



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

OKMEYDANI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ACİL TIP KLİNİĞİ

Klinik Şefi: Hakan TOPAÇOĞLU

**OKMEYDANI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ ACİL
SERVİSİNE BAŞVURAN AKUT KORONER SENDROM TANISI ALAN
HASTALARIN TİROİD FONKSİYON BOZUKLUKLARI İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Evren DAL

İSTANBUL- 2011

T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

OKMEYDANI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ACİL TIP KLİNİĞİ

**OKMEYDANI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ ACİL
SERVİSİNE BAŞVURAN AKUT KORONER SENDROM TANISI ALAN
HASTALARIN TİROİD FONKSİYON BOZUKLUKLARI İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr Evren DAL

İSTANBUL- 2011

İÇİNDEKİLER

Sayfa no	
ÖNSÖZ.....	III
KISALTMALAR.....	IV
TABLOLİSTESİ	V
ŞEKİL İSTESİ.....	V
ÖZET.....	VI
ABSTRACT.....	VIII
1.GENEL BİLGİLER.....	01
1.1. AKUT KORONER SENDROMLARIN TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ	01
1.2.AKUT KORONER SENDROMLARIN PATOFİZYOLOJİSİ	02
1.2.1.AKS'de Erken Tanının Önemini Gösteren Patofizyolojik Kanıtlar.....	03
1.3.KLİNİK.....	04
1.4.HİKAYE.....	04
1.5.FİZİK MUAYENE.....	06
1.6.ELEKTROKARDİYOĞRAFİ (EKG).....	07
1.7.KARDİYAK BELİRTEÇLER VE AKS TANISINDAKİ ROLLERİ.....	09
1.7.1.Kreatin Kinaz.....	11
1.7.2.Miyoglob.....	12
1.7.3.Troponin.....	12
1.8.ANSTABİL ANJİNA PEKTORİS' DE KARDİYAK BELİRTEÇLER.....	14
1.9.TEDAVİ.....	16
1.10.TİROİD BEZİ VE TİROİD HORMONLARI.....	16
1.10.1.Tiroid Hormonlarının Sentezi ve Salgı Mekanizması.....	16
1.10.2.Tiroid Hormonlarının Fizyolojik ve Biyolojik Etkileri.....	18
1.10.2.1.Hücresel düzeyde etkileri.....	18
1.10.2.2.Büyüme Üzerine Etkileri.....	19

1.10.2.3.Sistemler üzerine etkileri.....	19
1.10.3.Tiroid Bozukluklarının Laboratuvar Değerlendirilmesi.....	20
1.10.3.1.Tiroid fonksiyon testleri.....	20
1.10.3.2.İzotopik incelemeler.....	21
1.10.3.3.Görüntüleme yöntemleri.....	21
1.10.3.4.İnce iğne aspirasyon biyopsisi.....	21
1.10.3.5.İmmunolojik testler.....	21
1.10.4.TİROİD HASTALIKLARI.....	21
1.10.4.1.HİPERTİROİDİZM.....	21
1.10.4.1.1.Hipertiroidizm-Tirotoksikoz.....	21
1.10.4.1.2.Sublinik hipertiroidizm.....	22
1.10.4.1.3.Hipertiroidizmin Klinik Özellikleri.....	23
1.10.5.TİROİD FONKSİYONLARININ KOMPLİKASYONLARI.....	24
1.10.5.1.Atriyal Fibrilasyon (AF) ve Kardioembolik İnme.....	24
1.10.5.2.Ateroskleroz.....	25
1.10.5.3.Kardiyovasküler Risk Faktörleri.....	25
1.10.5.4.Lipidler.....	25
1.10.5.5.Hipertansiyon.....	26
1.10.5.6.Sigara.....	27
1.10.5.7.Endotelial disfonksiyon.....	27
1.10.5.8.Homosistein.....	27
1.10.5.9.CRP, İnsülin direnci ve koagülasyon anormallikleri.....	27
1.10.6.HİPOTİROİDİZM	28
1.10.6.1.Hipotiroidizm.....	28
1.10.6.2.Sublinik Hipotiroidizm.....	28
1.10.6.3.Hipotiroidizmin klinik özellikleri.....	29
2.MATERYAL VE METOD.....	30
3.BULGULAR.....	31
4.TARTIŞMA.....	38
5.KAYNAKLAR.....	40

I. ÖNSÖZ

Acil tıp asistanlık eğitimim döneminde ve bu tezin hazırlanma aşamasında yardımlarını, zamanını ve enerjisini esirgemeyen Doç. Dr. Doğaç Niyazi ÖZÜÇELİK'e,

Asistanlığım boyunca bana birçok aşamada destek olan asistan arkadaşım Dr. Mehmet Ali TOPAL, Dr Hüseyin GÜL ve Dr Kurtuluş AÇIKSARI'ya uzmanlarım Dr Akkan AVCI'ya, Dr Afşin İPEKÇİ'ye, acil serviste çalıştığım diğer uzman ve asistan arkadaşlarıma,

Rotasyonlarım esnasında mesleki bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan; Dr Metin KICIR, Dr Halil DOĞAN, Dr Nursel KAYA, Dr Özgür NİZAM'a ,

Bakırköy Dr. Sadi Konuk E.A.H. Acil Tıp Kliniği'nde çalışan tüm acil tıp asistanlarına,

Acil servis hemşire ve personeline,

Tüm hayatım boyunca sevgisini ve desteğini esirgemeyen annem, babam, ve ablalarım,

Tüm eğitimim boyunca her zaman yanımda olan ve beni destekleyen sevgili eşim ve oğluma teşekkür ederim.

Dr. Evren DAL

II. KISALTMALAR

AAP	:	Anstabil anjina pektoris
ABD	:	Amerika Birleşik Devletleri
ACLS	:	İleri Kardiyak Yaşam Desteği
AF	:	Atrial Fibrilasyon
AKS	:	Akut Koroner Sendrom
AMI	:	Akut Miyokard İnfarktüsü
AST	:	Aspartat serum transaminaz
CCS	:	Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti Sınıflaması
DM	:	Diyabetes Mellitus
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
EKG	:	Elektrokardiyografi
GH	:	Growth Hormon
HT	:	Hipertansiyon
KAH	:	Koroner Arter Hastalığı
KBY	:	Kronik böbrek yetmezliği
KKY	:	Konjestif kalp yetmezliği
KYB	:	Koroner Yoğun Bakım
LDH	:	Laktat dehidrogenaz
NSTEMI	:	ST elevasyon olmayan miyokard infarktüsü
SAK	:	Subaraknoid Kanama
STEMI	:	ST elevasyonlu miyokard infarktüsü
T3	:	Triiyodotironin
T4	:	Tiroksin
TBG	:	Tiroksin bağlayan globulin
TBPA	:	Tiroksin bağlayan prealbumin
TRH	:	Tirotropin serbestleştirici hormon
TSH	:	Tiroid stimulan hormon
USAP	:	Anstabil Anjina Pektoris
WPW	:	Wolf Parkinson White Sendromu

III- TABOLAR

Tablo 1. Kanada Kardiyovasküler Derneği Sınıflandırma Sistemi tarafından tanımlanan Anjina Pektoris derecelendirmesi

Tablo 2. Braunwald AAP klasifikasyonu

Tablo 3. AMI lokalizasyonlarına göre EKG bulguları

Tablo 4. Hücre içine yerleşimine göre kardiyak belirteçler

Tablo 5. Miyokard hasarında kullanılan enzimlerin özellikleri

Tablo 6. Hipertiroidi Nedenleri

Tablo 7. Toksik diffüz guatrli hastalarda bulunan semptom ve bulgular

Tablo 8. Hipotiroidizm Nedenleri

Tablo 9. Hastaların cinsiyetine göre yaş dağılımı

Tablo 10. Hastaların özgeçmişlerinde sık görülen hastalıkların dağılımı

Tablo 11. Hastaların özgeçmişlerinde görülen diğer nadir hastalıkların dağılımı

Tablo 12. Hastaların tanısı dağılımı

Tablo 13. Laboratuvar testlerinin cinsiyete göre dağılımı ve karşılaştırılması

Tablo 14. Laboratuvar ölçümleri ile mortalite karşılaştırılması

Tablo 15. Mortalite ile hastaların özgeçmiş hastalıklarının karşılaştırılması

IV- ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hastaların cinsiyet, özgeçmiş, tanı, kullandığı ilaçlar, yapılan işlem ve mortalite oranları

V-ÖZET

Giriş ve Amaç

Bu çalışmanın amacı, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniğinde akut miyokard infarktüsü tanısı konan hastalarda tiroid hormon bozukluklarının mortalite ilişkisini araştırmaktır.

Materyal ve Metod

01.01.2010 ile 31.12.2010 tarihleri arasında Okmeydanı Eğitim Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği' ne başvuran 70 hasta geriye dönük olarak araştırmaya alındı. Hastane bilgi işlem sistemleri üzerinden akut miyokard infarktüsü tanısı almış ve hastaneye yatırılan 70 hastanın yaşları, cinsiyeti, hemogram, glukoz, kan üre azotu, kreatinin, sodyum, potasyum, troponin, kreatin kinaz-MB, laktat dehidrogenaz, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, aspartat serum transaminaz, alanin serum transaminaz, serbest T3, serbest T4 ve TSH değerleri, tanıları, taburculuk durumları bulundu. Elde edilen tüm veriler Windows uyumlu SPSS 19 istatistik programı kullanılarak istatistiksel analizleri değerlendirildi.

Bulgular

Araştırmaya Okmeydanı Eğitim Araştırma Hastanesi Acil tıp kliniğine bir yıl içinde başvuran ve akut myokard infarktüsü tanısı alan 70 hasta alındı. Araştırmaya alınan hastaların yaş ortalaması $64,46 \pm 15,64$ (minimum: 29, maksimum: 92) bulundu. Araştırmaya alınan hastaların 22'si (% 31,4) kadın, 48'i (% 68,6) erkekti. Araştırmaya alınan hastaların laboratuvar ortalama değerlerinin kadınlar ile erkekler arasındaki fark genelde istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ($p > 0.05$), FT3, Htc ve Hemoglobin değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

Tartışma

Tiroid hormon bozuklukları, hipertansiyon, ateroskleroz, lipid metabolizması, homosistein üretimi, endotelial etkilerinden dolayı koroner arter hastalığı açısından

risk oluşturmaktadır ve bu risk akut miyokard infarktüsü geçiren hastalarda mortaliteyi artırmaktadır.

Sonuç

Tiroid hormon bozukluklarının önceden tanınması ve uygun tedavi ile ötiroidi sağlanması durumunda akut miyokard infarktüsü riski ve buna bağlı artan mortalitenin azalacağı düşüncesindeyiz.



Anahtar kelimeler: Akut Myokard İnfarktüsü, sT3, sT4, TT3, TT4, TSH, CK-MB, Troponin

VI-ABSTRACT

Introduction and Objectives

The aim of this study is to investigate the relationship between thyroid hormone disorders and mortality in patients diagnosed with acute myocardial infarction who presented to Emergency Department of Okmeydani Research and Training Hospital.

Materials and Methods

Seventy patients who presented to Emergency Department of Okmeydani Research and Training Hospital between 01.01.2010-31.12.2010 were analysed retrospectively. Data including age, sex, complete blood count, plasma glucose level, blood urea nitrogen, creatinin, sodium, potassium, troponine, creatine kinase-MB, lactate dehydrogenase, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglyceride, aspartate serum transaminase, alanin serum transaminase, free T3, free T4 and TSH levels, final diagnosis and discharge status of 70 patients hospitalised with diagnosis of acute myocardial infarction were retrieved from hospital information system. Statistical analyses of data were performed by using SPSS v.19 for Windows.

Findings

Seventy patients who presented to Emergency Department of Okmeydani Research and Training Hospital in one year period and diagnosed as acute myocardial infarction were included in this study. Mean age of patients was $64,46 \pm 15,64$ (min: 29, max: 92). Twenty-two (%31,4) of the patients included in the study were female and 48 (%68,6) were male. Mean laboratory test levels of patients showed no statistically significant difference between two sexes ($p > 0.05$) except for Free T3, hematocrit and hemoglobin levels ($p < 0.05$ for all three).

Dicussion

Thyroid hormone disorders generate risk for coronary artery disease by creating a tendency to hypertension, atherosclerosis, lipid metabolism disorders, homocystein production and endothelial dysfunction and this risk increases the mortality of patients with myocardial infarction.

Results

We conclude that early recognition and appropriate management of thyroid hormone disorders and restoration of euthyroid state will reduce the risk of myocardial infarction and subsequent mortality.



Key words: Acute Myocard Infarction, FT3, FT4, TT3, TT4, TSH, CK-MB, Troponin

1.GENEL BİLGİLER

1.1. AKUT KORONER SENDROMLARIN TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 1997 yılında 5.315.000 hastanın göğüs ağrısı ve benzer nedenlerle acil servislere başvurduğu bildirilmiştir. Koroner Yoğun Bakım (KYB) ünitelerine yatışların ise %30-50'sinden sorumlu olup en sık yatış nedenini oluşturmaktadır. Akut Koroner Sendrom (AKS) yol açtığı yatış oranının yüksekliği ve işgücü kaybı, morbidite ve mortalite nedeniyle günümüz toplumunun en önemli sağlık sorunlarından birini oluşturmaktadır (1,2). Mortalite-morbidite oranlarının yüksek olmasının yanı sıra tedavi için yapılan yıllık 100 milyar dolara yakın harcama da Koroner Arter Hastalığı (KAH)'nın, ülkeler ekonomisine etki açısından ne denli önemli olduğunun bir göstergesidir (17). ABD'de yaklaşık 1.100.000 kişi Akut Miyokard İnfarktüsü (AMI) geçirmekte ve bunların 1/3'ü olay sırasında, yaklaşık 250.000 kişi de semptomların başlangıcından sonraki saatler içinde hastaneye ulaşmadan ölmektedirler (3).

