

30253

T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA BİLİM DALI

TİROİD HORMONLARI İLE KATEKOLAMİNLER ARASINDAKİ İLİŞKİLER
ÜZERİNE İNCELEME
(Klinik Çalışma)

UZMANLIK TEZİ

Dr. Demet ÇORAPÇIOĞLU

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

ANKARA - 1993

30253

Yetişmemde emeği geçen bütün hocalarıma, tez danışmanım Sayın Prof.Dr. Nuri Kamel'e ve tez çalışmamın yürütülmesinde değerli katkıları olan Sayın Prof.Dr.Adil ulcuoğlu, Sayın Prof.Dr. etin Erol, Biyolog Ayten Yılmaz ve Endokrinoloji Laboratuvarı çalışanlarına teşekkürü borç bilirim.

Dr. Demet ORAPIOğLU

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ ve AMAÇ 1 - 3

GENEL BİLGİLER 4 - 18

MATERYAL VE METOT 19 - 22

BULGULAR 23 - 32

TARTIŞMA 33 - 43

ÖZET 44

KAYNAKLAR 45 - 53

GİRİŞ VE AMAÇ

Tirotoksikoz ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonuna ait belirtilerin çoğu birbirine benzemektedir (2,15,16,28,33,36,42,54,60). Bunlar; çarpıntı, tremor, terleme, sinirlilik, kilo kaybı, ısı intoleransı, üst göz kapağı retraksiyonu, takikardi ve artmış nabız basıncı gibi klinik belirtiler ile glukojenoliz, glukoneojenez, lipolizi içeren metabolik belirtilerdir (2,36,42,60,63). Bu klinik ve metabolik benzerliklerin sebebi henüz tam açıklığa kavuşturulamamış olup bir kaç olasılık üzerinde durulmuştur:

1- İlk akla gelenlerden biri katekolamin sekresyonunun tirotoksik sendromda arttığı şeklinde olmuştur (2,15,16,36,60). Ancak yapılan çalışmalarda tirotoksikozlu hayvan veya insanlarda plazma ve idrar katekolamin düzeyleri ile idrardaki katekolamin metabolit düzeylerinin artmadığı hatta düşük dahi olabildiği gösterilmiştir (15,16,33,63).

2- İkinci olasılık tiroid hormonlarının dokularda katekolaminlere benzer, doğrudan etki göstermeleridir. Gerçekten sıçan timositlerinde ve kalp homojenatlarında tiroid hormonlarının siklik AMP konsantrasyonunu artırdığı ve bu etkilerin β adrenerjik antagonistlerle engellenemediği gözlenmiştir (21,24,28,54,55).

3- Tiroid hormonlarının katekolaminlere doku duyarlılığını artırmaları diğer bir olasılıktır. Bu şekildeki bir etki başlıca 3

mekanizma ile olabilir (54,55,56,64):

a- Tiroid hormonlarının katekolamin reseptör sayısının üzerine etkileri; Böyle bir etkinin türlere ve aynı türde dokulara göre değişebildiği gösterilmiştir (21,24,28,41). Örneğin; sıçanlarda tiroid statusunun adipozitlerdeki β adrenerjik reseptör sayısını etkilediği, sıçan karaciğerinde β adrenerjik reseptör sayısının, hipotiroidi vakalarında arttığı, hipertiroidizm vakalarında ise azaldığı saptanmıştır (24). Diğer taraftan, sıçan kalbinde farmakolojik dozlarda tiroid hormonu ile β adrenerjik reseptör sayısının arttığı tesbit edilmiştir (24). Ancak reseptör sayısı ile ilgili bu gözlemlerin klinik hipertiroidi ile ilişkisi açık değildir (21,24,28).

b- Tiroid hormonlarının, katekolamin reseptörlerine, bu ajanların bağlanabilme (affinite) yeteneklerini artırabildikleri düşünülmüşse de, bu konuda yeterli çalışma mevcut değildir (21,54).

c- Tiroid hormonlarının katekolaminlere hassasiyeti artırma mekanizmaları içinde en çok önem verilen, tiroid hormonlarının, katekolamin reseptörlerinin sayısı ve affinitesini değiştirmeksizin, reseptör-agonist birleşmesinin daha alt basamağında adenilat siklaz stimülasyonunu arttırdığı şeklindedir (21,24,28). Bu mekanizmanın işlerliğine ait deliller yağ dokusu hücrelerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (5,60,105).

Bu bilgilerin ışığı altında normal kişilerde, tedavi edilmemiş tirotoksik hastalarda ve ayrı gruplar halinde antitiroid ve adrenerjik antagonist ajanların verildiği tirotoksik hastalarda serum serbest yağ asidi, serum kreatin fosfokinaz, serum glukoz, serum insülin, serum C-

peptid düzeyleri, ekokardiyografik olarak ölçülen sistolik zaman aralıkları değerleri ve çizgili adalede ölçülen aksiyon potansiyelleri değerlerinin kıyaslanması ile elde edilen sonuçları arzetmeyi uygun gördük.



GENEL BİLGİLER

TİROTOKSİKOZDA KATEKOLAMİN BENZERİ ETKİLER:

Tirotoksikozda klasik semptom ve bulguların spektrumu, artmış tiroid hormon etkisinin yanı sıra hiperadrenerjik bir durumun varlığını da düşündürür (Tablo I).

TABLO I : Artmış adrenerjik stimülasyon ile tirotoksikozun semptom ve bulgularının mukayesesi (56)

	<u>HİPERADRENERJİK DURUM</u>	<u>TİROTOKSİKOZ</u>
Kalp hızı	Artmış	Artmış
Kardiyak output	Artmış	Artmış
Nabız basıncı	Değişken	Genişlemiş
Bazal metabolik hız	Artmış	Belirgin artmış
Sistemik vasküler direnç	Değişken	Azalmış
Kardiyak kontraktilite	Artmış	Artmış
İskelet adalesi fonksiyonu	Azalmış	Azalmış
Kalsiyum döngüsü	Azalmış	Azalmış
Emosyonel labilite	Var	Var
Kapak retraksiyonu	Var	Var

Bu klinik yakınlığa rağmen, serum katekolaminleri ve idrar katekolaminleri ve metabolitlerinin düzeyi normal, hatta düşüktür (15,16,33,56). Bu görüşü destekleyen anlamlı ve yeterli veri olmamasına rağmen, klinik bulgular bu iki hormon sisteminin "overlap" ile uyumludur (56). β -bloker tedavi ile yakınma ve bulgulara alınan cevap ilgi çekicidir (Tablo II). Aksine, hipotiroidizmde klinik olarak

belirgin azalmış adrenerjik sistem bulgularına karşın epinefrin, norepinefrin ve metabolitlerinin düzeyi yüksek bulunmaktadır (15,16,33,56).

TABLO II: Hipertiroidizme ait kardiyovasküler semptom ve belirtilerin β -Blokaja cevabı (38).

DÜZELENLER	DÜZELMEYENLER
Kalp hızı Kardiyak output Atım volümü Deri ısısı Çarpıntı Kardiyak hipertrofi	Kardiyak kontraktilite Kan volümü

Labetalol potent bir antihipertansif ajandır. Hem α_1 , hem de β -blokür etkisi vardır. β_1 ve β_2 reseptörlere aynı derecede etki eder. β adrenerjik blokaj gücü α_1 adrenerjik blokaj gücünden 5-10 misli fazladır. Labetalol aynı zamanda sinir terminallerinde norepinefrinin "re-uptake"ini inhibe eder (36,93).

Labetalol α reseptör blokörü olarak fentolaminden 10 misli ve β blokörü olarak propranololden 3 misli güçlüdür, intrensek sempatomimetik aktivitesi yoktur. Düşük dozlarda farmakolojik etkileri propranolole benzer. Yüksek dozlarda ise etkileri adrenerjik nöron bloke edici ilaçlara benzer. Oral olarak verildiğinde iyi absorbe olur. İlk geçiş etkisi karaciğerden olur. Plazma yarılanma ömrü ortalama 5 saattir. Yaklaşık % 5'i idrarla değişmeden atılır (93).

TİROTOKSİKOZDA SERBEST YAĞ ASİDİ DÜZEYLERİ:

Tiroid hormonları lipid metabolizması üzerine stimüle edici etki göstermektedir. Bu etkiler lipidlerin sentez, mobilizasyon ve parçalanması üzerinedir. Genellikle parçalanma üzerine etkileri sentez üzerine olan etkilerinden daha fazladır. Tiroid hormonlarının artışı net etkisi lipid depolarında azalma ve plazma konsantrasyonlarında azalma şeklindedir. Trigliseritler, fosfolipitler ve kolesterol depolarında azalma ve plazma konsantrasyonlarında azalma görülür (36,42,52).

Adipoz doku üzerindeki lipolitik etkisi iki şekilde gerçekleşir:

a- Adenilat siklaz C-AMP sistemi üzerinden direkt etkilidir.

b- Dokunun diğer lipolitik ajanlara (katekolaminler, growth hormon, glukokortikoidler, glukagon) olan hassasiyetini artırır.

Yağ asidinin oksidasyon hızı ve yağ dokusundan serbest yağ asidinin salınımı artmıştır. Açlıkta serbest yağ asitlerinin %50'den fazla yükselmesine ilaveten plazma trigliseritleri ortalama %50 artmaktadır (2). Daha sonraki bulgu periferik hareket ile ilgili olmaksızın karaciğerde trigliserit yapımındaki artıştır. Plazma trigliserit döngüsündeki artış plazmadaki heparin sonrası lipolitik aktivitenin yükselmesi ile birlikte. Bu değişikliklerle ilişkili olarak plazmadaki hem serbest yağ asidi hemde gliserol düzeyleri iki misline çıkar (2). Tirotoksikozda yağ dokusundaki metabolik anormalliklere katekolaminlerin etkisi açık değildir. Bununla birlikte izole subkütan adipozitlerde β adrenoreseptör sayısının arttığı bunun yanında α_2 adrenerjik reseptörlerde anomali olmadığı gösterilmiştir

(97). Katekolaminlere lipolitik cevabın 5 misli arttığı gösterilmiştir(97).

TİROTOKSİKOZDA KREATİN KİNAZ DÜZEYİ

Kreatin kinaz (kreatin fosfokinaz) kreatinin adenosin trifosfat (ATP) tarafından fosforilasyonunu geriye dönüşümlü olarak katalize eden bir enzimdir (91).

Çizgili adale, beyin ve kalp dokusunda aktivitesi en fazladır. Böbrek, diafragma gibi diğer dokularda daha az aktivitesi vardır. Karaciğer ve eritrositlerde esas olarak bulunmaz. İki subüniteden oluşur: B (veya beyin) ve M (veya adale). Elektroforetik mobilitelerine göre belirlenen 3 izoenzimi mevcuttur; CK-1, CK-2, ve CK-3. Bu izoenzimler hücrede sitozolde bulunur (91,92).

Serumdaki kreatin kinaz aktivitesi bireyin kas kitlesinin bir fonksiyonu olarak gözükmemektedir. Kadınlarda erkeklere nazaran daha düşüktür. Etnik orijine görede değişiklikler gösterir; Kuzey Amerikalı siyah kadınlarda beyaz erkeklerden yüksek aktivitede bulunduğu gösterilmiştir (92).

Kreatin kinaz aktivitesi iskelet adalesi hastalıklarında, kalp hastalıklarında, santral sinir sistemi hastalıklarında, tiroid hastalıklarında değişir. Tiroid metabolizması ile serum kreatin kinaz aktivitesi arasında ters bir ilişki mevcuttur. Hipertiroidizmde serum kreatin kinaz aktivitesi referans değerlerinin altında bulunmaktadır (2,42,52,92). Tersine durum ise hipotiroidizmde görülmektedir. Hipertiroidizmde tedavi ile ötiroidizm sağlanınca kreatin kinaz

değerleri düzeltilmektedir (2,42,52,91,92).

TİROTOKSİKOZDA KARBONHİDRAT METABOLİZMASI:

Tiroid hormonları epinefrinin glukojenolitik ve hiperglisemik etkilerini regüle eder (13,36,42,52). Muhtemelen bu etkiler; adenilat siklaz, C-AMP sistemlerinin ve glukagon sentezi ile glukagon kullanımı üzerine insülinin etkilerini kuvvetlendirerek olmaktadır (52,73,79).

Tiroid hormonlarının bazı etkileri doza bağımlıdır ve bunun sonucu olarak bifazik etkiler gözlenmektedir. T_4 'ün küçük dozları; glukojenolitik cevabı artırır, büyük dozları ise glukojenolitik cevabı deprese eder (52,79). T_4 'ün büyük dozları laktat ve gliserol gibi mevcut prekürsörleri artırarak glukoneogenezisi artırır. Tiroid hormonları glukoz ve galaktozun intestinal absorpsiyon hızını ve adalenin glukoz uptake'ini ve insülinin parçalanmasını artırır, böylece ekzojen insüline olan hassasiyeti azaltır. Bu nedenle insüline bağımlı diabetes mellitusu (IDDM) olan hastaların klinik durumu kötüleşir (36,42,52,89).

