Bu nedenle DTK hastaların risk durumlarına göre sınıflanması ve ATA klavuzunda önerildiği gibi devam eden risk stratifikasyonu yapılarak risk grubunun tekrar değerlendirilmesi ve buna göre gerekirse supresyon düzeyinin gevşetilmesi önemlidir.

Çalışmamızın güçlü yanları tümü DTK'lı homojen bir gruptan oluşması, hastaların risk gruplarına ayrılarak karşılaştırılması, LT4 maruziyetinin 1 yıl ve daha üzerinde olması, kalp hastalığı ve/veya semptomatik olanların çalışmaya dahil edilmemesi ve bakılan tüm parametrelerin alanında etkin bir kardiyoloji uzmanı tarafından kör olarak değerlendirilmesidir.

Çalışmamızın sınırlı yanlarıysa, nispeten vaka sayısının az olması, sağlıklı kontrol grubunun olmaması, hastaların LT4 maruziyet süresine göre kardiyak parametreler açısından karşılaştırılmaması ve çalışmanın tek merkezli olmasıdır.

Sonuç olarak, bu çalışmada DTK'lı hastalarda farklı TSH supresyon düzeylerinde, miyokard yapısında diyastolik fonksiyonlarda değişiklikler olabileceği gösterilmiştir. Çalışma grubumuzun asemptomatik ve kardiyovasküler hastalığı olmayan bireylerden oluştuğu düşünüldüğünde bu durum dikkate değer görünmektedir. Zira kardiyovasküler hastalığı ya da ek komorbiditesi olanlarda kardiyak değerlendirme ve TSHST düzeyine dikkat etmek daha da önemli olacaktır. Diyastolik disfonksiyonun erken saptanması açısından özellikle yüksek riskli DTK grubunda kardiyak değerlendirmelerin yapılması önemlidir. Ayrıca düşük risk kategorisindeki hastalarda daha düşük derecede TSH baskılanması gerekliliği klinik pratikte gözden kaçırılmamalıdır.

Son olarak, TSH supresyonu yapılan hastaların takiplerinin aksatılmaması ve supresyon seviyelerinin bireysel olarak uyarlanması mantıklı görünmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Kitahara CM, Sosa JA. The changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(11):646-653.
2. Cooper DS, Specker B, Ho M, et al. 3rd. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid.* 1998;8(9):737-44.
3. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2016 ;26(1):1-133.
4. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system: From theory to practice. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 78(5): 1026–27.
5. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Prog Horm Res.* 2004;59:31-50.
6. 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(12):4701–5.
7. Wang R, Yang L, Jin S, Han X, Liu B. Thyroid stimulating hormone suppression time on cardiac function of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer Cell International.* 2018;18:1-6.
8. Hoftijzer HC, Bax JJ, Heemstra KA, et al. Short-term overt hypothyroidism induces discrete diastolic dysfunction in patients treated for differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Clin Invest.* 2009;39(3):204–10.
9. Shargorodsky M, Serov S, Gavish D, Leibovitz E, Harpaz D, Zimlichman R. Long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine impairs small and large artery elasticity and increases left ventricular mass in patients with thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2006;16(4):381–86.
10. Hong K-S, Son J-W, Ryu OH, Choi M-G, Hong JY, Lee SJ. Cardiac effects of thyrotropin oversuppression with levothyroxine in young women with differentiated thyroid cancer. *International Journal of Endocrinology.* 2016;23:1-6.
11. 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(8):2592–95.
12. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019;32(1):1-64.
13. Suh B, Shin DW, Park Y, et al. Increased cardiovascular risk in thyroid cancer patients taking levothyroxine: a nationwide cohort study in Korea. *Eur J Endocrinol.* 2019;180(1):11-20.
14. Zoltek M, Andersson TM, Hedman C, Ihre-Lundgren C, Nordvall C. Cardiovascular Incidence in 6900 Patients with Differentiated Thyroid Cancer: a Swedish Nationwide Study. *World J Surg.* 2020;44(2):436-41.
15. 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 Metab.* 1996;81(12):4224-28.
16. Biondi B, Fazio S, Carella C, et al. Cardiac effects of long term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77(2):334-8.
17. Taillard V, Sardinoux M, Oudot C, et al. Early detection of isolated left ventricular diastolic dysfunction in high-risk differentiated thyroid carcinoma patients on TSH-suppressive therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;75(5):709–14.
18. Galderisi M. Diastolic dysfunction and diastolic heart failure: diagnostic, prognostic and therapeutic aspects. *Cardiovasc Ultrasound.* 2005;3:1-14.
19. 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(7):2222-26.
20. Mercuro 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(1):159-64.