Ekonomik ve diğer sebeplerden dolayı, AKS şüphesi olan hastalar acil servislerde takip edilmekte ve taburcu edilmektedirler. Halen % 4-6 oranında AMI'lı hasta acil servislerden gönderilmemesi gerektiği halde taburcu edilmektedir. Yanlış tanı ile evine gönderilen AMI'lı hastaların mortalitesi ise % 26'dır (4,5).

Göğüs ağrısı tüm acil aervis başvurularının % 5'ni oluşturur. Göğüs ağrısı nedeniyle acil servislere başvuran hastaların önemli bir kısmı, AKS tanısı alır (6,7).

AKS tanım itibarıyla, koroner artere kan akımının azalması sonucu miyokardiyal iskeminin neden olduğu klinik tabloların tamamını ifade etmektedir.

AKS, Anstabil anjina pectoris (AAP), ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMI), ST elevasyon olmayan miyokard infarktüsü (NSTEMI) ve ani iskemik ölüm olmak üzere geniş spektrumlu bir dizi klinik tabloyu içermektedir (8,9). Tüm dünyada ve ülkemizde ölüm nedenlerinin başında yer almaktadır.

AKS'lar, Elektrokardiyografi'de (EKG) ST segment yükselmesi bulunup bulunmamasına göre iki ana gruba ayrılırlar.

ST yükselmeli hastaların çoğu Q-dalgalı MI ile az bir kısmı ise Q-dalgasız MI ile sonlanır. ST yükselmesiz AKS'ler ise AAP veya NSTEMI olarak tanımlanır. NSTEMI'nın AAP'den ayırımı belirti ve EKG ile mümkün değildir. AAP'de kardiyak göstergelerin (CK/MB ve kardiyak troponinler) yükselmemesi ve EKG'de

kalıcı değişikliklerin olmaması önemlidir. Q-dalgalı MI ile Q-dalgasız MI'nın klinik ayırımı ise sadece EKG ile olmaktadır.

1.2.AKUT KORONER SENDROMLARIN PATOFIZYOLOJISI

AKS, hemen her zaman trombozun eşlik ettiği aterosklerozun sebep olduğu koroner kan akımında ani bir azalma sonucu meydana gelir. Bu durum vazokonstrüksiyonla beraber olabilir ya da olmayabilir (10). Klinik durum ve sonuç, darlığın yerine miyokard iskemisinin ciddiyetine ve süresine bağlıdır. ST-segment yükselmesinin olduğu miyokard enfarktüsünde tıkayıcı ve persistan tromboz hakimdir. Ölümcül koroner trombüslerin yaklaşık 2/3-3/4'ünün oluşumu zedelenebilir bir plağın (inflammation, ince fibröz kapsüllü yağdan zengin bir plak) aniden kopmasıyla hızlanmaktadır (11,12). Plak erozyonu gibi diğer daha az tanımlanmış mekanizmalar geri kalan trombüslerin oluşumunu açıklamaktadır.

Enfarktüse bağlı gelişen tüm trombüslerin 3/4'ü kadarı enfarktüs öncesi ve tromboliz sonrası sadece hafif-orta şiddette stenoza yol açan plakların geliştirdiği görülmektedir. Ancak ciddi stenozların hafif dereceden daha çok enfarktüse yol açan plaklardan meydana gelmesi daha olasıdır (11,12). Koroner arterin tamamen tıkanmasından dolayı oluşan miyokard enfarktüsü ciddi iskemiden (ileri veya kollateral kan akımı yoktur) 15-30 dakika sonra gelişmeye başlar ve zamana bağlı bir şekilde subendokardtan subepikarda doğru yayılır (10,13). Kollateral dolaşımın telafisini içeren reperfüzyon (yeniden kanlanım) miyokardı nekroz gelişim riskinden korur. Yetersiz ama devamlı kan akımı tamamen reperfüzyon ile miyokardın kurtarılması için gereken zaman darlığının uzamasını sağlar (11,12). Plak parçalanmasının trombotik cevabı dinamiktir. Sıklıkla vazospazmın eşlik ettiği trombozis ve trombolizis kendiliğinden oluşur ve kan akımının geçici olarak tıkanmasına ve distal embolizasyona sebep olur. Distal embolizasyon, enfarktüse bağlı açılan epikardial bir artere rağmen miyokard reperfüzyonunun başarılı bir şekilde gelişmesini önleyebilen mikrovasküler tıkanmaya sebep olur. Koroner trombozide, başlangıçtaki tıkanma genellikle trombosit agregasyonuna (kümelenme) bağlıdır (11,12). Fakat fibrin, sonraki erken dönemde gelişen kırılğan trombosit tıkaçının sağlamlaşması için önemlidir. Bu yüzden, hem trombositler, hem de fibrin persistan koroner tıkaçın gelişmesinde rol oynarlar (13).

1.2.1AKS’de Erken Tanının Önemi Gösteren Patofizyolojik Kanıtlar:

Enfarktüsün major 4 evresi şunlardır:

1. İskemi
2. Koagülasyon nekrozu
3. İyileşme
4. Nedbeleşme

İskemi, koroner tıkanmayı takiben ilk dört saatlik dönemde görülür. Miyokard sistolik fonksiyonlarını kaybeder, kasılma durur. Bundan kısa bir süre sonra iskemik bölge rölatif olarak elektriksel yönden inaktif duruma gelir (14,15).

Nekrozu gösteren stoplazmik enzimlerin açığa çıkması, komplet iskemi süresi 40 dakikayı aşınca saptanabilir. Morfolojik değişiklikler, irreversible hasar durumunda sadece subendokardiyal miyositlerde belirgindir. Bu dönem öncesinde reperfüzyon sağlanabilirse enfarktüs meydana gelmez. İskemik miyokard hücrelerinin fonksiyonları birkaç saat sonra normale döner. Bu son fenomen ‘miyokardiyal sersemleşme (stunning)’ olarak tanımlanır (14,15).

STEMI’de trombolitik tedavi ve mekanik reperfüzyon ile enfarkt arterinin erken açılması, prognozu düzeltmekte, mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır. Şayet koroner arter tıkanması 30 dakikadan uzun sürecektse olursa risk bölgesinde miyokardiyal nekroz gelişir. Ventrikül fonksiyonu bozulur. Trombolitik tedavi enfarkt arterinde reperfüzyonu sağlayarak enfarkt alanını küçültür, sınırlandırır ve enfarktüs kaskadını durdurur yaşam süresinin uzamasına sebep olur.

AAP ve stabil anjinası olan hastalar klinik olarak stabil olmalarına rağmen anlamlı iskemi bulguları gösterebilirler. Benzer şekilde NSTEMI’lı hastalarda küçük ve tanısız değeri olmayan kreatin kinaz (CK) artışı veya CK artmadan troponin yükselmesi mikroyenfarktüs veya enfarktüsçük olarak tanımlanmıştır (14,15).

İskemik kalp hastalıkları spektrumunun en uç noktasında ani kardiyak ölüm vardır. Bunların büyük bölümünün kardiyak arrest etiyolojisinde, akut koroner tıkanma saptanmıştır.

İleri Kardiyak Yaşam Desteği (ACLS) çalışmalarının sonucunda, acil servis ünitelerinde dikkat edilmesi gereken en önemli hususun, AMI’nin erken tanısı ve tedavisinin düzenlenmesi olduğu belirtilmiştir (14,15).

1.3.KLİNİK

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kılavuzlarına göre aşağıda bahsedilen üç kriterden en az ikisinin varlığı AKS tanısı için gereklidir (16):

1. İskemik tipte göğüs ağrısı ve/veya göğüste rahatsızlık hissi
2. Seri olarak çekilen EKG'lerde değişiklikler
3. Serum kardiyak belirteçlerinde karakteristik yükselme

AKS düşünülen hastanın başvurusu esnasında detaylı ve hedefe yönelik bir hikâye, fizik muayene ve EKG sonrası tanısal testlere başvurularak (kardiyak belirteçler, görüntüleme yöntemleri) kesin tanının bir an önce konulması acil servis doktorunun en önemli görevlerinden biridir (16).

1.4. HİKAYE

AKS'nin tüm klinik çeşitlerinde en önemli ve ortak semptom göğüs ağrısıdır. Tipik stabil anjina; retrosternal veya sol prekordiyal yerleşimli, yanma-sıkıştırma-baskı tarzında, sol kola-çeneye-sırta yayılım gösterebilen, bazen nefes darlığı, terleme, baş dönmesi, çarpıntı, bulantı ve kusma yakınmalarının eşlik ettiği ve 5-10 dakika süren ve nitrata cevap verebilen bir ağrıdır (4,5). AKS'ların bir alt grubu olan "AAP tanımlamasında" 4 farklı ağrı kategorisi tanımlanmaktadır (16).

1-İstirahat anjinası: Anjina istirahat halinde başlar ve genellikle 20 dk'dan uzun sürelidir.

2-Yeni başlayan anjina: Son iki ay içinde gelişmiş ve Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti Sınıflaması (CCS)' na göre en az sınıf üç şiddetinde anjina (Tablo 1).

3-Artan (Kresendo) anjina: Daha önce stabil anjina pektoris olarak tanımlanan olgularda, anjinanın daha sık, daha uzun süreli ve daha az eforla oluşması (2 ay içinde CCSI'den CCS III şiddetine çıkması)

4-Enfarktüs sonrası anjina: AMI sonrası ilk 15 gün içinde anjina olması

AAP tanısı için kriterler göğüs ağrısının süre ve şiddetinin değerlendirildiği Kanada Kardiyovasküler Derneği Sınıflandırılması ve Braunwald AAP klasifikasyonu göre yapılmıştır (Tablo 1-2).

Tablo 1. Kanada Kardiyovasküler Derneği Sınıflandırma Sistemi tarafından tanımlanan Anjina Pektoris derecelendirmesi (19).

Sınıf I: Yürümek veya merdiven çıkmak gibi günlük aktiviteler anjinaya neden olmaz. Uzun, hızlı ve yorucu işlerden sonra anjina gelişir.

Sınıf II Günlük aktivitede hafif kısıtlanma. Hızlı yürüyüş veya hızlı merdivenden tırmanırken, yokuş veya merdiven çıkarken, yemek sonrası yürürken veya merdiven çıkarken, soğuk havada, rüzgarda, duygusal stres altında, ya da uyandıktan sonraki ilk birkaç saat içinde anjina oluşur. Normal şartlar altında 100 metre yürüyüşten veya 1 kat merdiven çıktıktan sonra anjina oluşur.

Sınıf III Günlük fiziksel aktivitede belirgin kısıtlanma. Normal şartlar altında 50-100 metre yürümekle ve 1 kat merdiven çıkmakla anjina oluşur.

Sınıf IV Rahatsızlık hissetmeden hiçbir fiziksel aktivitenin yapılamaması. İstirahat anjinası görülebilir.

Tablo 2. Braunwald AAP klasifikasyonu (20).

Klasifikasyon		A. Sekonder AAP	B. Primer AAP	C.MI sonrası AAP (<2 hafta)
I	Yeni başlangıç, şiddetli veya artan şiddette anjina	IA	IB	IC
II	Subakut istirahat anjinası (>48 saat sonra)	IIA	IIB	IIC
III	Akut istirahat anjinası (48 saat içinde)	IIIA	IIIB	IIIC

AAP'ta göğüs ağrısı 15-30 dakika sürer. Dilaltı nitratlara 1-3 dakika içinde cevap verir. STEMI ve NSTEMI ise genellikle yanıt vermez. STEMI ve NSTEMI'de başlangıç çoğu zaman anidir ve akut olarak başlayan göğüs ağrısı veya rahatsızlık hissi, ilk semptom olabilir. Göğüs ağrısı, 30 dakikadan uzun, genellikle 1-2 saat sürer (8,17). AMI'lı hastaların yaklaşık yarısında anksiyete, bulantı, kusma, terleme, halsizlik, ölüm korkusu, baş dönmesi, bayılma gibi şikayetler, göğüs ağrısına eşlik eder. Kadınlar, yaşlılar ve diyabetik hastalar AKS açısından değerlendirilirken semptomlar daha gizli ve silik olabileceğinden daha dikkatli olunmalıdır (21,22). Semptomlar çok değişik şiddet ve karakterde olabilirler. Hastalar tipik göğüs ağrısı dışında AKS semptomu olarak pek çok değişik şikayetlerle başvurabilirler. Anjina eşdeğeri olarak tanımlanan bu semptomlar arasında sırt ağrısı, karın ağrısı, nefes darlığı, bulantı-kusma, diaforez, senkop, huzursuzluk ve baş dönmesi gibi özgün olmayan şikayetler vardır.

AKS şüphesi bulunanlarda özgeçmişte altta yatan hastalıklar, ilaç kullanım öyküsü, ailede KAH öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır. Hipertansiyon (HT), hiperlipidemi, sigara içimi gibi klasik risk faktörleri, akut iskemi lehine zayıf tahmini değere sahip olup, Diyabetes Mellitus (DM) ve kalp dışı vasküler hastalıklar, prognostik öneme sahip majör risk faktörleridir. DM ve HT öyküsünün olması kötü klinik seyir ile ilişkilidir (9,17,23).