Tirotoksikozda; mitokondrial α -gliserofosfat dehidrogenaz enziminin aktivitesi artar, böylece okzaloasetik asit ve takiben pürivattan maleat sentezi artar. Karaciğerdeki karbonhidrat sentezindeki önemli enzimlerin bir kısmının aktiviteleri ve yıkımı tiroid hormonları ile artar. Bu enzimler; pürivat karboksilaz, fosfofenolpürivat karboksilaz, glukoz-6-fosfatazdır. Tirotoksikozda hiperinsülinemi olsun veya olmasın sıklıkla glukoz tolerans bozukluğu gözlenir (12,22,25,75,76). Hem bazal şartlarda hem de glukoz yüklemeye

cevaben serum insülin düzeylerinde yükselme rapor edilmiştir. Açlık plazma glukozu genellikle normal olmasına rağmen oral glukoz tolerans testi açık glukozüri olmaksızın anormaldir. En sık görülen anomali; erken pik görülmesi ve pik değerinin normal değerlerden yüksek olmasıdır (2,73). Anormal glukoz toleransı gösterenlerde intravenöz glukoz yüklemeye cevap normaldir. Glukoz intoleransı tirotoksikozlu hastaların % 57'sinde görülmektedir, postprandiyal glukozüri insidansı % 38 olarak rapor edilmektedir. Klinik olarak aşikar diabet insidansı azdır, %2-3'den düşüktür (2,50). Tirotoksikoz öncesinde ortaya çıkmış diabetes mellitus agreve olur, genellikle insülin ihtiyacı artar ve ketoasidoza eğilim artar. Latent diabetes mellitus maskelenmez, glukozüri devam eder, insülin tedavisine ihtiyaç gösterir (2,36,42,52). Bu gözlemlere rağmen tirotoksikozun insülin sekresyonu üzerindeki etkisi açık değildir. Tirotoksik durumda yapılan çalışmalarda insülin sekresyon hızının azaldığı, arttığı veya normal olarak kaldığı bildirilmiştir (4,22,62,76,85,90,98,103). C-peptid düzeyleri de artmış, normal veya azalmıştır. C-peptid konsantrasyonundaki değişiklikler insülin düzeylerindeki benzer değişiklikleri yansıtmaz. Bazı çalışmalarda elde edilen insülin ve C-peptid düzeyleri arasındaki farklılık C-peptid klirensinin tirotoksikozda arttığı spekülasyonunu doğurmuştur. Tirotoksik bireylerdeki tesbit edilen artmış insülin düzeyleri insülinin gerçek hipersekresyonundan ziyade proinsülinin artmış salınımını yansıtabilir. Bugüne kadar yapılan çalışmalar genellikle hiperinsülineminin sebebini anlamak üzere periferik insülin

ve veya C-peptid düzeyleri ölçülmüştür (4,85,87,90).

Glukoz ve glukojen metabolizması üzerine β -adrenoreseptör agonist kullanımının etkisi araştırılmış; soleus adelesinde, laktat formasyon hızı artarken glukojenin sentez hızı süprese olmuştur. Bu durum fizyolojik ve suprafizyolojik insülin konsantrasyonlarında gözlenmiştir. Tirotoksikozun β -adrenoreseptör sayısı veya affinitesinde etkisi olmadığı ve membran preparatlarında adenilat-siklaz aktivitesinde değişiklik yapmadığı gösterilmiştir (23). İskelet adalesindeki glukoz metabolizması üzerindeki etkiler, tiroid hormonları, insülin, katekolaminler arasında kompleks bir etkileşim sonucu olmaktadır (23).

Bir çalışmada tirotoksikozlu bireylerde α_2 -agonisti ve β_{1-2} reseptör antagonisti kullanımı ile plazma glukoz, insülin ve growth hormon konsantrasyonlarına bakılmış ve değişiklik olmadığı saptanmıştır (39).

Bir başka çalışmada tirotoksikozda insülin sekresyonunun stimüle olduğu ve C-peptid klirensinin arttığı gösterilmiştir (73). Bu durumun muhtemelen β hücrelerinin glukozla olan duyarlılık artışına bağlı olduğu ifade edilmiştir (73).

TİROTOKSİKOZ VE MİYOPATİ (Miyopatik Hastalıklar):

Tirotoksikozda çeşitli nöromusküler hastalıklar görülür. Bu hastalıklar klinik gözlemle kolaylıkla ortaya konabilmektedir (2). Tirotoksik hastalarda; jeneralize güçsüzlük, adele atrofisi, göz kaslarında lokalize paralizi, myasthenia gravis, periyodik paralizi

görülebılır (32,81).

Tablo III: Tirotoksikozlu hastalarda birlikte görülen nöromusküler hastalıkların sıklığı (44):

HASTALIK	İNSİDENS (%)
Miyopati	>50
Hafiften orta dereceye	1
Ciddi	4
Myasthenia gravis	<1
Periyodik paralizi	2 - 8 (özellikle doğulu erkeklerde)

Tirotoksikozlu her hastada adalenin kontraksiyon gücünde bir miktar azalma ve genellikle kolay yorulma ve değişen derecedelerde adale atrofisi mevcuttur. Semptomlar yeterince belirgin ve dikkat çekici değildir, bu nedenle kilo kaybı ve yaygın asteniye bağlanır. Hastalar en fazla merdiven çıkarken bacaklardaki güçsüzlükten şikayet ederler. Kollarını yukarı kaldırınca omuz kaslarının çabuk yorulmasından şikayet ederler. Klinik muayenede progressif güçsüzlük veya myastenia'dan bahsedilir. Distal adelelerden daha ziyade proksimal adelelerde tutulum mevcuttur, buna rağmen adele tutulumu genellikle jeneralizedir. Klinik demonstrasyon için bazen quadriceps testi kullanılır. Sandalyede oturken horizontal pozisyonda bacağını sadece 20-25 sn. kadar tutabilir. Normal bireyler 60 sn. veya daha fazla tutabilirler. Adele güçsüzlüğü, tirotoksikozun ciddiyeti ve süresine göre hastadan hastaya değişir (2,44,49).

Tirotoksikozda görülen musküler atrofi hiç bir zaman progressif musküler atrofi veya daha aşağı motor nöronları harap eden diğer

hastalıklar kadar ekstrem değildir (2).

Diğer metabolik miyopatilerden farklı olarak tirotoksikozda tendon refleksi canlıdır ve relaksasyon zamanı kısalmıştır (1). Bu bulgular değişken olabilir. Adele fonksiyon bozukluklarının tüm semptom ve bulguları ötiroid hale geldikten sonra ortadan kalkar (2,5,65,72).

Tirotoksik ve hipotiroid hastalarda iskelet kasındaki elektronöromiyografik çalışmalar sınırlı bilgi vermektedir. Anormal elektromiyogram proksimal kaslarda % 93, distal kaslarda % 43 olarak tesbit edilmiştir. Bu anormallikler; ortalama aksiyon potansiyellerinin süresinde kısalma ve polifazik potansiyel yüzdelerinin artmasıdır. Tirotoksik miyopatide sıklıkla geniş aksiyon potansiyelleri görülür. Buna rağmen histopatolojik değişiklik tesbit edilmemiştir (2).

Deney hayvanlarında iskelet adelesi üzerinde tiroidektomi veya T_4 uygulamasının etkileri araştırılmış, T_4 ' ün adele lifleri üzerinde direkt etkili olduğu, metabolizmayı etkileyerek katabolik süreci artırdığı gösterilmiştir (2).

Tirotoksikozlu sıçanların adalesi üzerinde invivo ve invitro yapılan çalışmalarda normal sıçanlara göre farklılıkların sebebinin ATP'nin veya aktin-miyozin filamanları arasındaki aktif köprülerin sayısında azalma olduğu vurgulanmıştır (19). Deney hayvanlarından izole edilmiş adalenin tirotoksik durumda daha fazla O_2 kullanmakta olduğu gösterilmiştir (2).

Bir çalışmada beta-adrenerjik blokajın tirotoksikozu düzeltmeden adale güçsüzlüğünü düzelttiği bildirilmiştir (72).

TİROİD HORMONLARI ve KARDİYOVASKÜLER SİSTEM

Kalp, tiroid hormon etkisi için en önemli hedef organdır (28,29). Gerek hipotiroidili, gerekse hipertiroidili hastalarda kardiyak fonksiyonlarda önemli değişiklikler ortaya çıkmaktadır (48,55,71,102). Tiroid hormonlarına bağlı kardiyovasküler değişiklikleri anlayabilmek için bunların hem periferik dolaşımdaki, hem de miyokarddaki etkilerini iyi tanımak gereklidir. Ancak, bu değişiklikleri yalnızca tiroid hormonlarının direkt etkisi ile açıklamak mümkün değildir. Başta katekolaminler olmak üzere diğer hormon sistemlerinin etkisi de önemli görünmektedir (56). Steroid hormonlar gibi, tiroid hormonları da intrasellüler olarak ve nükleus düzeyinde etki göstermektedir (47).

Anormal tiroid fonksiyonunun biyolojik göstergesi, bazal metabolizma hızındaki değişikliklerdir. Bazı karşı fikirlere rağmen, tiroid hormonlarının temel etki mekanizmasının hücresel oksijen ve substrat kullanımını artırmak olduğuna inanılmaktadır (74,105).

Tiroid hastalıklarında kardiyovasküler sistemde ortaya çıkan hemodinamik değişiklikler ileri derecede karmaşıktır. Bunları üç ana başlık altında değerlendirmek mümkündür (41,55).

1° Kalp kasında tiroid hormonlarının potansiyel direkt etkileri.

2° Kardiyak fonksiyonlarda tiroid hormonlarıyla adrenerjik sistemin karşılıklı etkileşimleri.

3° Periferik damar sisteminde, adrenerjik tonüs ve tiroid hormonlarının indirekt etkileri sonucu ortaya çıkan değişiklikler

Tirotoksik Kalp Hastalığı: Hipertiroidide pozitif kardiyak inotropizm söz konusudur (28,29,31,57,77). "Contraction velocity" si ve

sol ventrikül basınç artış hızı (LV dp/dt) gibi kontraktıl parametreler değışmez bir biçimde artmaktadır (48,64,67,71). Ancak, paradoks olarak tirotoksikozlu olgularda kalp yetmezliğine sıkça rastlanmaktadır. Bu hastaların % 57'sinde altta yatan başka bir kalp hastalığı varsa da, % 43'ünde primer kardiyak patoloji bulunamamaktadır (48).Tiroid hormonlarının pozitif inotrop etkisi ile paradoks görünen bu durumun en önemli nedenlerinden birisi, miyokardda açığa çıkan ATP enerjisinin büyük bir bölümünün ısı üretimi biçiminde harcanmasıdır (21). Ayrıca, periferik venöz dirençte azalma ve diyastolik disfonksiyon da (59,60,69,70), tirotoksik kalp hastalığının ortaya çıkmasında rol oynamaktadır.

Kardiyak Boyutlar: Sol ventrikül kas kitlesinde artış hipertiroidizmde sık görülür ve uygun tedavi sonrası normale döner. Hipertrofide en önemli faktörün artmış ventrikül işi olmasına karşın; tiroid hormonlarının, büyüme hormonunun ve katekolaminlerin direkt etkileride öne sürölmektedir (48,102).

TİROİD HASTALIKLARINDA SİSTOLİK ZAMAN ARALIKLARININ KULLANIMI

Tiroid hastalıklarında sistolik zaman aralıkları tayini uzun zamandan beri kullanılmaktadır. İlk çalışma, Amidi ve arkadaşları tarafından invaziv yöntemlerle gerçekleştirilmiştir (3). Bu çalışmada, tirotoksikozlu hastalarda artmış miyokard kontraktilitesinin sonucu olarak sol ventrikül ejeksiyon hızının (kardiyak output / SVEZ) yükseldiğı bildirilmiştir.

Hipertiroidili hastalarda yapılan çok sayıda çalışmada; bu

hastalarda sol ventrikül performansındaki artışın sonucu olarak PEP ve İKZ kısa, PEP/SVEZ oranı ise düşük bulunmuştur (7,10,43,60,63,65, 78,86). Uygun antitiroid tedavi sonucu tiroid hormon düzeylerinin normal sınırlara dönmesi ile SZA da düzelmiştir (7,43,63). Çalışmalarda PEP, İKZ ve PEP/SVEZ oranı konusunda uyumlu sonuçlar bildirilmişse de, SVEZ önemli farklılıklar göstermektedir. Otörlerin çoğu hipertiroidide SVEZ'nın değişmediğini söylerken (7,10,31,57,95,104); uzadığını (11,60) veya kısalıldığını (68) gösterenler de vardır.

Hipertiroidili hastalarda yapılan çalışmaların ilgi çekici bir sonucu da, beta adrenerjik blokör tedavisinin SZA üzerine etkisi olmadığının saptanmasıdır (37,57,66,68). Çeşitli beta blokörlerin kısa veya uzun süre kullanılmaları sonrasında SZA'nda değişiklik gözlenmemesi, hipertiroidide artmış miyokard kontraktilitesinin tiroid hormonlarının direkt etkisi ile ortaya çıktığı görüşünü desteklemektedir (21,54,56).

Sistolik zaman aralıklarını daha güvenli olarak ölçen ekokardiyografik yöntemle daha sonraları yapılan çalışmalar, tiroid hastalıklarında SZA'nın değerini göstermiştir (11,31).

SİSTOLİK ZAMAN ARALIKLARI

Sistolik zaman aralıkları (SZA), ventrikül performansının değerlendirilmesinde kullanılan ve invaziv olmayan yararlı bir yöntemdir, yapılan çalışmalar sonucunda ventrikül performansının belirlenmesinde ve izlenmesinde yaygın olarak kullanılır hale gelmiştir (27,34,58,100,101). Özellikle, Weissler ile Lewis ve arkadaşlarının

çalışmaları, SZA'nın klinikte kullanılabilirliğinde ve öneminin anlaşılmasında büyük katkı sağlamıştır (58,59).