1.5.FİZİK MUAYENE

AKS'de tanı koydurucu spesifik bir muayene bulgusu yoktur. Ancak komplikasyonların tanınmasında ve tedavinin yönlendirilmesinde yararlı fizik muayene bulguları mevcuttur. Fizik muayenenin esas amacı kontrolsüz hipertansiyon, hipertiroidi gibi iskemiye arttıran nedenleri, akciğer hastalıkları gibi eşlik eden hastalıkları ve hemodinamik dengesizlik ile sol ventrikül disfonksiyonuna ait bulguları saptamaktır. Akut koroner sendrom şüphesi olan her hastanın vital bulgularına bakılmalıdır. Hipotansiyon ve organ hipoperfüzyonuna ait bulgular, acil durum olarak kabul edilen kardiyojenik şoku düşündürmelidir. Literatürde kardiyojenik şokun daha çok STEMI'nda görüldüğü bildirilmektedir (24).

Fizik muayenede sol ventrikül disfonksiyonunu gösteren bulguların olması (raller, S3 gallop ritmi) kötü prognostik bir göstergedir. Periferik arterlerde nabız defisiti veya üfürüm olması da ekstrakardiyak vasküler bir hastalığa işaret eder ve

koroner arter hastalığının daha ciddi olduğunu gösterir. Kardiyojenik sok NSTEMI hastalarının % 5'inde görülür ve mortalite oranı % 60 civarındadır (24,25,26).

1.6.ELEKTROKARDİYOGRAFI (EKG)

AKS kliniği ile başvuran olgularda başvuru EKG'si gerek tanı koyduruculuk ve gerekse risk belirlenmesi yönünden önemli bir yöntemdir. EKG, hasta acil odasına geldikten sonra, ilk tıbbi temastan sonraki 10 dakika içinde çekilmeli ve yetkin bir hekim tarafından yorumlanmalıdır (27).

Eğer varsa, daha önceki EKG'ler ile karşılaştırma yapılması, sol ventrikül hipertrofisi bulunan, daha önce MI geçirmiş veya eş zamanlı kalp hastalıkları bulunan kişilerde özellikle değerlidir. EKG kayıtları en az 6 ve 24. saatte ve göğüs ağrısının / semptomların yeniden ortaya çıkması durumunda yinelenmelidir. Taburcu olmadan önce EKG çekilmesi önerilir. AMI'lı hastaların ancak % 50'sinin ilk EKG'leri tanı koydurucudur (7). Acil servise başvuruda AKS olan hastalarda çekilen ilk EKG'nin % 20 olasılıkla normal olabileceği unutulmamalıdır. Hastalar seri EKG takipleri ile izlenmelidir (28,29). Kalıcı (>20 dakika) ST yükselmesi farklı tedavi gerektiren STEMI varlığını düşündürür. STEMI'nde akut dönemde ST segmentinde yükselme ve T dalga sivrililiği, kontralateral derivasyonlarda resiprokal değişiklikler tanısaldır. Tipik göğüs ağrısı varlığında ST segment yüksekliği, AMI tanısında yüksek özgüllüğe ve duyarlılığa sahiptir. EKG'de arka arkaya en az iki derivasyonda ve bir mm'den fazla ST segment yüksekliği akut transmural miyokard enfarktüsünün tipik bulgusudur. ST segment elevasyonu birinci saatinde en yüksek düzeye ulaşır ve 10–20. saatte izoelektrik hatta döner (30). Ancak ST segment yüksekliğinin sol ventrikül anevrizması, perikardit, erken repolarizasyon, Wolf Parkinson White (WPW) Sendromu ve miyokarditlerde de görülebileceği ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır (38). Hiperakut dönemi takiben akut dönemde, R dalgası amplitüdünde azalma görülür ve patolojik Q dalgası belirir. ST segmenti izoelektrik hatta dönmeye ve T dalgası negatifleşmeye başlar. Subakut dönemde T dalgası negatiftir ve QS paterni gelişir. Patolojik Q dalgası amplitüdü 1 mm'den yüksek ve genişliği 40 ms veya daha fazladır. Semptomların başlangıcından 10-20 saat sonra ortaya çıkabilir (31).

ST elevasyonu olmayan MI'lı hastaların % 30'unda ST segment depresyonu görülür. ST segment depresyonu ve T dalga negatifliği, subendokardiyal iskemiye

işaret eder. İstirahat sırasında semptomlara eşlik eden geçici ST segment değişikliğinin olması ve semptomların kaybolması ile bu değişikliklerin de ortadan kalkması, akut iskeminin güçlü bulgusudur. Hastalarda belirti verdiğinde ek EKG çekilmeli ve belirti vermediği durumlardaki EKG ile karşılaştırma yapılmalıdır.

Endokardiyal iskemide, ST segmentinde depresyon, epikardiyal iskemide ST segmentinde yükselme görülür. Yüksek, sivri T dalgası da transmural iskemi işaretidir (31).

Angina sırasında EKG’de iki veya daha fazla komşu derivasyonda Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC)’ne göre bir mm’den fazla ST-segment çökmesi ACC/AHA’ ya göre 0,5 mm’den fazla çökmesi kararsız angina için tipiktir. Daha az özgül olmakla birlikte dominant R dalgası olan derivasyonlarda ESC’ye göre bir mm’den fazla ACC/AHA’ ya göre 2 mm’den fazla T dalga negatifliği de AAP için tipiktir. Göğüs derivasyonlarında derin, simetrik negatif T dalgaları çoğunlukla proksimal sol ön inen arter lezyonunu gösterir. Geçici dal bloğu örneği gelişmesi de kararsız anginada rastlanan bir bulgu olabilir.

Sol dal bloğunun mevcudiyeti EKG ‘de ön duvar MI bulgularını maskeler. Göğüs ağrısı ile birlikte yeni gelişmiş sol dal bloğu AKS lehinedir. EKG’de akut ST segment elevasyonu veya yeni gelişmiş sol dal bloğu olan hastalar reperfüzyon tedavisinden fayda görecekları için EKG’nin hastanın gelişinden itibaren ilk 10 dk içinde çekilmesi ve değerlendirilmesi önerilmektedir (30).

EKG’deki anormal bulgulara göre kardiyak iskemik olay ve ölüm riskinin değiştiğini öne süren çalışmalar mevcuttur (32,33). Bir çalışmaya göre ilk EKG’de T dalgası negatifliği görülen hastaların % 5,5’inde mortalite veya reenfarkt gelişirken ST segmentinde çökme ve yükselme olan hastalarda bu oran % 12,4 olarak saptanmıştır (34). AMI lokalizasyonuna göre EKG bulguları Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3. AMI lokalizasyonlarına göre EKG bulguları (30)

AMI Lokalizasyonu	ST segment elevasyonu lokalizasyonu
Yaygın ön duvar MI	V1-V6
Anterior duvar MI	V1-V2
Anteroseptal MI	V1-V4
Lateral duvar MI	D1-aVL ve V5-V6
Yüksek lateral MI	D1-aVL
İnferior duvar MI	D2, D3, aVF
Sağ ventrikül MI	V2R-V6R

1.7.KARDİYAK BELİRTEÇLER VE AKS TANISINDAKİ ROLLERİ

Miyosit hasarı olduğu zaman, sarkolemmal zarın bütünlüğü bozulmakta ve hücre içindeki makromoleküller önce interstisyuma daha sonra da mikrosirkülasyon ve lenfatikler yolu ile dolaşıma karışmaktadır (35). Bu belirleyicilerin dolaşımda görülme hızı ve zamanları, hücre içi lokalizasyonları, molekül ağırlıkları, lokal mikro dolaşım, kandan eliminasyon hızları gibi çeşitli faktörlerden etkilenir. Proteinin hücre içindeki yerleşimi miyokardiyal hasar sonrası dolaşıma katılım hızını etkiler. Bu nedenle hücre içerisinde serbest halde bulunan sitozolik proteinler, miyositlerdeki hasarı takiben dolaşımda daha erken belirir ve daha erken pik değerine ulaşır (36,37).

Miyokardiyal proteinin kardiyomiyosit, kardiyak interstisyum ve kandaki konsantrasyon farkı ne kadar çoksa hasar sonrası geçirgenliği artmış plazma membranından dolaşıma geçmesi de o kadar hızlı olmaktadır. Buna karşılık bağlı olarak bulunan proteinlerin dolaşıma geçmeleri için önce hücre içinde proteoliz ile serbestleşmeleri gerekir. Bu nedenle sitozolik proteinlere göre kana geçme hızları daha yavaştır ve pik değerine daha geç ulaşırlar (35,36,37).

Tablo 4’de kardiyak belirteçler hücre içine yerleşimlerine göre gösterilmiştir.

Tablo 4. Hücre içine yerleşimine göre kardiyak belirteçler

SİTOZOLİK	SİTOZOLİK VE YAPISAL	YAPISAL
CK	cTnT	Miyozin ağır zinciri
CK-MB	cTnI	(MHC)
LDH		Miyozin hafif zinciri
Kalsiyum bağlayan protein		(MLC)
S100 a		
Miyogloblin		
H-FABP		
Glikojen fosforilaz BB		

İdeal bir kardiyak belirteçte bulunması gereken özellikler aşağıda özetlenmiştir:

- ✓ Optimal bir özgünlük için, biyokimyasal belirteçlerin miyokardda yüksek oranda bulunması buna karşılık miyokard dışı ve serumda hiç bulunmaması gerekir.
- ✓ Optimal duyarlılık için, miyokard hasarını takiben süratle seruma çıkması ve serumdaki miktarı ile hasarın derecesi arasında uyum olması gereklidir.
- ✓ Ayrıca ölçüm metodunun kolay ve ucuz olması ve serumda tanıya olanak sağlayacak kadar yeterli sürede kalması şarttır.
- ✓ Uzun süre saklama koşullarında stabil olmalı.
- ✓ Miyokard hasarı olmayan hastalarda saptanmamalıdır.

Uzun yıllar boyu miyokard nekrozu tanısında CK, aspartat serum transaminaz (AST) veya laktat dehidrogenaz (LDH) gibi stoplazmik enzim seviyeleri aracılığıyla katabolik aktivite ölçümü kullanılmıştır. Daha sonra kardiyak spesifiteyi arttırmak için miyokard dokusunda yoğun olarak bulunan CK-MB, LDH-1 gibi izoenzimler kullanılmaya başlanmıştır. Son yıllarda ise CK-MB aktivite ölçümleri yerine CK-MB kütle ölçümleri tercih edilmiştir (38).

Günümüzde AKS tanısında kullanılan başlıca enzimler, CK-MB, miyogloblin, troponin T ve troponin I'dır (38). Ayrıca immünassay testlerindeki gelişmelere bağlı olarak non-enzimatik yapısal proteinler kullanılmaktadır. Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı proteinler, miyozin hafif zincirleri, miyozin ağır zincirleri ve glikojen fosforilaz izoenzim BB henüz araştırma aşamasındadır.

1.7.1.Kreatin Kinaz

Kreatin kinaz, herbiri 43.000 dalton ağırlığında iki monomerden oluşan bir enzimdir. Elektroforetik yöntemle 3 izoenzimi tanımlanmıştır.

1- MM izoenzimi: İskelet kası ve miyokardda bulunur.

2- MB izoenzimi: Çoğunluğu miyokardda, % 1–3 iskelet kasında bulunur.

3- BB izoenzimi: Beyin ve böbreklerde bulunur.

Normal miyokardın CK-MB aktivitesi ise iskelet kasıyla aynıdır. Bu nedenle tanısal duyarlılığı düşüktür.

CK-MB ölçümleri miyokard hasarı için spesifik olmakla birlikte iskelet kasında yaklaşık % 3 oranında CK-MB izoenzimi de bulunabilmektedir. Bu nedenle kardiyak spesifiteyi artırmak amacıyla bir CK-MB rölatif indeksi kullanılması önerilmiştir (39).

Bazı araştırmacılar CK-MB indeksinin % 2,5'in üzerinde olmasının miyokard hasarı lehine bir bulgu olduğunu belirtmişlerdir (46). Ancak yakın zamanda yapılmış bazı çalışmalarda miyokard hasarına bağlı CK-MB yükselmesinin % 2 kadar düşük oranlarda bile olabileceği gösterilmiştir (40).

CK-MB aktivitesi kardiyak hasarda CK-MB kütle ölçümüne göre daha özgün ve daha duyarlı bulunmuştur (41). AMI da göğüs ağrısı başlangıcından itibaren 4–10 saat içinde yükselmesi ve miyokard hasarına daha özgün olması geçmişte AMI'da CK-MB'nin altın standard olmasını sağlamıştır (42).

CK-MB pik serum değerlerine 24 saatte yükselir ve 2-3 gün içinde normale döner. Bu nedenle 4–6 saatte bir kardiyak enzim takibi yapılması uygun yaklaşımdır. CK ve CK-MB'nin seri ölçümleri ile enfarktüs büyüklüğü ve yaygınlığının tahmin edilebileceği gösterilmiştir (17).

Sonuç olarak başka birçok durumda da serum CK-MB değerleri yükselmektedir (kas hastalıkları, travma, renal klerensin düşük olduğu durumlar, peripartum evre, bazı akciğer, tiroid ve prostat tümörleri, vb.). CK-MB kalbe özgün olmayıp, ideal bir belirteç değildir.

1.7.2.Miyoglobin

AMI tanısında kullanılan eski belirteçlerindendir. Miyoglobin miyokarda özgü olmamakla birlikte en erken dönemde yükselen hassas bir biyokimyasal belirteçtir. Miyoglobin kalp ve iskelet kasında bulunur ve yaklaşık 17000 dalton ağırlığındadır. Miyokard enfarktüsünde göğüs ağrısı başlangıcından itibaren 2-4 saat içinde yükselir ve 6-10 saat içinde tüm AMI hastalarında yüksek saptanır, 12 saatte pik serum seviyelerine ulaşır (Tablo 4). Hızla böbreklerden atılır ve 24 saat sonra normal seviyelerine döner. Enfarkt büyüklüğünü ve reperfüzyonu değerlendirmede yararlıdır (43,44). Miyoglobinin miyokard hasarını belirlemede sensitivitesi oldukça yüksek olmasına rağmen kardiyak spesifitesinin düşük olması nedeniyle tek başına ölçümü, diagnostik olmayan EKG ile başvuran iskemik göğüs ağrılı hastalarda AMI tanısı koymada yeterli olmayıp, seri CK-MB, cTnT veya cTnI ölçümleriyle desteklenmelidir (9). Son çalışmalarda miyokardiyal nekrozun biyokimyasal belirteçleri olan troponin I ve T'ye kıyasla, enflamatuar sitokinler, hücrel adhezyon molekülleri, akut faz reaktanları, plak destabilizasyonu ve rüptürüne ait belirteçler ve miyokardiyal gerilmeye ait belirteçlerdeki artışların daha hızlı olduğu gösterilmiştir. Bu belirteçlerin hastanın toplam riskinin daha erken saptanmasını sağlayarak yüksek riskli hastaların belirlenmesine yardımcı olabileceği ileri sürülmüştür (45).

1.7.3.Troponin

Troponinler sadece çizgili kaslarda bulunur ve çizgili kasın kalsiyuma bağlı kasılma sürecinin regülasyonunda rol oynar. Kas hücresinin ince flameni aktin, tropomiyozin ve troponinden meydana gelir. Aktin, G-aktin monomerlerinin helikal formasyonu ile oluşur. Tropomiyozin uzun ince yapıdadır ve aktinin uzunluğu boyunca onun etrafını sarmal şeklinde sarar. Troponin kompleksi tropomiyozin boyunca 40 nm aralıklarla lokalizedir. Bu kompleks aktin ve miyozin ilişkisini düzenleyerek kas kontraksiyonunun hızını ve gücünü regüle eder (46,47).

Üç çeşit kardiyak troponin mevcuttur: kardiyak troponin I (cTnI), kardiyak troponin T (cTnT) ve kardiyak troponin C (cTnC).

- ✓ Troponin C, Ca^{++} 'u bağlayan komponent
- ✓ Troponin I aktine bağlanan, aktomiyozin ATP'azı inhibe ederek aktin miyozin etkileşimini engelleyen komponent
- ✓ Troponin T ise tropomiyozine bağlanarak troponin kompleksini ince flamene bağlayan komponent

Ca⁺⁺, troponin C'deki reseptöre bağlanır ve troponin subünitinin konfigürasyonunda spesifik değişiklik yaparak tropomiyozini aktindeki tropomiyozin bağlanan bölgeden uzaklaştırır ve böylece aktin ile miyozin ilişkisi kalkar, kasılma meydana gelir (46,47).

Troponin T, 37000 dalton ağırlığında asimetrik bir moleküldür. Troponin I, 24000 dalton ağırlığındadır. Dolaşımdaki seviyeleri çok düşüktür. Troponin T'nin büyük kısmı troponin kompleksine bağlı ise de % 6'sı sitozolde erimiş halde bulunur.

Troponin I'nın % 3'ü sitozoldedir. Büyük bir bölümü de kontraktıl yapı içindedir. AMI sonrasında günlerce serumda yüksek tespit edilmesi, kontraktıl apparatusun uzun sürede çözünmesinden kaynaklanmaktadır (40,46,47). Troponin yüksekliği 7–14 gün olmak üzere devam edebilir (Tablo 5). Bu da hücre nekrozunun göstergesidir. Troponin yüksekliği süresi ve enfarkt büyüklüğü, enfaktın tipi ve terapinin tipi arasında bir ilişki bulunmamaktadır (48). Ağırlığı fazla olmasına rağmen birçok çalışmada AMI'nın da troponin T'nin troponin I'dan daha erken yükseldiği gösterilmiştir. Bu durum belki de sitozolik havuz oranının fazla olmasındandır. Miyozitteki konsantrasyonu daha fazla olduğu için troponin T'nin yükselme konsantrasyonu troponin I'dan rölatif olarak daha yüksektir (49).

cTnT, AMI sırasında bifazik salınım kinetiği gösterir. İlk pik, semptomların başlangıcından itibaren ilk 24 saatte, ikinci pik ise yaklaşık 4. günde görülür. cTnI ise genellikle monofazik bir salınım kinetiğine sahiptir. Ancak bazı hastalarda ikinci serum piki de görülebilmektedir. cTnT daha komplekstir. Bu kardiyak form, iskelet kasında neonatal gelişim sırasında ve doku hasarı varlığında ortaya çıkmaktadır (46). cTnT ve cTnI AMI'nın 3-12. saatlerinde kanda yükselmeye baslar, 4-8 saatte sensitivite ve spesifiteleri % 93-100'e ulaşır. 12–24. saatlerde pik yaparlar. cTnI 7–10 günde, cTnT ise 10-14 günde normale döner (Tablo 5). Birçok çalışmada muhtemelen sitozolik komponentine bağlı olarak cTnT'nin cTnI'ya göre biraz daha erken yükselmeye başladığı gösterilmiştir (50,51). Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda miyokard hasarı olmaksızın cTnT yükselebilir ve yalancı pozitif sonuçlara neden olabilir. Bu nedenle AMI şüphesi olan böbrek yetmezlikli hastalarda cTnI daha güvenilir bir belirteçtir. Ayrıca kardiyak troponinler, konjestif kalp yetmezliği (KKY), siroz, ciddi hipertansiyon, ağır egzersiz, kardiyoversiyon, kardiyak ablasyon, ICD elektriksel uyarı, ağır perikardit, miyokardit, kemoterapotik bazı ilaçların (adriamisin gibi) toksik etkileri, kardiyak kontüzyon ve kardiyak

cerrahi sonrası da yükselebilir. Troponin yüksekliği, kardiyak olay riskinde ve mortalitede kötü prognoz işareti olarak kabul edilir (42,43).

1.8.ANSTABİL ANJINA PEKTORIS' DE KARDİYAK BELİRTEÇLER

Stabil olmayan anjina da reversibl hücre hasarı olduğu gibi irreversibl hasar da görülebilir (53). Kardiyak enzimler anormal derecede yükselme göstermez. CK-MB miyokardial hücre nekrozunun tespitinde altın standarttır. Son zamanlarda yeni kardiyak belirleyiciler geliştirilmiştir. Bu belirleyiciler miyokard nekrozunun teşhisinde sensiviteleri ve spesifiteleri daha yüksektir.

Miyogloblin iskemik injürden üç saat sonra serumda yükselmiş olarak tespit edilebilir. Sensitivitesi yüksek, ancak iskelet kaslarında bol bulunduğu için spesifitesi düşüktür (54). Bu durum, belki diğer yöntemlerle tespit edilemeyen, küçük alanla sınırlı miyokard hücre ölümünü yansıtmakta ya da iskelet kası hasarı olmuş hastalarda iskelet kasından salındığına işaret etmektedir (40).

Bir çalışmada troponin T, minör miyokardiyal hücre hasarı tespit edilmiş AAP'lı hastalarda CK-MB aktivitesinden daha sensitif bulunmuştur. Troponin T hastaların % 32'sinde pozitif iken CK-MB % 3'ünde pozitif bulunmuştur (53). Anstabil anjina atağı geçiren ve geçici ST-T değişikliği olan hastalarla karşılaştırıldığında, ST-T değişikliği olan hastalarda troponin T'nin daha fazla pozitif olma eğiliminde olduğu görülmüştür. Şiddetli iskemide hücre zarının bütünlüğü bozulduğu için sitozolik troponinlerin (T ve I) sızıntıyla hücre dışına çıkıp kana karışması sebebiyle, AAP'da troponinler pozitif bulunabilmektedir (Troponin T'nin % 6'sı, troponin I'nın % 3'ü sitozoldedir, ayrıca CK-MB'ye göre molekül ağırlıkları oldukça küçüktür). Bu durum troponinlerin kanda tespitinin hücre ölümü olmadan da tespit edilebileceğini göstermektedir (47,48).

Acil servise AAP ile gelen hastaların CK-MB değerleri normal iken, 1/3'ünden fazlasında troponin T ve I pozitif bulunmuştur. Kardiyak belirtici pozitif bulunan AAP'lı hastalarda, erken ve geç dönemde kardiyak olayların (ani ölüm, AMI) ortaya çıkma ihtimali daha fazla olmaktadır (55). AAP'lı 855 hasta üzerinde yapılan bir araştırmada ilk 30 gün içindeki mortalite ile troponin T arasındaki ilişki, CK-MB'den daha fazla bulunmuştur. Bu hastalarda mortalite ve diğer kardiyak komplikasyonlar artmış olarak tespit edilmiştir. AAP'lı hastalarda CK ve CK-MB'nin

yüksek bulunması irreversibl injürinin göstergesi olarak kabul edilmektedir. Ancak bu durum troponinler için kesin bir kural değildir (47,56).

Tablo 5. Miyokard hasarında kullanılan enzimlerin özellikleri

GÖSTERGE	Moleküler Ağırlık (Da)	İlk değerlendirme zamanı (saat)	Pik değere ulaşma zamanı (saat)	Normale dönüş zamanı
Miyoglobin	17800	1-4	6	12-24 saat
CTnI	cTnI	3-12	24	7-10 gün
CTnT	37000	3-12	12-48	10-14 gün
CK-MB	86000	3-12	24	48-72 saat
CK-MM (doku)	86000	1-6	12	38 saat
CK-MB (doku)	86000	2-6	18	bilinmiyor

1.9.TEDAVİ

AMI nedeniyle meydana gelen ölümlerin yarısı, hastaneye ulaşmadan olmaktadır. Hastane öncesi acil tedavi ilkeleri; ağrının azaltılması ve hayatı tehdit eden aritmilerin önlenmesidir. AMI’da ilk saatlerde başlıca ölüm nedeni ventriküler fibrilasyondur. Bu nedenle ilk saatlerde monitorizasyon ve defibrilatörün hazır tutulması önemlidir.

Acil servise başvuran hastalara süratle hikaye, fizik muayene, EKG yardımı ile tanının konması gerekir. Yüksek riskli hastalar KYBÜ’ye yatırılmalıdır. Kardiyak belirtiçlere bakılmalı ve 4-6 saat aralılarla EKG-kardiyak belirleyici takibi yapılmalıdır. İlk 4-6 saat içinde başvuran EKG’de STEMI olan hastalara trombolitik tedavi verilmelidir. Trombolitik tedavinin başarısız olduğu durumlarda primer PTCA yapılmalıdır. AAP’ta total koroner oklüzyon olmadığı için trombolitik tedavi verilmez. Plak içi kanamayı arttırarak klinik tablonun ağırlaşmasına neden olabilir.

1.10.TİROİD BEZİ VE TİROİD HORMONLARI

Tiroid bezini ilk tanımlayan ikinci yüzyılda Galen olmuştur. Beze tiroid adını veren ise 1656 yılında bez üzerine ilk monografi yazan Thomas Wharton' dur.

Tiroid bezi boynun alt kısmında, trakeanın anterior yüzünde, larinksin hemen aşağısında, tiroid ön grup kaslarının arkasına yerleşmiştir. İstmus ile birbirine bağlanan sağ ve sol loblardan oluşur ve erişkindeki ağırlığı 15–20 gram kadardır.

Büyükliğünün belirlenmesi tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinde önem taşır (57,58). Tiroid bezi, superior ve inferior tiroid arterlerinin oluşturduğu zengin bir damar ağına sahiptir. Bezin mikroskopik görüntüsü, zengin bir bağ doku ile bu dokunun içine yerleşmiş sferik foliküllerden oluşmaktadır. Foliküler yapı çoğunlukla kübik epitel hücrelerinden oluşur. Bu hücrelerin boyu, metabolik aktivite ile değişir, metabolik aktivite arttıkça boyları da uzayarak prizmatik görünüm kazanır. Foliküllerin içi temelde tiroglobulin moleküllerinin oluşturduğu aköz protein yapıda kolloidle doludur. Foliküller arasında ise nöroektodermal orjinli, ana fonksiyonu kalsitonin üretimi olan C hücreleri yer alır (58).

1.10.1.Tiroid Hormonlarının Sentezi ve Salgı Mekanizması:

Tiroid hormonları tirozin amino asidine iyot bağlanması ile oluşurlar. Bezin en fazla sentezlenen hormonu tiroksin (T4), en etkin hormonu ise triiyodotironin (T3) dir. Tiroksinin etkinliği çok şüpheli bulunmakta ve birçok araştırmacıya göre T3'ün ön maddesi olarak görülmektedir. Tiroid bezinin salgıladığı başlıca tiroid hormonu T4'tür. Plazma total T3'ünün sadece % 20'si tiroid bezi tarafından salgılanmakta olup, geri kalan % 80'lik kısım ise periferde T4'ün deiyodinizasyonu sonucu oluşur.

Organismaya gereken miktarda tiroid hormonunun yapımı, uygun miktarda dış kaynaklı iyodun bulunmasına bağlıdır. Plazmadaki T3 ve T4'ün büyük bir kısmı proteinlere bağlı olarak dolaşırlar. Daha küçük bir kısım ise serbest durumdadır. Hücre içine girip biyoaktivite gösteren yalnızca serbest fraksiyonlardır. Tiroid stimulan hormon (TSH) ile karşılıklı birbirini ayarlama da yine bu serbest hormonlar tarafından gerçekleştirilir. Vücutta metabolik olayların sürekliliği için, tiroid hormonlarının kontrollü olarak devamlı salgılanması gerekir. Kontrol mekanizması öncelikle hipotalamus-hipofiz-tiroid aksından geçer. Bezin içsel otokontrol sistemi, bezdeki organik iyodun konsantrasyonu ile regüle edilir. Bunun dışında limbik

sistem aracılı hipotalamik uyarılar, hipofiz bezindeki nörohumoral değişimler, atmosferik ısı değişimleri gibi çevresel faktörler ve tiroid hormonlarının salgılanmasında etkili olan pek çok faktör sıralanabilir (57).