Üç temel SZA; preejeksiyon periyodu (PEP), sol ventrikül ejeksiyon zamanı (SVEZ) ve total elektromekanik sistol süresi (QS2)'dir. Son zamanlarda ekokardiyografi sistolik zaman aralıklarının hesaplanmasında klinik uygulamaya girmiştir (11,40,57,95).

Elektromekanik Sistol Süresi-(QS2): EKG, fonokardiyogram ve karotidogramın kullanıldığı yöntemde, QRS kompleksinin başlangıcından ikinci kalp sesinin aortik komponentinin erken yüksek frekanslı titreşimlerine kadar geçen süredir.

Sol Ventrikül Ejeksiyon Zamanı-(SVEZ): Aort kapaklarının açılmasıyla kapanması arasındaki süredir. Aort kapak aralıklarının ekokardiyografik olarak gösterilmesiyle direkt olarak ölçülür.

Preejeksiyon Periyodu-(PEP): Sol ventrikülün elektriksel depolarizasyonunun başlamasıyla aort kapağının açılması arasında geçen elektriksel ve mekanik olayların süresini yansıtır. QS1 aralığıyla izovolümetrik kontraksiyon zamanının (İKZ) toplamıdır. İKZ ise, mitral kapağın kapanması ile sol ventrikül içi basıncın artarak aort kapaklarını açacak düzeye ulaştığı zaman dilimini yansıtır. QS1 aralığı, PEP'den İKZ çıkarılarak hesaplanır. Sol ventrikül iletim gecikmesi dışında hemen hemen sabit bir değerdir. Bu nedenle, PEP ve İKZ ölçümleri arasında yakın bir ilişki vardır.

Preejeksiyon periyodunu etkileyen faktörler sol ventrikül diyastol sonu basıncı, aort diyastolik basıncı ve sol ventrikül basınç

artışının ortalama hızıdır. Sol ventrikül ve aort basıncı normal olan hayvanlarda yapılan çalışmalar, PEP ve dolayısıyla İKZ'nin miyokard kontraksiyon yeteneğinin bir göstergesi olan sol ventrikül basınç artışı pik hızının ($LV dp/dt$), iyi bir yansıtıcısı olduğunu göstermiştir (68). Böylece, kısa İKZ ve PEP süreleri, yüksek $LV dp/dt$ ve artmış miyokard kontraktilitesinin bir bulgusu olarak değerlendirilir.

PEP/SVEZ Oranı : Miyokard fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla, yukarıda tanımlanan çeşitli SZA'nın yanısıra PEP/SVEZ oranı da çok daha değerli bir parametre olarak kullanılmaktadır (14,34,60,99,101).

Sistolik Zaman Aralıklarının Klinik Uygulamaları

Koroner arter hastalığı, hipertansif kalp hastalığı, kardiyomiyopati ve miyokardit gibi sol ventrikülü tutan değişik kalp hastalıklarında, sol ventrikül performansındaki bozulma artmış PEP/SVEZ oranı ile gösterilebilir. Hatta, PEP/SVEZ oranı ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu arasında yakın korelasyon bulunduğu bildirilmiştir (34,101). Kalp yetmezliği bulgularının diüretik tedavi ile düzeltilmesinden sonra saptanan anormal PEP/SVEZ oranı, ciddi sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun sürdüğünü gösterir. Diğer yandan, miyokardit ve kardiyomiyopatili hastalarda PEP/SVEZ oranı hastanın periyodik izlenmesinde yarar sağlar (17). Yine, SZA iyileşmiş miyokard infarktüsli hastaların izlenmesinde kullanılmış ve bu çalışmalarda, bozulan oranın beş yıllık yaşam süresini anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir (82,101).

Bazı ilaçlar ve hormonlar SZA'nı önemli derecede etkiler. Amil nitrit inhalasyonu ile SZA'da ortaya çıkan değişiklikler koroner arter hastalığının tanısında değer taşır. Digitalis normal kalpte hem PEP, hem de SVEZ'nı kısaltır. Yetmezlikli kalpte ise PEP kısalır, SVEZ'da belirgin değişiklikler gözlenmez. Kalp yetmezliğinde konverting enzim inhibitörleriyle yapılan çalışmalarda, SZA'da anlamlı iyileşmeler tespit edilmiştir (27). Tedavi ile SVEZ ve PEP/SVEZ oranı önemli derecede yükselmiştir.

Propranololün normal kalpte SZA'na etkilerini araştırmak amacıyla yapılan çalışmalarda, preejeksiyon periyodunu hafifçe uzattığı gösterilmiştir. Ancak, daha önce katekolamin uyarısı ile kısalmış olan preejeksiyon periyodundaki uzama daha belirgindir (14). Anginalı hastalarda propranolol ile yapılan araştırmalar çelişkili sonuçlar vermiştir (30).

MATERYAL ve METOD

Çalışma, Kasım 1992 - Mayıs 1993 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalında izlenen 20 hasta ve 10 sağlıklı bireyde (kontrol grubu) yapıldı. Hastalar klinik ve laboratuvar olarak tirotoksik idiler. Bu hastalar iki alt gruba ayrıldı. Bir grubuna antitiroid, diğer grubuna adrenerjik antagonist verildi. Temel klinik değerlendirme ve EKG ile herhangi bir kalp hastalığı tespit edilenler, ya da sistolik zaman aralıklarını etkilediği bilinen ilaç kullananlar ve de ağırlı miyopatisi bulunan hastalar çalışma grubuna alınmadı. Kontrol ve hasta gruplarında laboratuvar, ekokardiyografik ve elektronöromiyografik incelemeler yapıldı.

Çalışma Grupları

Çalışma gruplarının demografik özellikleri Tablo IV'de görülmektedir.

Grup 1 - Aşikar tirotoksik olan hastalardan PTU ile ötiroid hale getirilenler: Klinik olarak semptomatik, serum sT3 ve sT4 değerleri yüksek, TSH değerleri baskılanmış 10 hasta ekokardiyografik, elektronöromiyografik ve laboratuvar değerleri alındıktan sonra 400 mg/gün propiltiourasil verilerek ötiroid hale getirildi. Aynı parametreler ötiroid durumda tekrarlandı.

Grup 2 - Aşıkâr tirotoksik olan hastalardan Labetolol verilen grup: Klinik olarak semptomatik, serum sT3 ve sT4 değêrleri yüksek, TSH değêrleri baskılanmış 10 hasta ekokardiyografik, elektronöromiyografik ve laboratuvar değêrleri alındıktan sonra 400 mg/gün labetalol verilerek terleme, titreme ve çarpıntı şikayetleri kaybolup nabız sayısı dakikada 90'ın altına inince tirotoksik durumda iken aynı parametreler tekrarlandı.

Grup 3 - Kontrol Grubu : Klinik ve biyokimyasal olarak ötiroid 10 sağlıklı kişi.

TABLO IV: Çalışma gruplarının demografik özellikleri.

<u>ÇALIŞMA GRUPLARI</u>	<u>SAYI</u>	<u>CİNS (K/E)</u>	<u>YAŞ (yıl)</u>
PTU GRUBU	10	10 / 0	41.50 ± 14.73
LABETALOL GRUBU	10	9 / 1	41.80 ± 11.13
KONTROL GRUBU	10	9 / 1	30.90 ± 4.53

Laboratuvar Testleri

Serum serbest triiyodotironin (sT3), serbest tiroksin (sT4) ve tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyleri, serum serbest yağ asidi (sSYA), serum kreatin kinaz (sCK), serum glukozu (sG), serum insülini (sİ), serum C-peptit (sC-Peptit) düzeyleri ekokardiyografik çalışmanın yapıldığı gün ölçüldü. sT3, sT4, TSH, sSYA, sG, sİ, sC-Peptit radyoimmünassay (RIA), ya da immünoradyometrik (IRMA) metodla

aşağıdaki kitler kullanılarak Endokrinoloji Laboratuvarında tayin edildi. Serum CK merkez laboratuvarında tayin edildi.

sT3 : Amerlex-M Free T3 RIA kit

sT4 : GammaCoat Free T4 (two step) RIA kit

TSH : IDS (gamma-BCT TSH) (IRMA)

Serum serbest yağ asitleri: BioMerieux NEFA PAP enzimatik metot

Serum kreatin kinaz: NAC-activated optimize UV metod

Serum glukozu: Glucose liquicolor enzimatik kolorimetrik test

Serum insülini: Coat-A-Count INSULIN RIA kit

Serum C-Peptit: DSL C-Peptide RIA kit

Elektronöromiyografik çalışma

Kas aksiyon potansiyelleri hasta sırt üstü yatar pozisyonda iken konsantrik iğne elektrodu ile Biceps Brachii kasının submaksimal kasılması ile elde edildi. Her hasta için 4 ayrı noktadan 20 örnek alındı. Kayıtlar sırasında cilt ısısının 34 °C'nin üstünde olmasına dikkat edildi. 10 Hz - 10 KHz, 200 μ V/bölüm parametreleri kullanıldı. "Rise Time" 500 μ s veya daha kısa süreli olan potansiyeller değerlendirmeye alındı. Kas aksiyon potansiyellerinin süresi değerlendirildi.

Ekokardiyografik Çalışma

Hastalar, en az üç saatlik açlığı takiben ekokardiyografi laboratuvarında Hewlett-Packard model 77020A Ultrasound Imaging System ile 2.5 MHz'lik transducer kullanılarak incelendi. Hasta 45° sırtüstü ve hafif sola yönelik yatarken parasternal uzun eksen kesitte M-mode görüntüler elde edildi. Bu ekokardiyografi kayıtlarının

değerlendirilmesinde görüntüleri iyi olan hastalar dikkate alındı. Bütün sistolik zaman aralıkları, üç ya da daha fazla kalp siklusundan ortalama değerler hesaplanarak saptandı

Preejeksiyon periyodu (PEP): Eşzamanlı EKG'de Q dalgasının başlangıcından aort kapağının açılması arasında geçen süre.

İzovolümetrik kontraksiyon zamanı (İKZ) : Mitral kapağın kapanmasından aort kapağının açılmasına kadar geçen süre.

Sol ventrikül ejeksiyon zamanı (SVEZ) : Aort kapağının açılması ile kapanması arasında geçen süre.

Sol ventrikül ejeksiyon zamanı, Weissler denklemi (58) kullanılarak kalp hızına göre düzeltildi (SVEZ). SVEZ, Weissler tarafından önerilen indeks değer ile ölçülen değer arasındaki fark olarak hesaplandı.

Fraksiyonel kısalma (FS) yüzdesi, parasternal uzun eksenle mitral kapak ekosunun korda tendinea'lar seviyesinde hemen kaybolduğu noktada, M-mode ile sol ventrikül çaplarının ölçülmesi ile,

$$\frac{\text{diyastolik çap} - \text{sistolik çap}}{\text{diyastolik çap}} \times 100$$

formülü kullanılarak bulundu ve normal değeri % 30-40 olarak kabul edildi.

Sonuçlar, ortalama $\pm$ standart sapma olarak bildirilmiş olup, istatistiksel analizler ortalamalar arası fark için student t testi (eşleştirmeli ve bağımsız) analizi kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Çalışma gruplarında ölçülen serum serbest yağ asiti, serum kreatin kinaz değerleri ortalamaları Tablo V'de verilmiştir.

TABLO V: Çalışma gruplarının laboratuvar özellikleri.