Tiroid hormonları dolaşımında 3 çeşit “taşıyıcı protein” ile taşınırlar.

1. Tiroksin bağlayan globulin (TBG): Plazmada en düşük konsantrasyonda bulunmasına karşın T3 ve T4’e afinitesinin yüksek olması nedeniyle dolaşımdaki hormonların % 70’ini taşır.

2. Tiroksin bağlayan prealbumin (TBPA): Bugün “Transthyretin” olarak isimlendirilen protein plazmada orta derecede konsantrasyonda bulunur. T4’e ilgisi T3’e oranla daha yüksektir. Dolaşımdaki T4’ün % 20’sini taşırken, T3’ü hemen hiç bağlamaz.

3. Albümin: T4 ve T3 için düşük afiniteye sahip olmasına rağmen plazma konsantrasyonunu yüksektir. T4’ün %10’u ve T3’ün %30’unu taşır.

Tiroid bezinin hormon sentezlemesi, depolaması ve salgılaması hipotalamus-hipofiz- tiroid bezi ekseninde sıkı kontrol altındadır. Tetikleme olayı, hipotalamusun tiotropin serbestleştirici hormon (TRH) sentezi ile başlar. TRH, bir tripeptittir. Hipotalamusun supraoptik ve supraventriküler bölgesindeki “nükleusların” nöronları tarafından sentez edilir ve hipotalamus dışı beyin, medulla spinalis, hipofiz ve diğer vücut dokularında olasılıkla nörotransmitter olarak bulunur. TRH salgılandıktan sonra önce hipotalamusta depolanır, sonra portal sisteme katılarak adenohipofizde TRH reseptörlerini uyarır. Hipofiz hücrelerinin salgıladıkları TSH dolaşım yolu ile tiroid bezine ulaştığında endokrin bez aktive olur, tiroidin iyodu tutması artar, iyodür taşınması hızlanır ve tiroid hormonlarının sentez ve salgısı artar. TSH tiroid hormon salgısını düzenleyen başlıca etmendir. TRH, TSH’nin salgılanması üzerine dozla ilgili dolaysız bir etki yapar.

Özetle hipotalamus-hipofiz-tiroid ekseninde sırasıyla TRH-TSH-T4-T3 hormonları salgılanır. Bu noktadan itibaren hormonların (-) feed back etkisi başlar. Tiroid hormonları hipofiz bezini etkiler, TSH sentez ve salgısının azalmasıyla TRH da azalır. Ancak T3, T4 hormonlarının hipotalamik düzeyde baskılayıcı etkisi mekanizma olarak kesinleşmemiştir (57,58, 59,60).

1.10.2.Tiroid Hormonlarının Fizyolojik ve Biyolojik Etkileri:

1.10.2.1.Hücresel düzeyde etkileri:

Tiroid hormonları tüm vücut hücrelerini etkileyen, hücrelerde yapısal proteinlerin, enzim proteinlerinin ve taşıyıcı proteinlerin artmasını sağlayan hormonlardır.

Hormonların etkisiyle vücudun her hücresinde işlevsel aktivite artar, metabolizma hızlanır. Tiroid hormonlarına özgün reseptörler hücre içinde her noktada bulunabilir. Plazma membranında, mitokondrilerde ve nükleusda hormon reseptörleri saptanmıştır. Nükleusda çoğunlukla T3 hormonuna özgün reseptörler bulunur, uyarılmaları gen transkripsiyonunu etkiler. Sonuç olarak hücrede protein sentezi artar.

Mitokondriler üzerinde tiroid hormonlarının etkisi, özgün reseptörler aracılığıyla olur. Reseptörler mitokondrinin dış yüzünde ve iç membranında bulunur, T3'e afinitesi yüksektir. Reseptörlerin T3 ile uyarılması ile RNA sentezi hızlanır, organelde protein sentezi artar. Mitokondri RNA'sının yönlendirdiği protein sentezinde oksidatif solunum zincirinde görevli enzimler sentezlenir. Böylece ATP yapımı artar, O2 tüketimi hızlanır, ısı oluşumu artar.

Tiroid hormonları, hücre membranındaki reseptörlerle de etkileşerek protein kinazları aktive ederler. Ek olarak tiroid hormonlarının etkisiyle metabolizma hızlanır, hücrenin glukoz, aminoasit gibi yapıtaşlarına gereksinimi artar ve membran reseptörleriyle etkileşim vasıtasıyla transport proteinlerin yapımı artar. Hemen tüm hücrelerin membranlarında bulunan Na-K ATPaz'ın sentezi tiroid hormonlarının kontrolü altındadır. Ca-ATPaz yine hücre membranında bulunan ve hücreden Ca'u uzaklaştıran bir enzimdir. Ca'un hücre içinde artması fonksiyonel aktiviteyi artırır. Tiroid hormonları bir yandan metabolizmayı artırırken, diğer taraftan Ca'u hücreden uzaklaştırarak metabolik dengenin kurulmasını sağlar. Hücrelerde oksidatif stres, oksijen radikalleri ve antioksidan savunma ürünlerinin etkisi altındadır. Tiroid hormonları bu ürünlerin dengeli oluşmasını sağlayarak, hücreleri oksidatif strese karşı korur.

1.10.2.2.Büyüme Üzerine Etkileri:

Tiroid hormonları fetal, neonatal ve çocukluk dönemlerinde büyüme için, erişkin dönemde organların yenilenmesi ve sağlıklı kalabilmesi için mutlaka gereklidir.

Fetal dönemde hormon eksikliğinde ciddi nöronal defektler gelişir. Çocukluk döneminde eksikliğinde kemiklerin erken kapanması ve cücelik, fazlalığında ise aşırı

büyüme görülmektedir. Dengeli bir büyüme ve olgunlaşma uygun protein yapımını gerektirir. Tiroid hormonları, hücre büyümesi ve farklılaşmasında gerekli, özgün proteinlerin yapımını hızlandırır. Çoğunlukla büyüme faktörleri adıyla tanımlanan insüline benzer özellikler gösteren faktörleri mRNA düzeyinde etkiler. Tiroid hormonlarına bağlı olarak regüle edilen genlerle büyüme hormonu (GH), TSH, karaciğer büyüme faktörleri gibi yapıların sentezi sağlanır. Bu nedenle vücut gelişimi ve büyümesinden birinci derecede sorumlu hormon, tiroid hormonudur (58,59).

Karbonhidratları, hem sentez hem yıkım yönünden etkiler. Glukozun hücrelere girişini artırırken, hücre içinde glikoliz olayını hızlandırmakta, glukoneogenezi artırarak kan glukozunu düzenleyici etki yapmaktadır. Yağların sentezi, mobilizasyonu, karaciğerde depolanması, kolesterole dönüştürülüp vücuttan atılması tiroid hormonlarıyla kolaylaşır. Net etkisi serum trigliserit düzeyini düşürmektir. Flavin mononükleotid sentezi, karotenin A vitaminine dönüşmesi gibi, B12, tiamin, riboflavin ve C vitamini kullanılması gibi pek çok vitaminin yapımı, aktivitesi, kullanımı ve klirensi tiroid hormonları ile artırılır (58,59).

1.10.2.3.Sistemler üzerine etkileri:

Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri öncelikle sempatik sinir sistemini aktive etmesiyle ilgilidir. Fizyolojik koşullarda, kalpte ileti hızının artmasını, miyokardın kasılma gücünün kuvvetlenmesini, izometrik gerimin artışı ile kalbin atım hacminin artmasını sağlar. Periferik damarlarda dilatasyona, sistolik basıncın artmasına, diastolik basıncın düşmesine neden olur (61).

Solunum sisteminde soluk alma frekansının arttığı, solunumun derinleştiği gözlenir. İskelet sisteminde, kasların gelişimi, metabolizması ve işlerliği tiroid hormonlarının hem anabolik hem de katabolik etkisiyle düzenlenmektedir. Kas dokusu içinde, kapiller zenginliği artırarak oksijenlenmeyi kolaylaştırır. Kemik ve mineral metabolizmasının regülasyonunda tiroid hormonlarının önemli rolü vardır. Tiroid hormonları kemik hücrelerini direk uyarak kemik dönüşümünü artırır (62).

Tiroid hormonları tüm steroid hormonların kullanımını artırır, salgılanmasını düzenler. Sex steroidleriyle ilişkisi, hipotiroidili hastalarda; libido azlığı, impotans, menoraji, polimenore, amenore gibi bulgularla izlenmektedir. Merkezi sinir sisteminin gelişimi ve organizasyonu tiroid hormonlarıyla sıkı ilişki içindedir. Tiroksin etkisiyle, nöron farklılaşması, akson büyümesi, sinaptogenez ve

miyelinizasyon gelişir. Tiroksin, beyindeki bazı gelişimsel olayların hızını ayarlar ve gelişimsel zamanlamaları denetler (58,59).

1.10.3.Tiroid Bozukluklarının Laboratuvar Değerlendirilmesi

1.10.3.1.Tiroid fonksiyon testleri

Tiroid hastalıklarının tanı, tedavi ve izlenmesinde en önemli testler, TSH, serbest T3 (sT3), serbest T4 (sT4) bugün en sık kullanılan testlerdir. Tiroid fonksiyon testleri içinde hipotalamo-hipofiz-tiroid eksenine en önemli bilgileri TSH testi verir.

TSH ölçümü: Tiroid fonksiyonlarının temel testidir. Hipotiroidi kadar tirotoksikozun tanısında da kullanılmaktadır ve hipotiroidinin primer ve santral nedenlerinin ayırımında yararlıdır.

TRH uyarı testi: Testin amacı, TRH hormonu ile dışarıdan uyarak TSH'ın salgılanma yeteneğini ve tiroid hormonları ya da diğer etmenler ile baskılanma derecesini saptamaktır.

Total ve serbest T4: Serum total T4 ölçümü yalnız hormon miktarını değil serumdaki hormon bağlayan proteinlerin düzeyini de yansıtır. Bu nedenle proteinlere bağlanma oranını gösteren bir test (serum tiroksin indeksi) ile birlikte değerlendirilmesi gerekir. Hipotiroidide T3 ölçümü tanı koydurucu olmadığından T4 değerleri ölçümü gereklidir ve hipotiroidide T4 düzeyi azalır. Tirotoksikozun başlangıç döneminde bazen total T4 normal iken sT4 yüksek bulunabilir. Günümüzde sT4 ve TSH'ın birlikte ölçülmesi tiroid hastalıklarının tanısında başlangıç testleridir.

Total ve serbest T3: TSH'ın düşük T4'ün normal olduğu hastalarda T3 toksikozu ile subklinik tirotoksikozun ayırımında, antitiroid tedavi sırasında T4'ü normal, T3'ü yüksek olan hastaları saptamada, T3/T4 oranının saptanmasında, nüksün erken belirlenmesinde, aktif hormon aşırılığını saptamada kullanılan bir testtir. T3'ün düşük olması hipotiroidinin tanısı için yeterli değildir.

1.10.3.2. İzotopik incelemeler

Tiroid hormon-bağlanma oranı ya da T3-Resin Uptake'i, Tiroid sintigrafisi, Perklorat ile kovma testi, T3 supresyon testi, Tiroid bezinin radyoiyodu yakalama testi (RAIU), plazmadaki proteine bağlı radyoiyod oranı (PBI-131)

1.10.3.3. Görüntüleme yöntemleri

Ultrasonografi, Tomografi ve/veya Manyetik Rezonans

1.10.3.4. İnce iğne aspirasyon biyopsisi

Malign lezyonların saptanmasında % 98,9 oranında başarılıdır.

1.10.3.5. İmmunolojik testler

Bunlar; tiroglobülin otoantikoru, tiroid peroksidaz otoantikoru, TSH reseptör otoantikoru, T3 ve T4'e karşı antikorlar, TSH'a karşı antikorlar ve orbital antijenlere karşı antikorlardır (58,63).

1.10.4. TİROİD HASTALIKLARI

1.10.4.1. HİPERTİROİDİZM

1.10.4.1.1. Hipertiroidizm-Tirotoksikoz

Hipertiroidizm; değişik nedenlere bağlı olarak tiroid hormonlarının kandaki konsantrasyonlarının artması anlamında kullanılır. Tirotoksikoz; sT4, sT3 veya her ikisinin olmak üzere tiroid hormonlarının serumdaki konsantrasyonları arttığı zaman oluşan kliniğe ait hipermetabolizma ve hiperaktivite sendromunu ifade eder. Hipertiroidizme neden olan hastalıklar tiroid bezi kaynaklı olabileceği gibi, hipofiz ya da hipofiz dışı nedenlerle de meydana gelebilir (Tablo 6)

1.10.4.1.2. Subklinik hipertiroidizm

TSH düzeyinin düşük olmasına karşılık, serum T3 ve T4 düzeylerinin normal sınırlar içinde olması ile karakterize durumdur. Nedenleri hipertiroidizm nedenleri ile aynıdır. En sık neden ise dışarıdan alınan tiroid hormonudur. Endojen subklinik hipertiroidi sıklığı ancak % 0,6–1.1 arasındadır. Endojen subklinik hipertiroidi nedenleri arasında, yeterince tedavi edilmemiş hipertiroidi, erken dönem Graves, iyota bağlı hipertiroidi, soliter otonom adenoma ve tiroidit sayılabilir. Subklinik

hipertiroidi olgularında semptomlar olmayabilir veya ılımlı düzeyde olabilir (63,64,65).