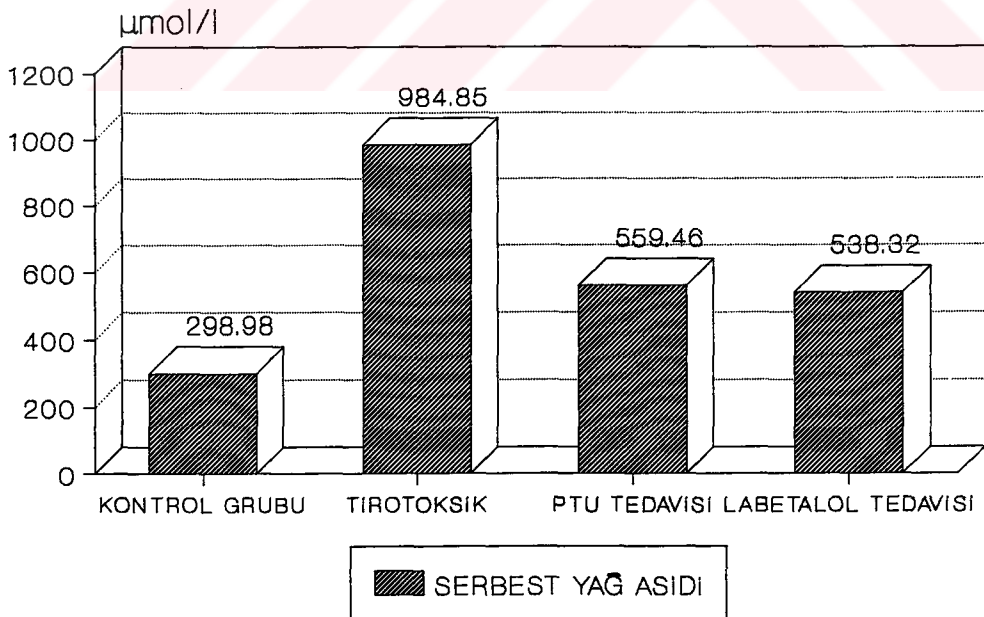
ÇALIŞMA GRUPLARI	SERBEST YAĞ ASİTİ ($\mu\text{mol/l}$)	KREATİN KİNAZ (U/l)
TEDAVİSİZ TİROTOKSİK	984.85 $\pm$ 406.96 ^{abc}	70.70 $\pm$ 22.94 ^{ghi}
PTU TEDAVİ SONRASI	559.46 $\pm$ 255.49 ^{de}	99.40 $\pm$ 41.85 ^{jk}
LABETALOL TEDAVİ SONRASI	538.32 $\pm$ 376.47 ^f	96.71 $\pm$ 33.04 ^l
KONTROL	298.98 $\pm$ 102.57	111.30 $\pm$ 35.69
a: Tirotoksik durumda kontrollere karşı p<0.001 b: PTU tedavisi sonrası tirotoksik duruma karşı p<0.001 c: Labetalol tedavisi sonrası tirotoksik duruma karşı p<0.05 d: PTU tedavisi-labetalol tedavi sonrası <u>ANLAMSIZ</u> e: PTU tedavisi sonrası kontrollere karşı p<0.05 f: Labetalol tedavisi sonrası kontrollere karşı p<0.05		
g: Tirotoksik durumda kontrollere karşı p<0.05 h: PTU tedavisi sonrası tirotoksik duruma karşı p<0.05 i: Labetalol tedavisi sonrası tirotoksik duruma karşı p<0.05 j: PTU tedavisi-labetalol tedavi sonrası <u>ANLAMSIZ</u> k: PTU tedavisi sonrası kontrollere karşı <u>ANLAMSIZ</u> l: Labetalol tedavisi sonrası kontrollere karşı <u>ANLAMSIZ</u>		

Tablo V'de görüldüğü gibi, serum serbest yağ asiti ortalama değerleri tirotoksik durumda kontrole karşı anlamlı olarak yüksek (p<0.001), PTU tedavisi sonrası tirotoksik duruma karşı anlamlı olarak düşük (p<0.001), Labetalol tedavisi sonrası tirotoksik duruma karşı anlamlı olarak düşük (p<0.05), PTU tedavisi sonrası kontrollere karşı

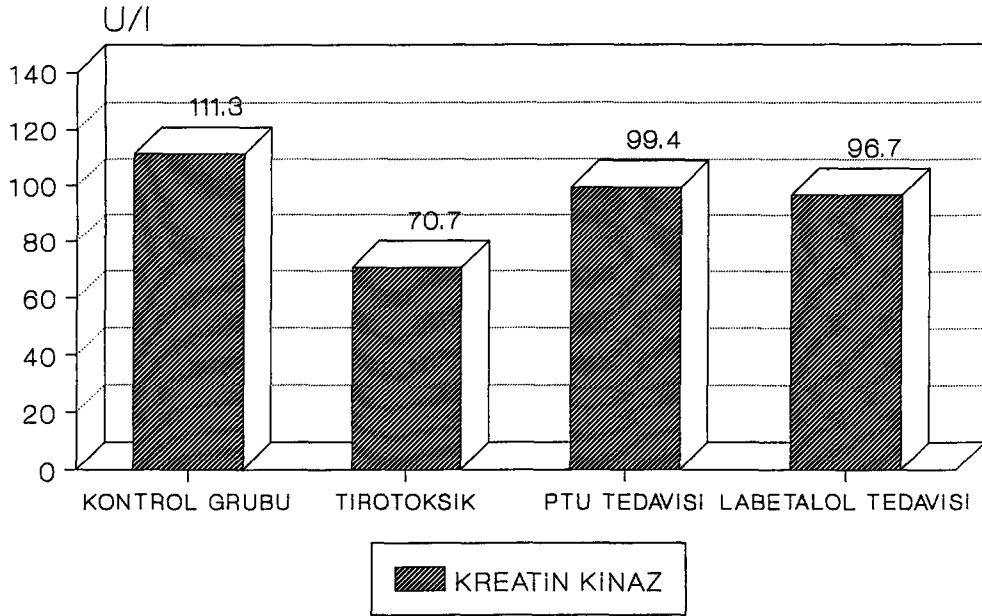
anlamlı olarak yüksek ($p<0.05$), Labetalol tedavisi sonrası kontrollere karşı anlamlı olarak yüksek ($p<0.05$) bulunmuştur. PTU tedavisi-labetalol tedavi sonrası serum serbest yağ asiti ortalamaları arası fark istatistiki olarak ANLAMSIZ bulunmuştur.

Tablo V'de görüldüğü gibi, serum kreatin kinaz ortalama değerleri tirotoksik durumda kontrollere karşı anlamlı olarak düşük ($p<0.05$), PTU tedavisi sonrası tirotoksik duruma karşı anlamlı olarak yüksek ($p<0.05$), Labetalol tedavisi sonrası tirotoksik duruma karşı anlamlı olarak yüksek ($p<0.05$) bulunmuştur. Serum kreatin kinaz ortalamaları arası fark PTU tedavisi-labetalol tedavi sonrası ANLAMSIZ, PTU tedavisi sonrası kontrollere karşı ANLAMSIZ, Labetalol tedavisi sonrası kontrollere karşı ANLAMSIZ bulunmuştur.

Şekil I' de çalışma gruplarının ortalama serum serbest yağ asiti ve Şekil II'de ortalama serum kreatin kinaz değerleri gösterilmiştir.



ŞEKİL I: ÇALIŞMA GRUPLARININ
SERBEST YAĞ ASIDI ORTALAMA DEĞERLERİ



SEKİL II: ÇALIŞMA GRUPLARININ
KREATİN KINAZ ORTALAMA DEĞERLERİ

Çalışma gruplarında ölçülen serum glukoz, serum insülin, serum C-peptid değerleri ortalamaları Tablo VI'da verilmiştir.

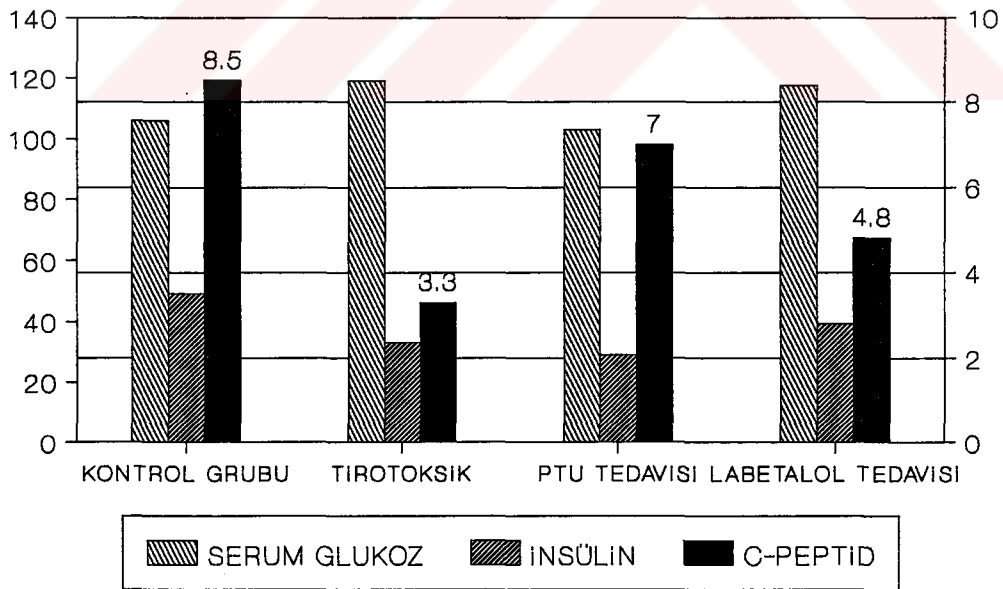
TABLO VI: Çalışma gruplarının laboratuvar özellikleri.

ÇALIŞMA GRUPLARI	SERUM GLUKOZ (mg/dl)	İNSÜLİN (μ IU/mL)	C-PEPTİT (ng/mL)
TEDAVİSİZ TIROTOKSİK	118.9 $\pm$ 42.4	33.2 $\pm$ 32.2	3.3 $\pm$ 3.8 ^a
PTU TEDAVİ SONRASI	102.8 $\pm$ 32.8	29.1 $\pm$ 29.9 ^b	7.0 $\pm$ 6.2 ^c
LABETALOL TEDAVİ SONRASI	117.3 $\pm$ 40.8	39.3 $\pm$ 37.4	4.8 $\pm$ 4.4 ^d
KONTROL	105.8 $\pm$ 32.6	49.1 $\pm$ 43.5	8.5 $\pm$ 5.6

a: Tirotoksik durumda kontrollere karşı $p < 0.0005$
b: PTU tedavisi sonrası kontrollere karşı $p < 0.05$
c: PTU tedavisi sonrası tirotoksik duruma karşı $p < 0.005$
d: Labetalol tedavisi sonrası kontrollere karşı $p < 0.005$

Tablo VI'da görüldüğü gibi, tirotoksik durumda kontrole karşı C-peptid ortalama değerleri kontrol ortalama değerine karşı anlamlı olarak düşüktür ($p<0.005$). PTU tedavisi sonrası serum insülin ve serum C-peptid düzeyleri kontrollere karşı anlamlı olarak düşüktür ($p<0.05$, $p<0.005$). Labetalol tedavisini takiben ölçülen C-peptid ortalama değerleri kontrol ortalama değerlerine karşı anlamlı olarak düşüktür ($p<0.005$).

Şekil III'de çalışma gruplarının serum glukoz, serum insülin, serum C-peptid değerleri ortalamaları gösterilmiştir.



ŞEKİL III: ÇALIŞMA GRUPLARININ
SERUM GLUKOZ, INSÜLIN, C-PEPTİD
ORTALAMA DEĞERLERİ

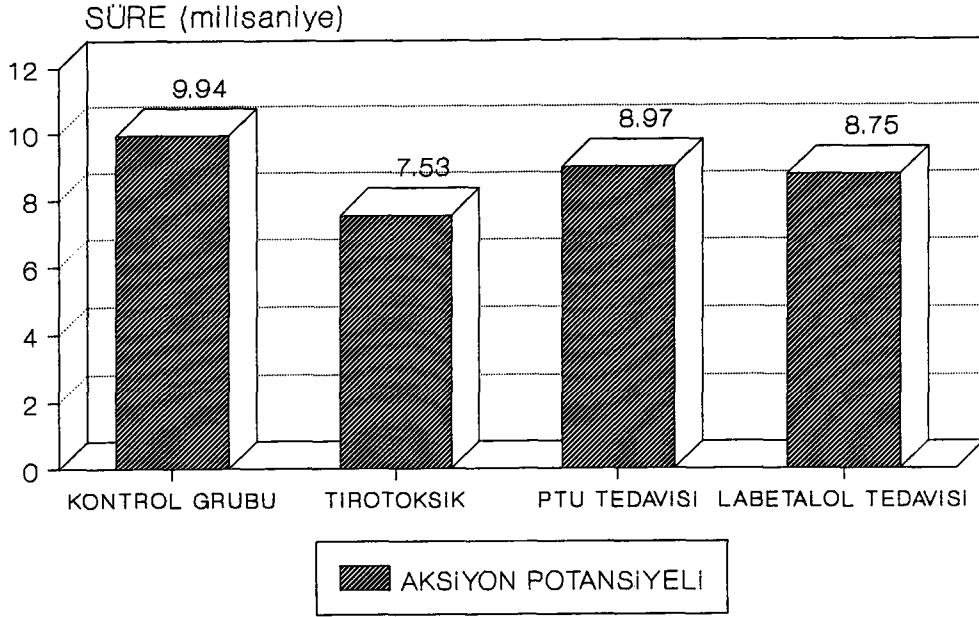
Çalışma gruplarında ölçülen biceps brachii kası aksiyon potansiyel süreleri ortalama değerleri Tablo VII'de verilmiştir.

Tablo VII'de görüldüğü gibi tirotoksik durumda kontrollere karşı anlamlı olarak düşük ($p<0.0001$), PTU tedavisi sonrası tirotoksik duruma karşı anlamlı olarak yüksek ($p<0.05$), Labetalol tedavisi sonrası tirotoksik duruma karşı anlamlı olarak yüksek ($p<0.05$), PTU tedavisi sonrası kontrollere karşı anlamlı olarak düşük ($p<0.05$), Labetalol tedavisi sonrası kontrollere karşı anlamlı olarak düşük ($p<0.01$) bulunmuştur. PTU tedavisi ile labetalol tedavisi sonrası ortalama değerler arası fark ANLAMSIZ bulunmuştur.

TABLO VII: Çalışma gruplarının elektronöromiyografik ölçümleri

<u>ÇALIŞMA GRUPLARI</u>	<u>BİCEPS KAS AKSİYON POTANSİYELİ SÜRESİ</u>
TEDAVİSİZ TİROTOKSİK	7.53 ± 1.63 ^{abc} milisn.
PTU TEDAVİ SONRASI	8.97 ± 1.12 ^{de} milisn.
LABETALOL TEDAVİ SONRASI	8.75 ± 1.06 ^f milisn.
KONTROL	9.94 ± 1.23 milisn.
a: Tirotoksik durumda kontrollere karşı $p<0.0001$ b: PTU tedavisi sonrası tirotoksik duruma karşı $p<0.05$ c: Labetalol tedavisi sonrası tirotoksik duruma karşı $p<0.05$ d: PTU tedavisi-labetalol tedavi sonrası <u>ANLAMSIZ</u> e: PTU tedavisi sonrası kontrollere karşı $p<0.05$ f: Labetalol tedavisi sonrası kontrollere karşı $p<0.01$	

Şekil IV'de biceps brachii kası aksiyon potansiyel süreleri ortalama değerleri ve çalışma gruplarına göre değişimi gösterilmiştir.