Tablo 6. Hipertiroidi Nedenleri

- ⌚ Toksik diffüz guatr(Graves hastalığı)
- ⌚ Toksik nodüler guatr
- ⌚ Toksik adenom
- ⌚ Toksik multinodüler guatr
- ⌚ Tiroidit
- ⌚ Subakut granümatöz
- ⌚ Subakut lenfositik
- ⌚ İlaç alımına bağlı tiroiditler
- ⌚ İyot ve iyot içeren ilaçlara bağlı
- ⌚ Tirotoksikozis faktisya
- ⌚ Tirotoksikozis medikamentoza
- ⌚ Tiroid karsinomu
- ⌚ Tirotropin (TSH) salgılayan hipofiz tümörü
- ⌚ Toksik struma ovarii (Ektopik hipertiroidizm)
- ⌚ Trofoblastik tümörler
- ⌚ Koriokarsinom
- ⌚ Hidatiform mol
- ⌚ Testislerin embriyonal hücreli karsinomu

1.10.4.1.3.Hipertiroidizmin Klinik Özellikleri

Hipertiroidizm, tiroid bezinin sık ve önemli bir hastalığıdır. En sık neden olan Graves hastalığında görülen semptom ve bulguların sıklığı ve şiddeti hastadan hastaya farklılıklar gösterir. Bunu belirleyen hastanın yaşı ve bir ya da daha fazla sistemde bunların artmasına ya da azalmasına neden olacak olan ve zaten var olan

işlevsel bozukluklardır. Semptomların derecesi hipertiroidinin şiddetine ve süresine bağlıdır (Tablo 7)

Tablo 7. Toksik diffüz guatrli hastalarda bulunan semptom ve bulgular.

Semptomlar	Bulgular
⌚ Sinirlilik ⌚ Aşırı terleme ⌚ Sıcağa tahammülsüzlük ⌚ Aşırı hareketlilik ⌚ Yorgunluk ⌚ Çarpıntı ⌚ Dispne ⌚ Güçsüzlük ⌚ İştah artması ⌚ Diyare ⌚ Kilo kaybı ve kilo alamama ⌚ Menstrüel bozukluklar	⌚ Guatr ⌚ Taşikardi ⌚ Cilt değişiklikleri ⌚ Tremor ⌚ Tiroidde üfürüm ⌚ Göz bulguları ⌚ Kalp yetmezliği ⌚ Atrial fibrilasyon ⌚ Splenomegali ⌚ Jinekomasti ⌚ Palmar eritem ⌚ Pretibial miksödem

1.10.5. TROİD HORMONLARININ KARDİYAK KOMPLİKASYONLARI

1.10.5.1. ATRİAL FİBRİLASYON

Tiroid hormonlarının kalp ve vasküler sistem üzerinde kardiyak outputu artırmak ve vasküler direnci düşürmek yoluyla inotropik, kronotropik ve lusitropik etkileri vardır. Bu etkiler daha az derecede olmakla birlikte subklinik hipertiroidizmde de izlenmektedir.

AF, hipertiroidi hastalarında sıkça görülmekte ve bazen başlangıç semptomu olarak gelişebilmektedir. Bu konudaki çeşitli çalışmalar göstermektedir ki, hipertiroidi hastalarında % 10-15 arası bir prevalansa sahip AF, erkeklerde kadınlara

oranla daha sık izlenmektedir (66). Prevalans, yaşla doğru orantılı olarak artmaktadır. Genel popülasyonda yapılan bir karşılaştırmada prevalans 60 yaş altında <%1 iken, 80 yaş üzerine >%8 bulunmuştur. Tirotoksikozun klinik tanısı özellikle yaşlı bireylerde çok belirgin olmayabilir ve AF bu hastalarda dominant bir veri olabilir. Yakın zamanda AF atağı geçiren hastaların çoğunda, TSH düzeyindeki anormallik sık rastlanan bir durum olmasına rağmen, yeni başlangıçlı AF'lerin % 1'inden azı hipertiroidizm nedeniyle oluşmaktadır. Bu nedenle AF geçirmiş hastalara uygulanan rutin TSH taraması, klinik olarak tiroid hastalığı tanımlanmayan kişilere de uygulanmalıdır. Aksi takdirde AF, subklinik tiroid hastalığının ilk belirtisi olacaktır. Hipertiroidili hastalarda AF çoğunlukla akut başlar ve kendiliğinden sinüs ritmine döner. Ritmin spontan olarak düzelmesi, 60 yaş altı ve daha önceden kalp hastalığı olmayan, kısa süreli hipertiroidizm yaşayan bireylerde, ötiroid durumun geri kazanılmasıyla 6 hafta içinde beklenen bir durumdur. Eğer ötiroid duruma dönülmesinin ardından 3–4 ay geçmişse, spontan düzelme beklenmez. AF'si olan hipertiroidi hastalarına antikoagülan tedavi verilip verilmemesi çelişkili bir durumdur. Her hastada kanama riski, sistemik emboli riskiyle karşılaştırılmalıdır. Bazı yazarların epidemiyolojik bilgiler doğrultusunda, tirotoksik AF'li hastalarda tromboemboli oluşma oranının, nontirotoksik nonvalvüler AF'ye göre daha fazla olduğu savunmalarına karşın, genel görüş diğer nedenlerle oluşan AF ile tirotoksik AF arasında fark olmadığı yönündedir (61,64,66,67) .

Hipertiroidizm ve ilişkili kardiyak nedeni olan hastalıklar şu şekilde sıralanabilir:

1. Ateroskleroz
2. Kardiyovasküler Risk Faktörleri
3. Lipidler:
4. Hipertansiyon
5. Sigara
6. Endotelyal disfonksiyon
7. Homosistein
8. CRP, İnsülin direnci ve koagülasyon anormallikleri

1.10.5.2.Ateroskleroz

İlk olarak 1878 yılında Greenfield 58 yaşında miksödemli bir kadının otopsisinde yaygın ateroskleroza rastladı. 1883 yılında Kocher, aterosklerozun genelde

tiroid bezinin çıkarılmasından sonra artan bir biçimde oluştuğunu gösteren çalışmalar yaptı. O günden bu yana, birçok çalışmada hipotiroidi ile ateroskleoz hep ilişkilendirilmiştir (68). Koroner arter aterosklerozu, yaş ve cinsiyete bağlı olarak kıyaslandığında hipotiroidi hastalarında kontrollere oranla iki kat daha fazla görülmekte ve tiroid hormonu tedavisi ile ilerlemesinin önüne geçilebilmektedir. Diğer arterlerde ateroskleroz sıklığı konusunda daha az çalışma yapılmıştır. Arterlerin erken dönem yapısal ve fonksiyonel tahribatları, müküler arterleri elastik arterlerden daha çok etkiler. Artmış TSH düzeyi kadınlar için periferel arteriel hastalıkların gelişimi açısından risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Belirgin ve subklinik hipotiroidizm hastalarında, tiroid hormonu replasman tedavisi karotid intima-media kalınlığını azaltmıştır (69). Ötiroid hastalarda da tiroid hormonları ve ateroskleroz arasında bir bağlantı olduğu öne sürülmüştür. Bu konuda yapılan bir çalışmada erkek ötiroidik hiperlipidemili hastalarda, karotid aterosklerotik lezyonlar incelendiğinde, düşük sT4 seviyesinin ateroskleroz açısından bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir(70). 100 hastada yapılan anjiyografik bir çalışmada ise, normal değerler içindeki tiroid hormonu varyasyonları hastaları, koroner aterosklerozun oluşumu ve gelişimi açısından etkileyebilmektedir.

1.10.5.3.Kardiyovasküler Risk Faktörleri

Hipotiroidi hastalarında artmış kardiyovasküler morbidite, yükselmiş LDL seviyesi ve diyastolik hipertansiyon ile ilişkilendirilmiştir. Belirgin hipotiroidi ve bazı subklinik hipotiroidili hastalarda ateroskleroz için risk faktörleri olan hiperhomosisteinemi ve endotelyal disfonksiyon arasında önemli bir ilişki saptanmıştır.

1.10.5.4.Lipidler

Yağların oluşumu ve taşınması tiroid hastalıkları esnasında sekteye uğrar. Belirgin hipotiroidi, hiperkolesterolemi ile karakterizedir. Hiperkolesterolemili hastaların % 4-14'ünde hipotiroidi saptanmıştır. (71). Hipotiroidide LDL kolesterol ve apolipoprotein B düzeyi artmıştır, çünkü LDL'nin karaciğerdeki reseptör sayısı azalmış ve buna bağlı olarak da LDL klerensi düşmüştür. HDL düzeyleri normal hatta şiddetli hipotiroidide artmış bulunabilir. Çünkü tiroid hormonları tarafından regüle edilen kolesterol-ester transfer protein ve karaciğer lipazının aktivitesi azalmıştır. Lipoprotein düzeylerindeki değişiklikler sT4 düzeyi değişiklikleriyle

koreledir. TSH düzeyini baskılayan dozlarda uygulanan tiroksin tedavisi ile lipid profili de düzelmektedir.

Subklinik hipotiroidizmle ise serum lipid düzeyleri değişkenlik göstermektedir. Bir kısım hastada serum total kolesterol ve LDL düzeyleri ötiroid hastalara göre yüksek bulunmuştur. Ancak bir kısım hastada serum kolesterol düzeyleri ötiroid kontrollere göre daha düşük izlenmiştir. Sonuç olarak belirgin hipotiroidi, özellikle LDL olmak üzere lipidler üzerinde açık bir etkiye sahipken, tiroid hormonlarının hafif düzeydeki yetersizliğinin etkisi daha sınırlıdır (71).

1.10.5.5.Hipertansiyon

Belirgin hipotiroidi özellikle diyastolik değerleri olmak üzere kan basıncını etkileyebilir. 169 belirgin hipotiroidili kadını içeren bir çalışmada, ötiroid kontrollere göre hipertansiyon prevalansı 3 kat artmış bulundu. Ötiroid olup kan basıncı normal olan hastaların hipotiroidizmle sonuçlanan tiroidektomi sonrası diyastolik kan basıncında yükselme saptandı (72).

Subklinik hipotiroidizmle hipertansiyon konusunda yapılmış çalışmalar ise sınırlıdır. Luboshitzky ve arkadaşlarının yaptığı iki küçük çalışmada, subklinik hipotiroidizmlı kadınlarda ötiroid kontrollere göre diyastolik kan basıncı daha yüksek bulunmuştur. Hipotiroidizmdeki geri dönüşümlü sistolik ve diyastolik hipertansiyondaki potansiyel mekanizma, periferik vasküler dirençte ve arteriel sertlikte artmayı içerir. Vazokonstrüksiyon, vasküler düz kaslar üzerinde vazodilatatör T3 etkisinin olmayışı ya da dolaşımdaki yüksek noradrenalin düzeyi ve β -adrenerjik reseptör sayısında azalma nedeniyle gelişebilir. Hipotiroidili hipertansif hastaların yarısından fazlası düşük plazma renin aktivitesi gösterir. Hipotiroidizmde anjiotensin düzeyleri ve atrial natriüretik faktörde düşüklük saptanmıştır. Yine plazma vazopressin düzeyleri bir miktar artmakta ve replasman tedavisi ile düzeltilmektedir.

1.10.5.6.Sigara

Sigara ile hipotiroidizm arasında sinerjistik etkiler rapor edilmiştir. Belirgin hipotiroidili sigara içenlerde, sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında total ve LDL kolesterol düzeyleri artmış, kreatin kinaz konsantrasyonları yüksek bulunmuştur. Bu durum, tiroid hormonlarının hedef dokudaki etkisinin sigaraya bağlı olarak bozulması nedeniyle olabilir (73).

1.10.5.7.Endotelyal disfonksiyon:

Endotelyal disfonksiyon, aterosklerotik oluşumun erken bulgusudur ve oluşum için başlangıç anahtarı olabilir. Bu durum vasküler hastalıklarla hipotiroidizm ilişkisini açıklayabilir. Bu hastalarda aynı zamanda hiperlipidemi de olması bozukluğun hipotiroidiye bağlanmasını zorlaştırır. Son zamanlarda yapılan iki çalışmada tiroid replasman tedavisi ile endotelyal fonksiyonlarda düzelme görülmüştür. Bir çalışmada düzelme, kan basıncı, serum lipidleri, homosistein düzeyleri ve yüksek- sensitif C- reaktif protein düzeyinde değişiklik olmaksızın saptanmıştır.

1.10.5.8.Homosistein

Homosistein, kardiovasküler hastalık için, prematür ateroskleroz ve venöz trombozdan bağımsız bir risk faktörüdür. Plazma homosistein konsantrasyonu, genetik, nutrisyonel ve edinsel faktörler tarafından kontrol edilmektedir (74).

Tiroid hormonları gen ekspresyon ve homosistein metabolizmasında yer alan çeşitli enzimlerin modülasyonu yoluyla homosistein düzeyini etkiler. Bir kısım çalışmalarda, hipotiroidizmde homosistein konsantrasyonunun artması, folik asit düzeyinde veya renal fonksiyonlardaki değişmelerle açıklanmıştır (75).

Belirgin hipotiroidizmden farklı olarak, subklinik hipotiroidizmin hiperhomosisteinemi ile ilişkisi gösterilememiştir (75).

1.10.5.9.CRP, İnsülin direnci ve koagülasyon anormallikleri

CRP, bir kısım akut veya kronik hastalıkta konsantrasyonu artan bir akut faz proteindir. Belirgin ve subklinik hipotiroid hastalarda kontrollerle karşılaştırıldığında, CRP düzeyinin kandaki seviyesi artmıştır. Buna karşılık subklinik hipotiroidi hastalarında tiroksin tedavisi ile CRP seviyesi düşme göstermez. İnsülin direnci veya metabolik sendrom, diyabeti olmayan bireylerde bile kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörüdür. Hipotiroidi, insülin direncine neden olmuyor gibi görünse de TSH düzeyi yüksek saptanan insülin dirençli bireylerde, insülin duyarlı bireylere göre LDL düzeyi daha yüksek saptanmıştır (76).