ŞEKİL IV; ÇALIŞMA GRUPLARININ
KAS AKSIYON POTANSİYEL SÜRE ORTALAMALARI

Çalışma gruplarında ölçülen ejeksiyon fraksiyonu ve yüzde küçülme değerleri Tablo VIII'de verilmiştir.

Tablo VIII'de görüldüğü gibi, tirotoksik durumda kontrole karşı ortalama ejeksiyon fraksiyonu ve ortalama yüzde küçülme değerleri anlamlı olarak yüksektir. PTU ve labetalol tedavisini takiben ekokardiyografi ile ölçülen ejeksiyon fraksiyonu ve yüzde küçülme değerleri tirotoksik duruma göre anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0.05$).

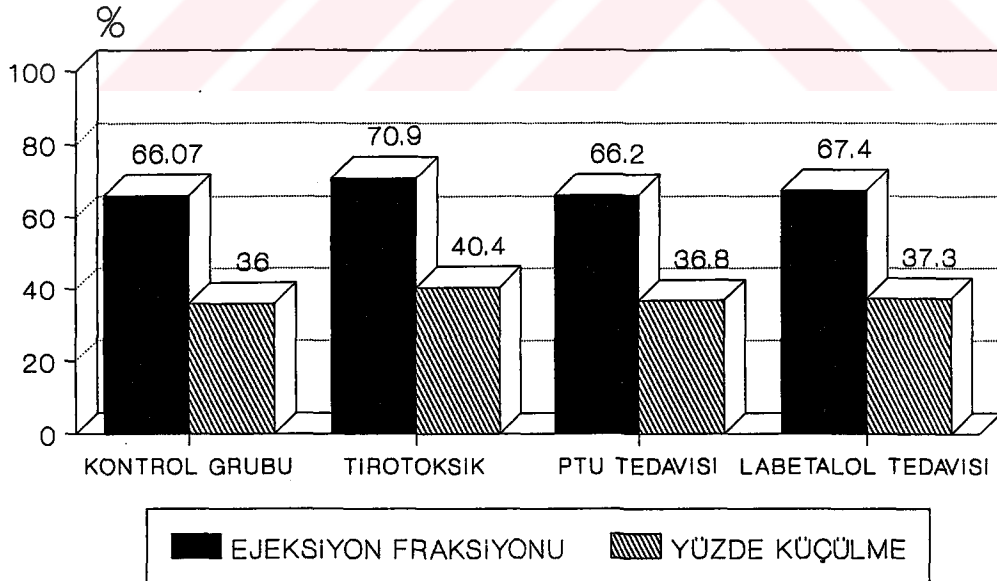
Şekil V'de ekokardiyografik olarak ölçülen ejeksiyon fraksiyonu ve yüzde küçülme değerleri ortalamaları gösterilmiştir.

TABLO VIII : Çalışma gruplarındaki ortalama ejeksiyon fraksiyonu ve yüzde küçülme değerleri.

ÇALIŞMA GRUPLARI	Ejeksiyon Fraksiyonu (%)	Yüzde Küçülme (FS)
TEDAVİSİZ TİROTOKSİK	70.90 ± 3.69 ^{abc}	40.40 ± 3.16 ^{ghi}
PTU TEDAVİ SONRASI	66.20 ± 4.70 ^{de}	36.80 ± 3.74 ^{jk}
LABETALOL TEDAVİ SONRASI	67.40 ± 4.90 ^f	37.30 ± 3.68 ^l
KONTROL	66.07 ± 3.75	36.00 ± 2.27

a: Tirotoksik durumda kontrollere karşı p<0.01
b: PTU tedavisi sonrası tirotoksik duruma karşı p<0.05
c: Labetalol tedavisi sonrası tirotoksik duruma karşı p<0.05
d: PTU tedavisi-labetalol tedavi sonrası ANLAMSIZ
e: PTU tedavisi sonrası kontrollere karşı ANLAMSIZ
f: Labetalol tedavisi sonrası kontrollere karşı ANLAMSIZ

g: Tirotoksik durumda kontrollere karşı p<0.005
h: PTU tedavisi sonrası tirotoksik duruma karşı p<0.05
i: Labetalol tedavisi sonrası tirotoksik duruma karşı p<0.05
j: PTU tedavisi-labetalol tedavi sonrası ANLAMSIZ
k: PTU tedavisi sonrası kontrollere karşı ANLAMSIZ
l: Labetalol tedavisi sonrası kontrollere karşı ANLAMSIZ



ŞEKİL V: Çalışma gruplarındaki ejeksiyon fraksiyonu ve yüzde küçülme ortalama değerleri

Çalışma gruplarında ekokardiyografik olarak ölçülen ve hesaplanan sistolik zaman aralıkları ortalama değerleri Tablo IX'da verilmiştir.

TABLO IX: Çalışma gruplarındaki ortalama SZA değerleri.

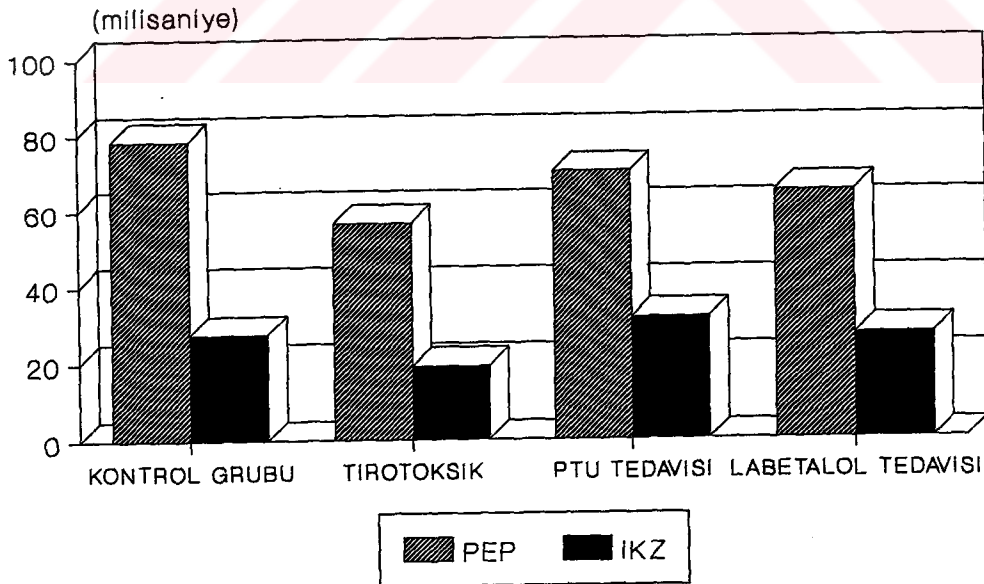
ÇALIŞMA GRUPLARI	PEP (msn)	PEP/SVEZ	İKZ (msn)
TEDAVİSİZ TİROTOKSİK	56.50± 7.09 ^a	0.220±0.03 ^f	19.00±6.14 ^j
PTU TEDAVİSİ SONRASI	70.00±10.83 ^{bc}	0.234±0.04 ^{gh}	31.50±10.0 ^k
LABETALOL TEDAVİSİ SONRASI	64.50±11.40 ^{de}	0.228±0.03 ⁱ	27.00±6.30 ^m
KONTROL	78.36±12.03	0.276±0.42	27.36±7.90
a: Tirotoksik durumda kontrollere karşı p<0.001 b: PTU tedavisi sonrası kontrollere karşı p<0.05 c: PTU tedavisi sonrası tirotoksik duruma karşı p<0.0001 d: Labetalol tedavi sonrası tirotoksik duruma karşı p<0.05 e: Labetalol tedavisi sonrası kontrollere karşı p<0.01			
f: Tirotoksik durumda kontrollere karşı p<0.001 g: PTU tedavisi sonrası kontrollere karşı p<0.05 h: PTU tedavisi sonrası tirotoksik duruma karşı p<0.05 i: Labetalol tedavisi sonrası kontrollere karşı p<0.001			
j: Tirotoksik durumda kontrollere karşı p<0.001 k: PTU tedavisi sonrası tirotoksik duruma karşı p<0.05 m: Labetalol tedavi sonrası tirotoksik duruma karşı p<0.05			

Tablo IX'da görüldüğü gibi, ortalama PEP değerleri tirotoksik durumda kontrollere karşı anlamlı olarak düşük (p<0.001), PTU tedavisi

sonrası kontrollere karşı anlamlı olarak düşük ($p<0.05$), PTU tedavisi sonrası tirotoksik duruma karşı anlamlı olarak yüksek ($p<0.0001$), Labetalol tedavi sonrası tirotoksik duruma karşı anlamlı olarak yüksek ($p<0.05$), Labetalol tedavisi sonrası kontrollere karşı anlamlı olarak düşük ($p<0.01$) bulunmuştur.

Tablo IX'da görüldüğü gibi, IKZ ortalama değerleri tirotoksik durumda kontrollere karşı anlamlı olarak düşük ($p<0.001$), PTU tedavisi sonrası tirotoksik duruma karşı anlamlı olarak yüksek ($p<0.05$), Labetalol tedavi sonrası tirotoksik duruma karşı anlamlı olarak yüksek ($p<0.05$) bulunmuştur.

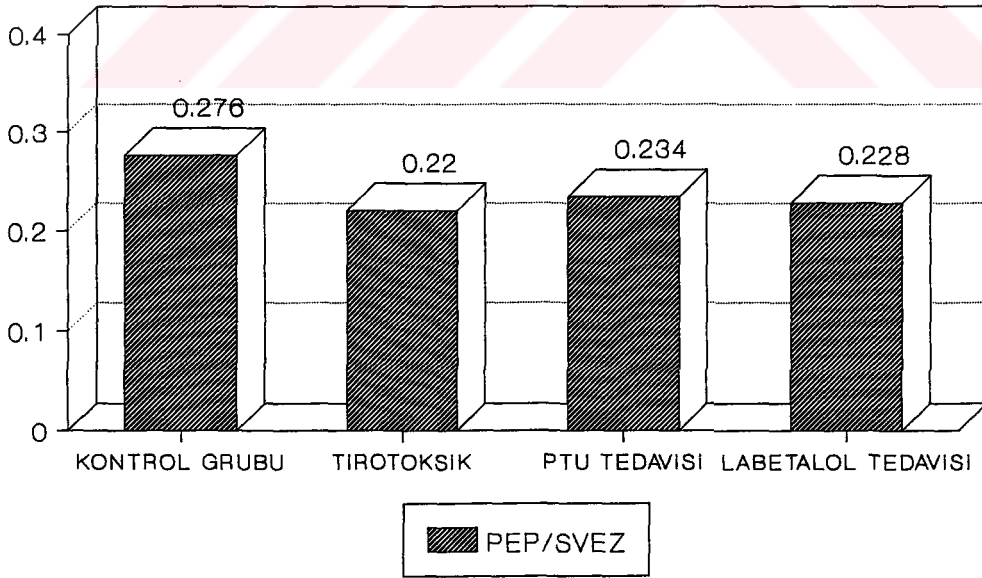
Şekil VI'da ekokardiyografik olarak ölçülen ve hesaplanan PEP ve IKZ ortalama değerleri ve çalışma gruplarına göre değişimi gösterilmiştir.



ŞEKİL VI: ÇALIŞMA GRUPLARINDA
SİSTOLİK ZAMAN ARALIKLARI
ORTALAMA DEĞERLERİ

Tablo IX'da görüldüğü gibi, PEP/SVEZ oranı ortalama değerleri tirotoksik durumda kontrollere karşı anlamlı olarak düşük ($p<0.001$), PTU tedavisi sonrası kontrollere karşı anlamlı olarak düşük ($p<0.05$), PTU tedavisi sonrası tirotoksik duruma karşı anlamlı olarak düşük ($p<0.05$), Labetalol tedavisi sonrası kontrollere karşı anlamlı olarak düşük ($p<0.001$) bulunmuştur.

Şekil VII'de ekokardiyografik olarak ölçülen ve hesaplanan PEP/SVEZ ortalama değerleri ve çalışma gruplarına göre değişimi gösterilmiştir.



ŞEKİL VII: ÇALIŞMA GRUPLARINDA
ORTALAMA PEP/SVEZ DEĞERLERİ

TARTIŞMA

Tirotoksikozun pek çok belirtileri ile sempatik sinir sistemi aktivasyonu arasındaki benzerlikler uzun zamandan beri bilinmekte ve üzerinde çalışılmaktadır (42,52). Hala tiroid hormonları ve sempatik sinir sistemi hormonları arasındaki bu benzerliğin temelindeki mekanizmanın ne olduğu tam olarak anlaşılamamıştır (15,16,33). Sempatik sinir sistemi aktivitesinin bir delili olarak plazma epinefrin ve norepinefrin konsantrasyonları ve metabolitlerinin tirotoksikozlu hayvanlarda ve insanlarda artmadığı tesbit edilmiştir (15,16,33,56). Diğer bir ihtimal ise tiroid hormonlarının katekolaminlerden ayrı fakat benzer ilave etkilerinin olduğudur (42,52). Tiroid hormonlarının artışı ve katekolaminler arasındaki ilişkileri anlamak üzere dikkatli çalışmalar bu alandaki çabaları boşa çıkarmıştır. Tirotoksikozun klinik bulgularından biri olan kalp hızındaki artışın B blokür verilen hastalarda azalması, tirotoksikozda sempatik tonusta artma veya sempatik sinir sistemine karşı kardiyak duyarlılıkta artma olduğunu akla getirmektedir (10,11,17,18,24,35,37). Dikkatli çalışmalar kalp için bu konunun açık olmadığını göstermektedir. Uygun dozda β -adrenerjik blokaj kardiyak outputun bazal düzeyini değiştirirken tirotoksikozdaki epinefrine doz cevap eğrisini değiştirmemiştir (42,52).

Diğer dokularda ve türlerde durum daha kompleks olmaktadır. Sıçanlarda tiroid statusu adipozitlerdeki β -adrenerjik reseptör sayısını etkilemez (6,52). Hipotiroid sıçanlarda ise; β -adrenerjik stimulusa cevaben beyaz yağ hücrelerinde adenilat siklaz aktivitesi azalmış ve siklik-AMP birikimi hem beyaz hem de kahverengi yağ hücrelerinde bozulmuştur (6,52). β -agonistlere lipolitik cevabın duyarlılığında azalma olmasına rağmen maksimal cevabın büyüklüğü değişmez (6,52). Tirotoksik sıçanlarda beyaz yağ hücrelerinde normal sayıda β -adrenoreseptör bulunur, fakat β -agonistlere siklik-AMP cevabında ve duyarlılığında artış mevcuttur. Bu değişiklikler reseptör-agonist etkileşiminin daha distal basamağında olmalıdır (6,52).

Bir çalışmada tirotoksikozlu hastalara α_2 -agonisti ve nonselektif β -adrenerjik reseptör antagonisti verilmiş, her iki ajanla da tedaviden sonra, tedavi öncesi düzeylere göre plazma serbest yağ asitlerinde düşme olduğu tesbit edilmiştir (39).

Tirotoksik sıçanlarda yapılan başka bir çalışmada, yağ asidi sentezinin yarısının karaciğerde olduğu, kahverengi yağ dokusundaki lipojenezin tiroid statusu ile ilgili olduğu, beyin, akciğer, deri, kemik ve adale yağ dokusundaki yağ asidi sentezinin ise tiroid statusundan etkilenmediği bildirilmiştir (6).

Buna karşın diğer bir çalışmada tirotoksik hastalardan izole edilmiş subkütan adipozitlerdeki β -adrenerjik reseptör sayısında orta derecede artma olduğu fakat α_2 -adrenerjik reseptör anomalisi göstermediği, katekolaminlere lipolitik cevabın normal bireylere göre 5 misli arttığı bildirilmiştir (97).

Bizim çalışmamızda tirotoksikoz grubunda yüksek bulunan serbest yağ asidi PTU ile ötiroidizm sağlandıktan sonra anlamlı olarak ($p<0.001$) düştü, fakat halen kontrol grubuna nazaran yüksek bulundu. Labetalol tedavisi ile benzer şekilde serbest yağ asidi anlamlı olarak düştü, fakat kontrol grubuna nazaran yüksek kaldı. PTU verilerek ötiroidizm sağlanan grupla labetalol verilen tirotoksik olan grup arasında anlamlı fark yoktu. Bu da tiroid hormonlarının lipolizis üzerindeki etkilerinin bizzat adreno-reseptörler üzerinden olduğunun göstergesi olarak düşünülebilir. Labetalolün β -adreno-reseptör blokaj etkisi, α -adreno-reseptör etkisinden doza bağlı olarak 7,6-12,5 etkisinden daha fazladır (93). Bu da tirotoksik bireylerin izole subkütan adipozitlerindeki orta derecede β adreno-reseptör artışını ve en önemlisi katekolaminlere 5 misli artan lipolitik aktiviteyi düşündürmektedir (97). Buradaki esas mekanizma adreno-reseptör ($\alpha_1 - \beta_1 - \beta_2$) bloke edici ilaçlar verildiğinde tirotoksikoza rağmen endojen katekolaminlerin adreno-reseptör ilişkili etkilerini antagonize etmektedir. Beta blokerler tirotoksikozun hipermetabolik semptomlarının bir kısmının tedavisinde etkili olmaktadır (18,56).

Literatür verileri ile uyumlu olarak tirotoksik hastalarımızda serum kreatin kinaz düzeylerini kontrol grubuna nazaran düşük bulduk ($p<0.05$)(2,42,52). PTU tedavisi ile ötiroidizm sağladığımız grupta anlamlı olarak yükseldi ($p<0.05$). İlginç olarak benzer sonuçları labetalol tedavi grubumuzda elde ettik. Bu grupla PTU grubu arasında fark olmayışı tiroid hormonlarının serum kreatin kinaz üzerindeki

etkilerini adrenerjik sistem üzerinden yaptıklarını düşündürmektedir. Labetalol grubumuzdaki hastalarda tirotoksikoz devam etmesine rağmen serum kreatin kinaz değerleri anlamlı olarak yükselmiştir. Uygun adrenerjik blokaj tiroid hormonlarının serum kreatin kinaz aktivitesi üzerine olan etkilerini antagone etmiş olmalıdır.

Tiroid hormonları epinefrinin glukojenolitik ve hiperglisemik etkilerini regüle eder (42,52,53). Bu etkileşim muhtemelen insülinin adenilat-siklaz, C-AMP sistemleri ile glukojen sentezi ve glukoz kullanımı üzerindeki etkilerini kuvvetlendirerek olmaktadır (42,52,53).

Örneğin sıçanlarda doza bağlı bifazik etkileri gösterilmiştir; küçük dozları insülinin varlığında glukojen sentezini artırırken, büyük dozları hepatik glukojenolizi artırır (42,52).

Bir grup çalışmacı tirotoksikozda α_2 -agonist ve β -adrenoreseptör antagonistlerinin etkilerini incelemişler ve kan glukoz düzeyleri üzerine bir değişiklik saptamamışlardır (39).

Çizgili adaledeki (soleus kası) glukoz ve glukojen metabolizması üzerine yapılan bir çalışmada tirotoksikozda β -adrenoreseptör sayısı veya affinitesinde değişiklik olmadığı gösterilmiştir (23).

Bir grup araştırmacı tirotoksik hastalarda karbonhidrat metabolizmasını incelemişler glukoz tolerans eğrisi bozuk olan grupta tiroid hormonları, kortizol ve insülinin daha yüksek olduğunu, glukoz yüklemenin 120.dakikasında C-peptid/insülin oranının glukoz yüklemesi normal olan gruba göre anlamlı olarak düşük olduğunu göstermişlerdir(50).

Bir diğerk çalışmada; tirotoksik hastalarda bazal glukoz, C-peptid, glukagon kontrolden farklı bulunmamış, intravenöz glukoz tolerans testi ile insülinin fraksiyonel klirensinin değişmediği, artmış insülin sekresyonuna rağmen insülin duyarlılığının azaldığı ifade edilmiştir (79).

Bizim çalışmamızda gruplar arasında glukoz için anlamlı fark yoktu. İnsülin değerlerini ise PTU grubunda kontrol grubuna nazaran anlamlı düşük bulduk ($p<0.05$). Bunu insülinin parçalanmasındaki artışla açıklayabiliriz. PTU ve labetalol grubu arasında fark olmayışı ile tiroid hormonlarının epinefrin üzerinden karbonhidrat metabolizması üzerine etki ettiğinin göstergesi olabilir. Aynı nedenle labetalol verilen hastalarla ötiroidizm sağlanan hastalar arasında insülin düzeyleri açısından fark yoktur. Labetalol verilerek β adacık hücrelerinde sağlanan α ve β_2 blokajı ile insülin sekresyonu etkilenmiş ve bu grubun kontrole göre farkı olmamıştır.

C-peptid düzeyleri, tirotoksik grupta kontrol grubuna göre düşük bulduk ($p<0.0005$). Bu insülin değerimiz ile uyumlu idi. Labetalol grubunda da kontrol grubuna göre anlamlı düşük düzeyde elde ettik. Bu sonuç adrenerjik blokaj ile (α_1 , β_2) mümkün olmaktadır. Yine uyumlu olarak PTU ile ötiroidizm sağladığımız grupta C-peptid değeri tirotoksikozdan anlamlı yüksek bulundu ($p<0.005$). Tiroid hormonlarının karbonhidrat metabolizması üzerindeki etkilerinin normalize edilmesi ile açıklanabilir.

PTU ve labetalol grubu arasındaki C-peptid düzeylerinin farklı olmayışı tiroid hormonlarının epinefrin üzerinden karbonhidrat

metabolizmasına etki ettiğini ve yine insülinin muhtemelen C-peptidin de parçalanmasını aynı mekanizma ile artırdığını düşündürmektedir. Verdiğimiz adrenerjik blokür ilaç tirotoksikoza rağmen epinefrinin adrenoreseptör ilişkili etkilerini antagonize etmektedir.

Tirotoksik miyopatinin tedavisinde propranolol kullanılmıştır. Tirotoksikozdaki adale güçsüzlüğünün tedavisinde faydalı olmuştur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda kantitatif tayin metodları ile adale gücünde akut yararlı etkileri olduğu tesbit edilmiştir (72). Tirotoksik periyodik paralizde hipokalemi ve tirotoksikozun düzeltilmesinden bağımsız olarak propranolol tedavisi önemli iyileşme sağlanmıştır (106). Yine tirotoksik miyopati ile bazen birlikte olan akut bulber adale parazisinde propranolol ile akut iyileşme sağlanmıştır (45). Propranolol üst motor nöron belirtileri olan tirotoksikozlu erkek hastanın güçsüzlük, spastisite ve hiperrefleksi durumunu düzeltmiştir(84).

Bizim çalışmamızda musculus biceps brachii kasının submaksimal kasılması ile elde edilen kas aksiyon potansiyellerinin süresi tirotoksikoz grubunda kontrol grubuna göre anlamlı kısa ($p<0.001$), labetalol grubunda da kontrol gruba göre anlamlı kısa bulduk ($p<0.01$). PTU grubu da kontrol grubundan anlamlı kısa ($p<0.05$), tirotoksik gruptan ise anlamlı uzun belirlendi ($p<0.05$). Labetalol ve ptu grupları arasında ise fark bulunmaması literatür ile uyum gösterdi (5). Bu sonuçlar miyopatinin β -adrenerjik sistem ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Kardiyovasküler sistem tiroid hastalıklarında organizmanın en fazla etkilenen bölümüdür. Kalp hızı, sol ventrikül basıncı artış hızı (LV dp/dt) ve kardiyak output tirotoksik hastalarda artmaktadır (28,29). Hipotiroidili hastalarda ise azalma söz konusudur. Kalp hızı dışındaki hemodinamik değişiklikleri belirlemek için karmaşık ve invaziv yöntemler kullanılmıştır. Ancak, daha sonraları sistolik zaman aralıklarının ölçümü gibi daha kolay ve invaziv olmayan yöntemlerin kullanıma girmesi ve bunların miyokard kontraktilitesinin iyi bir göstergesi olduğunun saptanması ile tiroid hormonlarının kardiyovasküler sistemdeki etkilerinin incelenmesi daha yaygın uygulama alanı bulmuştur (51). Tirotoksikozlu hasta gruplarında PEP ve İKZ'nin kısaldığı, PEP/SVEZ oranının düştüğü bildirilmektedir (7,10,11,59, 61,63,77,78). Araştırmacılar bu bulguları tiroid hormonlarının miyokard üzerindeki kontraktiliteyi artırıcı etkisi ile açıklamışlardır. Hastanın metabolik statusunun uygun tedavi ile ötiroid hale getirilmesinden sonra değişmiş olan SZA'nın normal sınırlara dönmesi de, bu parametrelerin metabolik statusu değerlendirmedeki önemini artırmıştır (7,43,59,61,77). SVEZ ise çalışmalarda çelişkili sonuçlar vermektedir. Bazı araştırmacılar tirotoksikozlu hastalarda SVEZ'nin değişmediğini ileri sürerken (7,10,31,57,95), uzadığını (11,58) veya kısaldığını (77) gösteren çalışmalar da vardır. SVEZ'nin kalp hızından etkilenen tek parametre olması, bu çelişkili sonuçların açıklanmasında kullanılmak istenmiştir (10,40). Ancak, kalp hızı ile düzeltmeler yapıldıktan sonra da, bu çelişkili sonuçlar devam etmiştir. Bu nedenle, PEP ve PEP/SVEZ değerlerinin miyokard kontraktilitesini ve dolayısıyla

tiroid hastalıklarında kişinin metabolik statusunu değerlendirmede en değerli parametreler olduğu bildirilmektedir (14,34,58,94,101). Bu parametrelerden daha az değerli olmakla beraber, İKZ da sık olarak kullanılmaktadır (37,57,77).

Bizim çalışmamızda Tablo IX'da da görüldüğü gibi tirotoksikozlu hastalarımızda PEP, İKZ kısa ve PEP/SVEZ kontrol grubuna göre anlamlı olarak kısa bulundu. Bu bulgular şimdiye kadar yapılan çalışmalar ile tamamen uyumludur (7,10,43,59,61,63,78).