Hipotiroidizm, prokoagülan ve antikoagülan yetmezliğe neden olabilir. Orta düzeyde hipotiroidizmlili hastalarda von Willebrand faktör düzeyleri ve fibrinolitik

aktivite düşerken, şiddetli hipotiroidizmi olanlarda fibrinolitik aktivite artmaktadır (67).

Tiroid hastalıklarıyla, özellikle serebral küçük damar hastalığı (ak madde lezyonları) olmak üzere serebral anevrizma ve SAK (subaraknoid kanama) arasında da ilişki olabileceği düşünülmektedir. Ancak bu konuda yapılmış çalışmalar henüz yeterli düzeyde değildir (67).

1.10.6.HİPOTİROİDİZM

1.10.6.1.Hipotiroidizm

Tiroid hormonu yapımının azalması veya bu hormona karşı doku düzeyinde direnç gelişmesi sonucu ortaya çıkan ve tiroid bezinin en sık görülen hastalığı hipotiroidizmdir. Hipotiroidizmin en sık nedeni, bezin hormon yapımını ve salgılamasını azaltan primer hipotiroididir. Hipofiz veya hipotalamus kaynaklı olursa sekonder veya santral hipotiroidi olarak adlandırılır ve son iki durum daha seyrek izlenir (Tablo 8).

Primer ve sekonder ayrımını yapmada, azalan tiroid hormon düzeyine karşılık TSH düzeyindeki logaritmik artış bir belirteçtir (77). Primer hipotiroidinin tanısı için zorunlu olan test TSH ölçümüdür. Primer hipotiroidide ST4 azalır, TSH artar. Sekonder hipotiroidide ve tiroid bezi dışı hastalıklarda ise ST4 düşük, TSH normal veya düşük olur.

1.10.6.2.Subklinik Hipotiroidizm

Serum TSH düzeyinin yükselmiş olmasına karşın, ST4 ve ST3 düzeylerinin normal sınırlarda olması ile karakterizedir. Toplumda prevalansı % 4-10, bazı kaynaklarda % 5-15 olarak raporlanmıştır. Özellikle 60 yaş üzerindeki bayanlarda risk artmaktadır (63,67,78,79,80).

Tablo 8. Hipotiroidizm Nedenleri

- ⌚ Primer hipotiroidizm
- ⌚ Hashimoto tiroiditi
- ⌚ Hipertiroidizmde tedavi amacı ile iyot uygulanması
- ⌚ Boyun bölgesine eksternal ışınlama
- ⌚ İyot eksikliği veya fazlalığı
- ⌚ Bazı ilaçlar
- ⌚ Kalıtsal tiroid hormonu yapım bozuklukları
- ⌚ Tiroid glandının doğumsal gelişme bozuklukları
- ⌚ Merkezi (santral) hipotiroidizm
- ⌚ Sekonder hipotiroidizm (hipofiz hastalıkları)
- ⌚ Tersiyer hipotiroidizm (hipotamus hastalıkları)
- ⌚ Genelleşmiş tiroid hormonu direnci

1.10.6.3.Hipotiroidizmin klinik özellikleri

Vücuttaki tüm dokular tiroid hormonu eksikliğinden etkilenir. Hipotiroidi enerji metabolizmalarını etkiler ve metabolik sürecin yavaşlamasına neden olur. Orta derecede hipotiroidizimli hastalarda enerji azalması, uşüme, beden ve zihin fonksiyonlarında azalma, bazen hafif yüz ve bacak şişmeleri ve kilo alma en sık semptomlardır. Miksödem de denilen belirgin hipotiroidizmde, ciltte mukopolisakkarit birikimi sonucu yüzde, göz kapaklarında belirgin şişme, dilde büyüme, ekstremitelerde gode bırakmayan ödem izlenir. İlave olarak kabızlık, durgunluk, uyuklama hali, soğuk intoleransı, ciltte ve saçlarda kuruma ve kalınlaşma, kilo alma, sesin kalınlaşması, bradikardi gibi semptom ve bulgular saptanır. İleri olgularda perikard ve plevrada sıvı birikmesi, letarji ve koma görülebilir. Diğer karakteristik, ancak nonspesifik bulguları, serum kolesterol ve kreatin kinaz düzeyinin artmasıdır. Perikardiyal efüzyon ve gode bırakmayan ödem (miksödem), uzun süre hipotiroidi etkisinde kalmış hastalarda izlenir (61,63,66).

2. MATERYAL VE METOD:

Araştırma, 01 Ocak 2010 ile 31 Aralık 2010 tarihleri arasında Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisi'nde Akut Koroner Sendrom tanısı alarak Koroner Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatırılıp yapılan ve izlem sırasında Troid Fonksiyon Testleri istenen 70 hastanın dosya ve laboratuvar bilgileri üzerinden geriye dönük olarak yapıldı.

Veriler cinsiyet, yaş, bilinen hastalıkları, ST3, ST4, TSH, kan glukoz düzeyi, kan üre azotu, kreatinin, alanin serum transaminaz, aspartat transaminaz, sodyum, potasyum, laktat dehidrogenaz, CK-MB, troponin I, LDL, HDL kolesterol ve trigliserid ve hemogram değerleri kaydedildi. Hastaların yatış tanısı geliş EKG'lerine göre kaydedildi. Verilerine ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov smirnov testi ile test edilmiştir. Parametrik olmayan verilerin analizinde Mann-Whitney U test, parametrik verilerin analizinde t test kullanılmıştır. Oransal verilerin analizinde Ki-kare testi, ki-kare koşulları sağlanmadığında fischer exact test kullanılmıştır. Testler % 95 Güven Aralığı ile yapılmıştır. P değeri 0,05 altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Analizlerde SPSS 19.0 programı kullanılmıştır.

3.BULGULAR

Araştırmaya alınan hastaların yaş ortalaması $64,46 \pm 15,64$ (minimum: 29, maksimum: 92) bulundu. Araştırmaya alınan hastaların 22'si (% 31,4) kadın, 48'i (% 68,6) erkekti (Tablo 9), (Şekil 1).

Tablo 9. Araştırmaya alınan hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı

Cinsiyet		n	%	Yaş	En Küçük	En Büyük	Ortalama ± S.S.
		Kadın	22		31,4%	29	
	Erkek	48	68,6%				

Araştırmaya alınan hastaların özgeçmişlerinde en sık 41 hastada hipertansiyon, daha sonra sırasıyla 30 hastada iskemik kalp hastalığı, 22 hastada diyabetes mellitus, altı hastada böbrek yetmezliği ve iki hastada tiroid hastalığı tespit edildi (Tablo 10, Şekil 1).

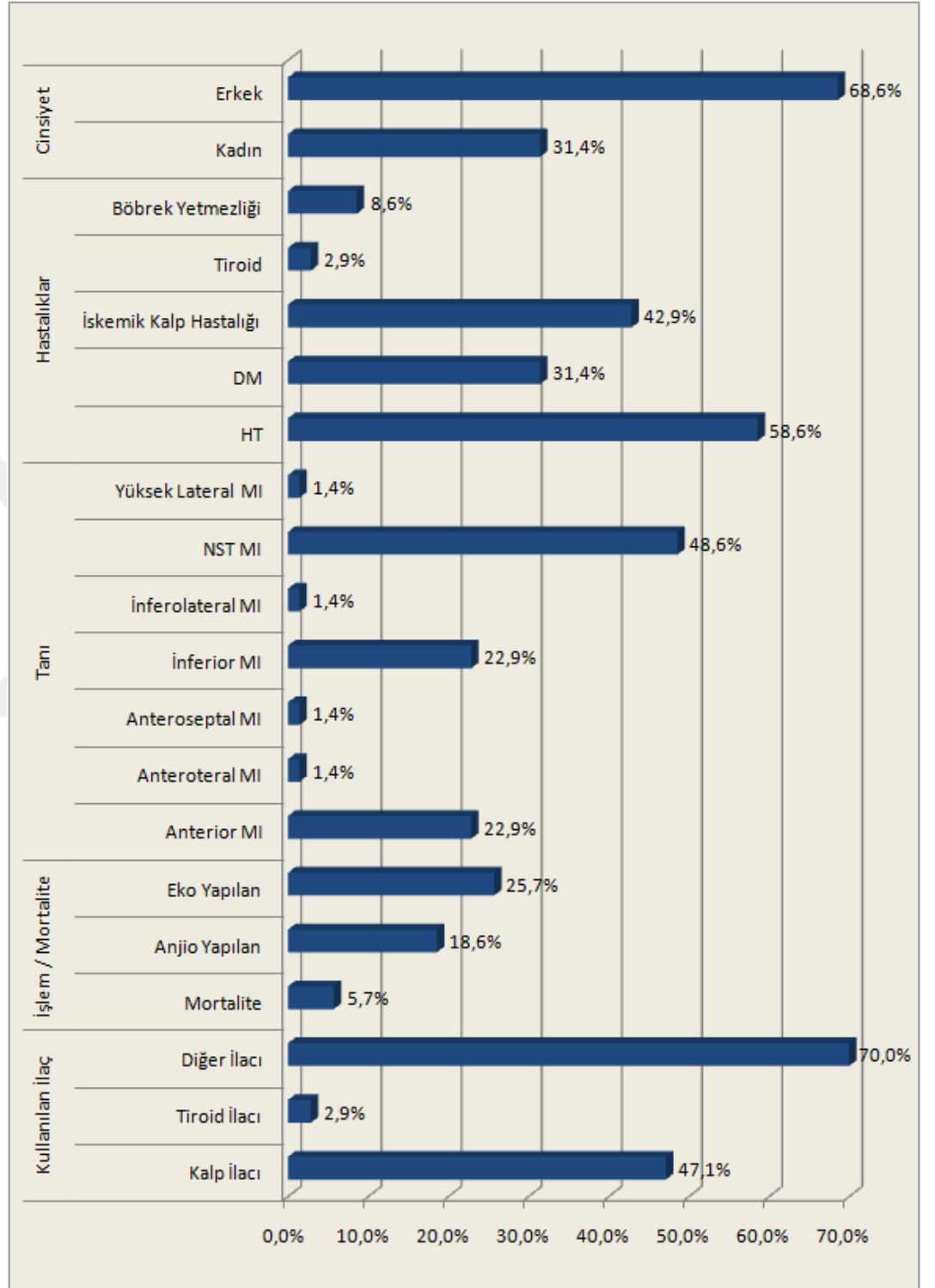
Araştırmaya alınan hastaların yalnız ikisi (%2,9) özgeçmişinde hipotiroidi nedeniyle ilaç kullanmaktaydı. Kalan 68 hastanın özgeçmişinde tanısı konmuş bir tiroid hastalığının olmadığı ve tedavi almadığı tespit edildi (Tablo 10, Şekil 1).

Tablo 10. Araştırmaya alınan hastaların özgeçmişlerinde sık görülen hastalıkların dağılımı

Hastalıklar									
HT		DM		İskemik Kalp Hastalığı		Tiroid		Böbrek Yetmezliği	
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
41	58,6%	22	31,4%	30	42,9%	2	2,9%	6	8,6%

Araştırmada hastalar, en çok NSTEMI tanısı alırken, bunu sırasıyla, anterior MI, inferior MI ve diğer AKS tanıları izlemiştir (Tablo 12, Şekil 1).

Şekil 1. Araştırmaya alınan hastaların cinsiyet, özgeçmiş, tanı, kullandığı ilaçlar, yapılan işlem ve mortalite oranları.



Tablo 12. Araştırmaya alınan hastaların tanısal dağılımı

Tanı					
	n	%		n	%
Anterior MI	16	22,9%	İnferolateral MI	1	1,4%
Anteroteralel MI	1	1,4%	NST MI	34	48,6%
Anteroseptal MI	1	1,4%	Yüksek Lateral MI	1	1,4%
İnferior MI	16	22,9%			

Araştırmaya alınan kadın ile erkek hastaların, Glukoz, BUN, Kreatinin, Sodyum, Potasyum, ALT,, AST, CKMB, Troponin I, LDH, ST4, TSH, LDL, HDL, Trigliserid, Kolesterol ve WBC laboratuvar ortalama değerleri ile arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ($p>0.05$), ST3, Htc ve Hemoglobin değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Tablo 13).

Araştırmaya alınan hastaların dördü (%5,7) eksitus olmuştu. Geri kalan 66 (% 94,3) hasta hastaneden taburcu edilmişti.

Eksitus olanların yaş ortlaması $87,3 \pm 4,6$ bulunurken, yaşayanların yaş ortlaması $63,1 \pm 15,0$ olarak bulundu. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$) (Tablo 14).

Eksitus olan hastalar ile yaşayan hastaların Glukoz, BUN, Kreatinin, Sodyum, Potasyum, ALT, AST, CKMB, Troponin I, LDH, ST4, TSH, LDL, HDL, Trigliserid, Kolesterol laboratuvar ortalama değerleri ile arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ($p>0.05$), ST3, Htc ve Hemoglobin değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Tablo 14).