Daha önceleri yapılan çalışmaların çoğunda, SZA'nı değerlendirirken çeşitli formüllerin yardımıyla kalp hızına göre düzeltmeler yapılmıştır. Ancak, son yıllarda bu konuda yapılan ayrıntılı çalışmalarda PEP, İKZ ve PEP/SVEZ ile kalp hızı arasında anlamlı ilişki saptanamadığından, düzeltme yapılmasına gerek olmadığı bildirilmektedir (34,46,47,80,100). Bizim çalışmamızda da, kontrol grubunda bu parametreler ile kalp hızı arasında korelasyon saptanamadığından düzeltme yapılmamıştır. PEP/SVEZ oranının kalp hızı ile değişmediği konusunda literatürde tam bir uygunluk bulunduğundan, bu oran hesaplanırken kalp hızı ile düzeltilmemiş SVEZ değerleri kullanılmıştır (8,78,88).

Labetalol ve PTU grupları arasında ise PEP, PEP/SVEZ, İKZ arasında anlamlı fark bulunmadı. Propranolol ve atenolol ile yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (35). Tirotoksikozda β -blokürlerin ilk prototipi olarak tedavide propranolol kullanılmıştır (56). Tirotoksikozun kısa süreli tedavisine propranolol yaygın olarak

kullanılmıştır. Bu tedaviyle elde edilen sonuçlar tirotoksikoz'a ait çeşitli semptomların aşırı katekolamin stimülasyonu ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür (35,56).

Propranolol kısa zamanda takikardi, genişlemiş nabız basıncı, artmış kardiyak output, stroke volüm, çarpıntı gibi şikayet ve bulguları azaltır veya geriye döndürür (35). Pek çok araştırmacı maksimum klinik yarar için 6 saatte bir 40 mg.'a ihtiyaç olduğunu bildirmişlerdir. Genel olarak β -adrenerjik blokaja spesifik cevabın, diğer β -adrenerjik antagonistlerde benzer olduğu kabul edilmektedir. Propranolol'un T_4 ve T_3 serum düzeyleri üzerine minimal etkisi olduğu kabul edilmektedir. Bu yüzden serum T_4 ve T_3 düzeyleri klinik iyileşmeyi izah etmemektedir. Propranolol aynı zamanda tirotoksikoz'a bağlı supraventriküler aritmilerin tedavisinde de faydalı olmaktadır (18,30,35,37,66,83). Çeşitli kardiyovasküler parametrelerde düzelmelere ilaveten diğer semptomlarda da iyileşme sağlar. Tremor, anksiyete, sinirlilik, adale güçsüzlüğü, artmış kalsiyum ekskresyonu ve bazı oküler bulgular da düzelme olur (35,83). Son olarak Trzepeacz ve arkadaşlarının raporlarına göre Graves' hastalığına ait psikiyatrik ve nörofizyolojik değişiklikler iki haftalık β -adrenerjik blokör tedavisine cevap vermiştir (94). Atenolol, Sotalol, Nadolol ve Metaprolol gibi diğer ilaçlarında benzer olarak kardiyovasküler bulgular dışında semptomatik iyileşme sağladığı bildirilmektedir (9).

Bizim çalışmamızda da adrenerjik blokör labetalol ile benzer sonuçları elde ettik. Ötiroidizm sağladığımız grubumuzla labetalol verdiğimiz tirotoksik grubumuz arasında çalıştığımız parametrelerde

anlamalı fark tesbit etmedik.

Tirotoksikozlu bir grup hastada β -blokür ilaç tedavisi kontrendikedir. Bunlar astım veya obstruktif akciğer hastalığı olan hastalardır. Bu gibi hastalarda takiaritmilerin tedavisinde verapamil ve diltiazem gibi kalsiyum kanal blokürleri önerilmektedir (35).

Sonuç olarak "tirotoksikozun klinik belirtilerinin oluşmasında tiroid hormonları ve katekolaminler arasındaki etkileşimin anlaşılmasına tedaviden gidilebilir mi?" sorusu akla gelmektedir. β -adrenerjik blokür ilaçların tedavisi ile kısa zamanda tirotoksikoza ait kardiyovasküler sistemle ilişkili ve bu sistem dışı bulgular geriye dönmekte ve semptomatik iyileşme olmaktadır. Bizim çalışmamızda da α_1 ve nonselektif β -blokür (labetalol) ile aynı sonuçları elde ettik. Uyguladığımız dozda labetalol'ün β blokaj etkisi α_1 etkisinden 12,5 misli fazla olmaktadır (26). Tirotoksikozun uzun süreli tedavisinde ki esas; serum tiroid hormon düzeylerini normal düzeylere indirmek, klinik olarak da ötiroidizmi sağlamaktır. Tirotoksikozda β -blokür tedavinin esas mekanizması katekolaminlerin β -adrenoreseptör üzerinden olan etkilerini antagonize etmektir. Bu etkiler sempatik sinir sistemi veya adrenal medüllanın aktivitesi artmaksızın, tiroid hormonlarının katekolaminlerin etkilerini taklit eden yeni bir transmitter gibi kalpte ve periferik dolaşımda etki göstermesi ile ilişkili olabilir (35). Bu nedenle yüksek düzeydeki tiroid hormonları kısmen metabolize olunca sinapta semptomimetik bir transmitter gibi görev alabilir. Diğer bir görüş tiroid hormonlarının katekolamin biyosentezinin

sınırlayıcı basamağını katalize eden tirozin hidroksilaz enziminin aktivitesini modüle etmesidir (20). β -blokürler direkt olarak sempatik aktiviteyi inhibe ederek tedavide etkili olmaktadır. Böylece tiroid hormonlarının adrenerjik reseptörler üzerinden olan etkilerini antagonize etmektedirler.



ÖZET

Tiroid hormonları ile katekolaminlerin etkileri oldukça benzerdir. Bu benzerliklerin sebebi henüz tam açıklığa kavuşturulamamış, bir kaç olasılık üzerinde durulmuştur. Bunlar; tiroid hormonlarının katekolaminlere benzer doğrudan etki göstermesi ve veya katekolaminlere doku duyarlılığını artırmasıdır.

Çalışmamıza; kontrol grubumuz olan 10 normal kişi, tedavi edilmemiş 20 tirotoksik hasta dahil edildi. Ayrı gruplar halinde 10 antitiroid ve 10 adrenerjik antagonist ajan verdiğimiz tirotoksik hastalarımızda ve kontrol grubumuzda serum serbest yağ asidi, serum kreatin kinaz, serum glukoz, serum insülin, serum C-peptid düzeyleri ile birlikte M-mode ekokardiyografi ile sistolik zaman aralıkları değerleri ve çizgili adalede aksiyon potansiyel süreleri ölçüldü. Bakılan parametrelerde antitiroid verdiğimiz ötiroid grubumuzla adrenerjik antagonist verdiğimiz tirotoksik grup arasında anlamlı fark yoktu.

Sonuç olarak tiroid hormonları serum serbest yağ asidi, serum kreatin kinaz, serum insülin, serum C-peptid düzeyleri ile; sistolik zaman aralıkları ve çizgili adalede aksiyon potansiyel süreleri üzerine olan etkilerini adrenerjik sistem üzerinden göstermektedir. Uygun adrenerjik blokaj (α_1 , β_1 , β_2) devam eden tirotoksikoza rağmen bu parametreler üzerine tiroid hormonlarının etkisini ortadan kaldırmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1-Abraham AS, Atkinson M, Roscoe B: Value of ankle jerk timing in the assessment of thyroid function. *Br Med J* 1: 830, 1966
- 2-Adams RD, DeLong GR: The neuromuscular system and brain. In Werners *The Thyroid. A fundamental and clinical text*, Ingbar SH, Braverman LE (ed). Fifth edition, J.B. Lippincott Campony, Philadelphia 1986, pp 885-894
- 3-Amidi M, Leon DF, De Groot WJ, Kroetz FW : Effect of thyroid state on myocardial contractility and ventricular ejection rate in man. *Circulation* 38: 229, 1968.
- 4-Beer SF, Parr JH, Temple RC, Hales CN: The effect of thyroid disease on proinsulin and C-peptide levels. *Clin Endocrinol* 30: 379-383, 1989
- 5-Berlit P, Mahlberg U, Usadel KH: Polyneuropathy in hyperthyroidism - a clinical neurophysiologic study. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 143 (1) 5: 81-90, 1992
- 6-Blennemann B, Moon YK, Freake HC: Tissue-specific regulation of fatty acid synthesis by thyroid hormone. *Endocrinology* 130: 637-643, 1992
- 7-Bruckharadt D, Staub JJ, Kraenzlin M : The systolic time intervals in thyroid dysfunction. *Am Heart J* 95: 187-195, 1978.
- 8-Buch J : Systolic time intervals : Heart rate relationship during atrial and ventricular pacing. *Acta Cardiologica* 42: 167-178, 1987.
- 9-Cavalieri RR, Pitt-River R: The effects of drugs on the distribution and metabolism of thyroid hormones. *Pharmacol Rev* 33: 55-80, 1981
- 10-Chakravarty J, Guansing AR, Chakravarty S : Systolic time intervals as indicators of myocardial thyroid hormone effect. *Acta Endocrinol* 87: 507, 1978.
- 11-Cohen MV, Schulman I, Spenillo A : Effects of thyroid hormone on left ventricular function in patients treated for thyrotoxicosis. *Am J Cardiol* 48: 33-38, 1981.

- 12-Cohen P, Barzilai N, Barzilai D, Karnieli E: Correlation between insulin clearance and insulin responsiveness: studies in normal, obese, hyperthyroid and Cushing's syndrome patients. *Metabolism* 35: 744-749, 1986
- 13-Connolly CC, Stiener KE, Stevenson RW, Neal DW, Williams PE, Alberti KG, Cherrington AD: Regulation of glucose metabolism by norepinephrine in conscious dogs. *Am J Physiol* 261: 764-772, 1991
- 14-Constant J : *Bedside in Cardiology*. Third edition, Little Brown and Company, Toronto, 1985, pp 407-424.
- 15-Coulombe P, Dussault JH, Letarte J, Simard SJ: Catecholamine metabolism in thyroid disease. I. epinephrine secretion rate in hyperthyroidism and hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 42: 125-131, 1976
- 16-Coulombe P, Dussault JH, Walker P: Catecholamine metabolism in thyroid disease. II. norepinephrine secretion rate in hyperthyroidism and hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 44: 1185-1189, 1977
- 17-Craige E, Smith D : Heart sounds, Systolic time intervals. In *Heart Disease*, Braunwald E (ed). Third edition, WB Saunders Company, Philadelphia 1988, pp 54-55.
- 18-David L, Geffner MD, Jerome M, Hershman MD: β -adrenergic blockade for the treatment of hyperthyroidism, Reviews. *Am J Med* 93: 61-68, 1992
- 19-Dennys EH, Hofmann W: An in vitro study of biomechanical changes produced by hypermetabolism and hypometabolism in skeletal muscle. *Neurology* 22: 22-31, 1972
- 20-Diarra A, Lefauconnier JM, Valens M, Georges P, Gripois D: Tyrosine content, influx and accumulation rate, and catecholamine biosynthesis measured in vivo, in the central nervous system and in peripheral organs of the young rat. Influence of neonatal hypo- and hyperthyroidism. *Arch Int Physiol Biochim* 97: 317-332, 1989
- 21-Dillmann WH : Biochemical basis of thyroid hormone action in the heart. *Am J Med* 88: 626-630, 1990.
- 22-Dimitriadis G, Baker B, Marsh H: Effect of thyroid hormone excess on action, secretion and metabolism of insulin in humans. *Am J Physiol* 248: 593-601, 1985
- 23-Dimitriadis GD, Ricards SJ, Parry-Billings M, Leighton B, Newsholme EA, Challiss RA: Beta-adrenoreceptor agonist and insulin actions on glucose metabolism in rat skeletal muscle in different thyroid states. *Biochem J* 278: 587-593, 1991

- 24-Disatnik MH, Shainberg A: Regulation of beta-adrenoceptors by thyroid hormone and amiodarone in rat myocardial cells in culture. *Biochem Pharmacol* 41: 1039-1044, 1991
- 25-Doar JWH, Stamp TCB, Wynn V, Audhya TK: Effects of oral and intravenous glucose loading in thyrotoxicosis. Studies of plasma glucose, free fatty acid, plasma insulin and blood pyruvate levels. *Diabetes* 18: 633-639, 1969
- 26-Donnelly R, Macphie GJ: Clinical pharmacokinetics and kinetic-dynamic relationships of diltiazem and labetalol. *Clin Pharmacokinet* 21: 95-109, 1991
- 27-Eriksson SV, Offstad J, Kjekshus J : M-mode echocardiography in patients with severe congestive heart failure. *Drugs* 39 (suppl 4): 43-48, 1990.
- 28-Forfar JC, Caldwell GC: Hyperthyroid heart disease. *Clin Endocrinol Metab* 14: 491-508, 1985
- 29-Forfar JC, Muir AL, Sawers SA : Abnormal left ventricular function in hyperthyroidism. *N Engl J Med* 307: 1165-1170, 1982.
- 30-Frankl WS, Smith WK, Orr P : The effect of propranolol on left ventricular function in angina pectoris as measured by systolic time intervals. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 4: 77, 1972.
- 31-Friedman MJ, Okada RD, Ewy GA : Left ventricular systolic and diastolic function in hyperthyroidism. *Am Heart J* 104: 1303-1308, 1982.
- 32-Gaalen LH, Levitan S: Myasthenia gravis and thyroid function. *Arch Neurol* 18: 107, 1968
- 33-Galton VA: Thyroid hormone-Catecholamine interrelationships. *Endocrinology* 77: 278-284, 1965
- 34-Garrard CL, Weissler AM, Dodge HT : The relationship of alterations in systolic time intervals to ejection fraction in patients with cardiac disease. *Circulation* 42: 455-462, 1970.
- 35-Geffner DL, Hershman JM: Beta adrenergic blockade for the treatment of hyperthyroidism. *Am J Med* 93: 61-68, 1992
- 36-Greenspan F, Rapoport B: Thyroid gland. In Lange medical book of Basic and Clinical Endocrinology, Greenspan FS W (ed). Third edition, Prentice-Hall International Inc, Connecticut, 1991, pp 188-246.

37-Grosman W, Robin NI, Johnson LW : The enhanced myocardial contractility of thyrotoxicosis. Role of the beta adrenergic receptor. Ann Intern Med 74: 869-874, 1971.

38-Grosman W, Robin NI, Johnson LW, Brooks H, Selenkow HA, Dexter L: Effects of beta blockade on the peripheral manifestations of thyrotoxicosis. Ann Intern Med 74: 875-879, 1971.

39-Herman VS, Joffe BI, Kalk WJ, Panz V, Wing J, Seftel HC: Clinical and biochemical responses to nadolol and clonidine in hyperthyroidism. J Clin Pharmacol 29: 1117-1120, 1989

40-Hirschfeld S, Meyer R, Schwartz DC: Measurement of right and left ventricular systolic time intervals by echocardiography Circulation 51: 304, 1975.

41-Hoey A, Brown L, Marchant C, Atwell R, Sernia C: Cardiac beta adrenoceptor changes in experimental hyperthyroidism in dogs. Clin Exp Pharmacol Physiol 19: 761-766, 1992

42-Ingbar SH : The Thyroid Gland. In Williams Textbook of Endocrinology, Foster W (ed). Seventh edition, WB Saunders Company, Philadelphia, 1985, pp 682-815.

43-Jeric M, Banovac K, Baric L : Estimation of systolic time intervals and timing of arterial sounds in hyperthyroidism during antithyroid medication. Acta Endocrinol 99: 50-55, 1982.

44-Kadrjavcev T: Neurologic complications of thyroid dysfunction. Adv Neurol 19: 619-636, 1978

45-Kammer GM, Hamilton CR Jr: Acute bulbar muscle dysfunction and hyperthyroidism. Am J Med 56: 464-470, 1974

46-Kelman AW, Sumner DJ, Whiting B : Systolic time interval vs heart rate regression equations using atropine. Br J Clin Pharmacol 12: 15-20, 1981.

47-Kelman AW, Sumner DJ : The prediction of individual systolic time interval vs heart rate regression equations. Br J Clin Pharmacol 12: 21-30, 1981.

48-Klein I : Thyroid hormone and the cardiovascular system. Am J Med 88: 631-637, 1990.

49-Kloppenburger M, Dijkman BA, Rasker JJ: Only limited effect of treatment of thyroid gland diseases on symptoms of musculoskeletal system. Ned Tijdschr Geneeskde 136: 21-25, 1992

50-Kosovskii MI, Katkova SP, Mannanova GM, Mirakhmedov MM, Khashimova RM: Causes of development of the diabetic syndrome in patients with diffuse toxic goitre. Probl Endocrinol 37: 20-23, 1991

51-Kural T, Berki A, Erdoğan G, Koloğlu S, Koloğlu B : Tiroid disfonksiyonlarında sistolik zaman intervallerinin değerlendirilmesi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 17: 1-29, 1974

52-Larsen PR, Ingbar SH: The Thyroid Gland. In Williams Textbook of Endocrinology, Foster W (ed). 8'th Edition, WB Saunders Company, Philadelphia, 1992, pp 357-487.

53-Lenzen S: Dose-response studies on the inhibitory effect of thyroid hormones on insulin secretion in the rat. Metabolism 27: 81-88, 1977

54-Levey GS: Catecholamine sensitivity, thyroid hormone and the heart. Am J Med 50: 413-420, 1971.

55-Levey GS : Thyroid and the heart. Am J Med 88: 625, 1990.

56-Levey GS : Catecholamine - thyroid hormone interactions and the cardiovascular manifestations of hyperthyroidism. Am J Med 88: 642-645, 1990.

57-Lewis BS, Ehrenfeld EN, Lewis N : Echocardiographic LV functions in thyrotoxicosis. Am Heart J 97: 460-467, 1979.

58-Lewis RP, Rittgers SE, Forester WF : A critical review of the systolic time intervals. Circulation 56: 146, 1977.

59-Lien E, Aaderud S: Systolic time intervals in the evaluation of thyroid dysfunction. Acta Med Scand 211: 265-268, 1982.

60-Liggett SB, Shoh SD, Cayer PE : Increased fat and skeletal muscle β adrenergic receptors but unaltered metabolic and hemodynamic sensitivity to epinephrine in vivo in experimental human thyrotoxicosis. J Clin Invest 83: 803-809, 1989.

61-Madeddu G, Mameli P, Giradu D : Systolic time intervals in hyperthyroidism. Ann Endocrinol (Paris) 42: 27-33, 1981.

62-Malaisse WJ, Mallaisse-Laggae F, McCraw EF: Effects of thyroid function on insulin secretion. Diabetes 16: 643-646, 1967

63-Mangschau A, Salem JH, Karlsen RL : Cardiac performance in hyperthyroidism assessed by systolic time intervals and radionuclide ventriculography. Acta Med Scand 217: 265-269, 1985.

- 64-Marek H, Kellner K, Duck HJ, Neumann G, Krosse B, Machill K: Hyperthyroidism and its relation to heart function. *Gesamte Inn Med* 44: 54-57, 1989
- 65-Martin WH, Korte E, Tooley TK, Saffitz JE: Skeletal muscle beta-adrenoceptor distribution and responses to isoproterenol in hyperthyroidism. *Am J Physiol* 262: 504-510, 1992
- 66-Mazafferri EL, Reynolds JC, Young RL : Propranolol as primary therapy for thyrotoxicosis. *Arch Intern Med* 136: 50, 1976.
- 67-Merillon JP, Passa PH, Chastre J, Wolf A, Gourgon R: Left ventricular function and hyperthyroidism. *Br Heart J* 46: 137-143, 1981
- 68-Metzer CC, Chough CB, Kroetz FW : True isovolumetric contraction time: Its correlation with two external indexes of ventricular performance. *Am J Cardiol* 25: 434, 1970.
- 69-Mintz G, Pizzarello R, Goldman M : Cardiac diastolic function in hyperthyroidism, response to therapy. *Clin Res* 37: 520A, 1989.
- 70-Mintz G, Pizzarello R, Klein I : Enhanced left ventricular diastolic function in hyperthyroidism: Noninvasive assessment and response to treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 73: 146-150, 1991.
- 71-Morkin E, Flink IL : Biochemical and physiologic effects of thyroid hormone on cardiac performance. *Prog Cardiovasc Dis* 25: 435-464, 1983.
- 72-Olson BR, Klein I, Robert B, Burdett R, Trzepacz P, Levey GS: Hyperthyroid myopathy and the response to treatment. *Thyroid* 1: 137-141, 1991
- 73-O'Meara NM, Blackman JD, Sturis J, Polonsky K: Alterations in the kinetics of c-peptide and insulin secretion in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol M*, 76: 79-84, 1993
- 74-Oppenheimer JH, Schwartz HL : Advances in our understanding of thyroid at the cellular level. *Endoc Rev* 8:288-308, 1987.
- 75-Ortved AO, Friis Th, Ottesen B: Glucose tolerance and insulin secretion in hyperthyroidism. *Acta Endocrinologica* 84: 576-587, 1977
- 76-Osei K, Falko JM, O'Dorsio TM, Adam DR: decreased serum C-peptide/insulin molar ratios after oral glucose ingestion in hyperthyroid patients. *Diabetes Care* 7: 471-475, 1984
- 77-Parisi AF, Hamilton BP, Thomas CN : The short cardiac pre-ejection period. An index to thyrotoxicosis. *Circulation* 49: 900-902, 1974.

- 78-Paulus WJ, Ranguin R, Parizel G : Systolic time intervals: a valuable parameter of thyroid function. *Angiology* 2:100-108, 1980.
- 79-Pestell R, Alford F, Ramos R, Sawyer S, Best J, Ward G: Insulin secretion, insulin sensitivity and glucose-mediated glucose disposal in thyrotoxicosis: a minimal model analysis. *Clin Endocrinol* 33: 481-493, 1990
- 80-Plooy WJ, Schutte PJ : Compilation of regression equations employing the RR interval for the correction of systolic time interval measurement for heart rate in sheep. *Cardiovasc Res* 23: 359-363, 1989.
- 81-Ramsay ID: Muscle dysfunction in hyperthyroidism. *Lancet* 2: 931, 1966
- 82-Refetoff S : Thyroid function test and effects of drugs on thyroid function. In *Endocrinology*, De Groot LJ (ed). Second edition, WB Saunders Company, 1989, pp 590-640.
- 83-Riddell JG, Neill JD, Kelly JG, McDevitt DG: Effect of thyroid dysfunction on propranolol kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 28: 565-574, 1980
- 84-Rothberg MP, Shebert RT, Levey GS, Daroff RB: Propranolol and hyperthyroidism - reversal of upper motor neuron signs. *JAMA* 230: 1017-1021, 1974
- 85-Roti E, Braverman LE, Robuschi G: Basal and glucose- and arginine-stimulated serum concentrations of insulin, C-peptide and glucagon in hyperthyroid patients. *Metabolism* 35: 337-342, 1986
- 86-Scott JM, Randolph PH, Leier CV: Reproducibility of systolic and diastolic time intervals in normal humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 13: 125-130, 1989.
- 87-Sestoft L, Heding LG: Hypersecretion of proinsulin in thyrotoxicosis. *Diabetologia* 21: 103-107, 1981
- 88-Shaffer RB, Bianco JA : Assessment of cardiac reserve in patients with hyperthyroidism. *Chest* 78: 269-273, 1980.
- 89-Tauveron J, Grizard J, Thieblot P, Bonin D: Metabolic adaptation in hyperthyroidism. Implication of insulin. *Diabete Metab* 18: 131-136, 1992
- 90-Taylor R, McCulloch AJ, Zeuzem S, Gray P, Clark F, Alberti KGMM: insulin secretion, adipocyte insulin binding and insulin sensitivity in thyrotoxicosis. *Acta Endocrinol* 109: 96-103, 1985

- 91-Tietz NW: Enzymes. In Textbook of Clinical Chemistry, Tietz NW (ed). First Edition, WB Saunders Company, Philadelphia, 1986, pp 678-682.
- 92-Tietz NW : General clinical tests, In Clinical Guide to Laboratory Tests, Tietz NW (ed). Second Edition, WB Saunders Company, Harcourt Brace Jovanovich Inc, Philadelphia, 1990, pp 168-169.
- 93-Tomnilson B, Prichard BN, Graham BR, Walden RJ: Clinical pharmacology of carvedilol. Clin Investig 70 (Suppl 1): 27-36, 1992
- 94-Trzepacz P, Mc Cue M, Klein I: Psychiatric and neuropsychological response to propranolol in Graves' disease. Biol Psychiatry 23: 678-688, 1988
- 95-Tseng KH, Walfish PG, Persaud JA : Concurrent aortic and mitral valve echocardiography permits measurement of systolic time intervals as an index of peripheral tissue thyroid functional status. J Clin Endocrinol Metab 69: 633-638, 1989.
- 96-Unverfeth DY, Lewis RP, Leier IV : Use of echocardiography and systolic time intervals to monitoring therapy of congestive heart failure. J Clin Ultrasound 8: 4-79, 1980.
- 97-Wahrenberg H, Engfeldt P, Arner P, Wennlund A, Ostman J: Adrenergic regulation of lipolysis in human adipocytes. J Clin Endocrinol M, 63: 631-638, 1986
- 98-Weekes TE: Influence of experimental hyperthyroidism on insulin action in growing sheep. Metabolism 41: 246-252, 1992
- 99-Weissler AM, Harris WS, Schoenfeld CD : Systolic time intervals in heart failure in man. Circulation 37:149, 1968.
- 100-Weissler AM, Harris WS, Schoenfeld CD : Bedside techniques for the evaluation of ventricular function in man. Am J Cardiol 23: 572-583, 1969.
- 101-Weissler AM, O'Neil WW, Shohn YH : Prognostic significance of systolic time intervals after recovery from myocardial infarction. Am J Cardiol 48: 995, 1981.
- 102-Williams GH, Braunwald E : Endocrine and nutritional disorders and heart disease. In Heart Disease, Braunwald E (ed). Third edition, WB Saunders Company, Philadelphia, 1988, pp 1800-1827.
- 103-Wolf E, Eisenstein AB: Portal vein blood insulin and glucagon are increased in experimental hyperthyroidism. Endocrinology 108: 2109-2113, 1981

104-Wolf GK, Belz GG : Methods of frequency - correction for systolic time intervals. Basic Res Cardiol 76:182-188, 1981.

105-Wolfgang HD : Biochemical basis of thyroid basis of thyroid hormone action in the heart. Am J Med 88: 626-630, 1990.

106-Yeung RTT, Tse TF: Thyrotoxic periodic paralysis. Am J Med 54: 584-590, 1974



T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