Tablo 13. Laboratuvar testlerinin cinsiyete göre dağılımı ve karşılaştırılması

	Kadın Ortalama $\pm$ s.s.	Erkek Ortalama $\pm$ s.s.	p
Glc	124,1 $\pm$ 54,6	118,6 $\pm$ 82,7	0,092
BUN	65,6 $\pm$ 40,4	60,9 $\pm$ 40,9	0,650
Cr	1,3 $\pm$ 0,5	1,9 $\pm$ 1,8	0,258
Na	139,8 $\pm$ 3,1	139,7 $\pm$ 4,2	0,933
K	4,0 $\pm$ 0,6	5,2 $\pm$ 7,2	0,178
AST	109,3 $\pm$ 134,7	68,3 $\pm$ 83,4	0,268
ALT	57,4 $\pm$ 104,9	31,0 $\pm$ 30,1	0,599
CKMB	58,1 $\pm$ 81,0	46,8 $\pm$ 58,9	0,494
Troponin-I	12,4 $\pm$ 17,5	7,4 $\pm$ 14,7	0,115
LDH	422,5 $\pm$ 233,4	337,8 $\pm$ 212,1	0,138
FT3	2,3 $\pm$ 0,5	2,7 $\pm$ 0,5	0,005
FT4	1,2 $\pm$ 0,6	1,0 $\pm$ 0,3	0,059
TSH	2,0 $\pm$ 1,7	1,3 $\pm$ 1,1	0,064
LDL	120,7 $\pm$ 34,3	114,5 $\pm$ 36,6	0,506
HDL	36,4 $\pm$ 8,2	37,3 $\pm$ 10,1	0,700
TG	175,3 $\pm$ 59,9	190,7 $\pm$ 93,1	0,481
KOL	191,7 $\pm$ 41,7	190,8 $\pm$ 49,6	0,945
WBC	10,1 $\pm$ 4,2	10,1 $\pm$ 3,6	0,926
Htc	34,2 $\pm$ 5,8	39,4 $\pm$ 6,5	0,002
Hgb	11,1 $\pm$ 2,6	13,3 $\pm$ 2,1	0,001
Mann-Whitney U test / t test % 95 güven aralığı			

Tablo 14. Laboratuvar ölçümleri ile mortalite karşılaştırılması

	Mortalite Yok Ortalama $\pm$ s.s.	Mortalite Var Ortalama $\pm$ s.s.	p
Yaş	63,1 $\pm$ 15,0	87,3 $\pm$ 4,6	0,002
Glc	119,2 $\pm$ 76,5	138,5 $\pm$ 26,7	0,074
BUN	59,7 $\pm$ 39,6	106,5 $\pm$ 32,3	0,019
Cr	1,7 $\pm$ 1,5	1,8 $\pm$ 0,6	0,201
Na	139,6 $\pm$ 3,9	141,8 $\pm$ 4,6	0,286
K	4,9 $\pm$ 6,2	4,3 $\pm$ 0,8	0,800
AST	72,1 $\pm$ 83,9	231,0 $\pm$ 245,5	0,311
ALT	31,1 $\pm$ 29,0	174,5 $\pm$ 225,2	0,176
CKMB	50,9 $\pm$ 68,0	41,0 $\pm$ 25,0	0,411
Troponin-I	8,6 $\pm$ 15,4	16,4 $\pm$ 20,2	0,544
LDH	352,0 $\pm$ 212,4	569,8 $\pm$ 291,5	0,055
FT3	2,6 $\pm$ 0,5	2,0 $\pm$ 0,1	0,030
FT4	1,0 $\pm$ 0,4	1,2 $\pm$ 0,2	0,117
TSH	1,5 $\pm$ 1,2	2,8 $\pm$ 2,5	0,188
LDL	118,0 $\pm$ 35,5	91,0 $\pm$ 35,8	0,144
HDL	37,2 $\pm$ 9,6	33,3 $\pm$ 7,1	0,417
TG	189,6 $\pm$ 84,9	123,3 $\pm$ 17,9	0,125
KOL	193,7 $\pm$ 46,5	148,8 $\pm$ 36,1	0,063
WBC	9,8 $\pm$ 3,4	14,7 $\pm$ 6,7	0,011
Htc	38,2 $\pm$ 6,6	31,0 $\pm$ 5,5	0,036
Hgb	12,7 $\pm$ 2,5	10,2 $\pm$ 1,6	0,047
Mann-Whitney U test / t test % 95 güven aralığı			

Eksitus olan hastalar ile yaşıyan hastaların özgeçmişlerinde Hipertansiyon olmalarıyla mortaliteleri arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$), (Tablo 15).

Eksitus olan hastalar ile yaşıyan hastaların özgeçmişlerinde DM olmalarıyla mortaliteleri arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$), (Tablo 15).

Eksitus olan hastalar ile yaşıyan hastaların özgeçmişlerinde İKH olmalarıyla mortaliteleri arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$), (Tablo 15).

Eksitus olan hastalar ile yaşıyan hastaların özgeçmişlerinde Troid hastalığı olmalarıyla mortaliteleri arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$), (Tablo 15).

Eksitus olan hastalar ile yaşıyan hastaların özgeçmişlerinde Böbrek yetmezliği olmalarıyla mortaliteleri arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$), (Tablo 15).

Eksitus olan hastalar ile yaşıyan hastaların özgeçmişlerinde kalp ilacı kullanıyor olmalarıyla mortaliteleri arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$), (Tablo 15).

Eksitus olan hastalar ile yaşıyan hastaların özgeçmişlerinde troid ilacı kullanıyor olmalarıyla mortaliteleri arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$), (Tablo 15).

Eksitus olan hastalar ile yaşıyan hastaların özgeçmişlerinde anjiosunda pozitif bulgu olmasıyla mortaliteleri arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$), (Tablo 15).

Eksitus olan hastalar ile yaşıyan hastaların özgeçmişlerinde kosunda pozitif bulgu olmasıyla mortaliteleri arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$), (Tablo 15).

Tablo 15. Mortalite ile hastaların özgeçmiş hastalıklarının karşılaştırılması

	Mortalite Yok		Mortalite Var		p
	n	%	n	%	
HT	38	57,6%	3	75,0%	0,687
DM	20	30,3%	2	50,0%	0,585
İskemik Kalp Hastalığı	27	40,9%	3	75,0%	0,307
Tiroid	2	3,0%	0	0,0%	1,000
Böbrek Yetmezliği	6	9,1%	0	0,0%	1,000
Kalp İlacı Kullanımı	30	45,5%	3	75,0%	0,337
Tiroid İlacı Kullanımı	2	3,0%	0	0,0%	1,000
Diğer İlaç Kullanımı	46	69,7%	3	75,0%	1,000
Anjio Yapılan	13	19,7%	0	0,0%	1,000
Eko Yapılan	18	27,3%	0	0,0%	0,586
Ki-kare test / Fischer exact test % 95 güven aralığı					

4.TARTIŞMA

Günümüzde en sık rastlanan ölüm nedeni olarak gösterilen koroner arter hastalığına sahip hastalar hastanelere en sık AKS semptomlarıyla başvurumaktadırlar.

Koroner arter hastalığının cinsiyet ve yaş dağılımı ile ilgili olarak yapılan GUSTO-I çalışmasına göre kadın ve erkek dağılımının birbirine yakın izlediği görülmüş olmasına rağmen (82) bizim araştırmamızda hastalarımızın 48'ini (% 68,6) erkekler oluşturmaktaydı. Literatür verilerine göre kadın erkek oranının birbirine yakın olması kadınların menapoz öncesi koruyucu faktörlerinin post menapozal dönemde ortadan kalkmasıyla ilişkilendirilmiştir. Buna rağmen cinsiyet farkının AMI tanısı üzerine etkisi tartışılırken yeterli büyüklükte örneklem yapılan çalışmalarda bu rakamların farklı olabileceği anlaşılmaktadır (83).

Araştırmamızda kadın erkek oranı ½ olarak saptandı. Araştırmamızda elde edilen yaş ortalaması (64,46±15,64), dikkate alındığında, kadın açısından koruyucu faktörlerin postmenapozal dönemde ortadan kalkmasına rağmen, koroner arter hastalığı ve AMI için erkek cinsiyetin daha fazla riske sahip olduğu düşüncesini desteklediği görülmektedir.

Hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, iskemik kalp hastalığı, sigara, sedanter yaşam tarzının AMI için en önemli risk faktörleri arasında olduğu bilinmektedir (84). Araştırmamızda literatüre uygun olarak hastaların özgeçmişinde en sık hipertansiyon (% 58,6), takiben iskemik kalp hastalığı (%42,9) ve diabetes mellitus (%31,4) tespit edildi.

Literatürde STEMI hastalarının daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Bu STEMI hastalarının anjiyografilerinin sonucunda, anterioru ve inferioru içine alan koroner arter trombozları ile daha fazla karşılaşılacaktır (84). Bizim araştırmamızda da hastalarımızın %52,4'ü STEMI olarak tespit edildi. STEMI hastalarının, % 69,6'sının EKG'lerinde anterior ve inferior MI bulguları saptanmıştı.

1981 yılında Wiersinga ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AMI geçiren 34 hastanın ciddi anlamda tiroid hormon ölçümleri iki haftalık periyotta araştırılmış ve 34 hastanın 24'ünde komplike AMI olanlarda, komplike olmayanlara göre, plazma ST3 değerinde artma ve TT3 değerinde azalmanın anlamlı derecede olduğu görülmüş. Ayrıca bu hastalarda geçici bir TSH ve TT4 yüksekliği tespit edilmiştir (85).

1997 yılında Jug ve arkadaşlarının 31 AMI'lü hastada yaptıkları çalışmasında hospitalizasyonun birinci ve onuncu gününde TT3, ST3, ST4, TT4, TSH, TBG ölçümü yapılmıştır. Kontrol grubuna göre birinci gündeki TT3, ST3 ve TBG değerleri belirgin olarak düşük, T4 ve TSH değerleri belirgin olarak yüksek bulunmuştur Benzer

bulguların 10. Günde de aynı şekilde sürdüğü kaydedilmiştir. TSH AMI grubunda daha düşük olmasına rağmen, kontrol grubuna göre belirgin bir farklılık göstermemiştir (86).

2002'de Pawlov ve arkadaşları, 95 AMI ve 19 USAP'lı olmak üzere toplam 114 hastada (72'si erkek, 42'si kadın) ötiroid hasta sendromu sıklığını araştırmışlardır. Hastalığın ilk beş gününde belirgin TT3 düşüklüğü ve RT3 yüksekliği tüm hastalarda tespit edilirken, ST3 ve ST4 de değişiklik olmamıştır. Komplike enfarktüsülerde RT3 yüksekliği ve TT3 düşüklüğü komplike olmayanlara göre daha belirgin bulunmuş, TSH, T4 ve TBG ve Albümin sadece komplike enfarktüsülerde belirgin olarak düşük bulunmuştur (87).

Bizim yaptığımız bu araştırmada hastaların ST3 değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanırken TSH ve ST4 değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

İlk olarak 1878 yılında Greenfield 58 yaşında miks ödemli bir kadının otopsisinde yaygın ateroskleroza rastlamıştır. 1883 yılında Kocher, aterosklerozun genelde tiroid bezinin çıkarılmasından sonra artan bir biçimde oluştuğunu gösteren çalışmalar yapmıştır (68). Koroner arter aterosklerozu, yaş ve cinsiyete bağlı olarak kıyaslandığında hipotiroidi hastalarında kontrollere oranla iki kat daha fazla görülmekte ve tiroid hormonu tedavisi ile ilerlemesinin önüne geçilebilmektedir. Diğer arterlerde ateroskleroz sıklığı konusunda daha az çalışma yapılmıştır. Belirgin ve subklinik hipotiroidizm hastalarında, tiroid hormonu replasman tedavisi karotid intima-media kalınlığını azaltmıştır (69). Ötiroid hastalarda da tiroid hormonları ve ateroskleroz arasında bir bağlantı olduğu öne sürülmüştür. Bu konuda yapılan bir çalışmada erkek ötiroidik hiperlipidemili hastalarda, karotid aterosklerotik lezyonlar incelendiğinde, düşük ST4 seviyesinin ateroskleroz açısından bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (70).

Tiroid hormon bozuklukları, koroner arter hastalığı açısından birçok parametreyi etkileyerek direkt ve indirekt mekanizmalarla risk teşkil etmektedir. Bizim araştırmamızda, eksitus olan hastalardaki ST3 değerlerinin, eksitus olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır. Elde ettiğimiz bu veriler literatürde tiroid fonksiyon bozukluklarının AMI için ciddi risk oluşturduğu düşüncelerini desteklemektedir.

SONUÇ:

Sonuç olarak tiroid fonksiyon bozukluklarının tedavi edilmediği durumlarda koroner arter hastalığı için ciddi bir risk faktörü olduğu konusunda çok sayıda araştırma mevcuttur. Tiroid hormon bozukluklarının önceden tespit edilip uygun şekilde tedavi edilerek hastaların ötroid hale getirilmesi durumunda koroner arter hastalığı için ciddi bir risk faktörü olmaktan çıkabileceği düşüncesindeyiz.



5.KAYNAKLAR

1. ACC/AHA Practice Guidelines J Am Coll Cardiol 2000;36:970-1062.
2. Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes unstable angina and no-Q wave myocardial infarction Circulation 1998;97:1195-1206.
3. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics—2004 Update. Dallas, TX: American Heart Association 2003.
4. Falk JL, Brein JF. Acute sign and symptoms in adult. _n: Judith E. Tintinalli, Ernest Ruiz (eds) Emergency Medicine: A comprehensive Study Guide. The McGraw-Hill Companies, The United States of America, 1996.
5. Collinson P.O, Premachandram S, Hashemi K, et al. Prospective audit of incidence of prognostically important myocardial damage in patients discharged from emergency department. BMJ 2000; 324: 1702–1705.4
6. Green GB, Hill PM. Cardiovascular disease: Approach to chest pain and possible myocardial ischemia. In; Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds). Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 5th ed. North Carolina: McGraw-Hill; 1999: pp 341–35
7. Weingarten SR, Ermann B, Riedinger MS. Selecting the best triage rule for patients hospitalized with chest pain. Am J Med, 1989; 87:494.
8. Gibbons RJ, Antman EM. ACC/AHA 2002 Guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction-Summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2002; 40:1366–1374.
9. Bertrand ME, Simoons ML. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The task Force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2002; 23:1809-1840.
10. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. Heart 2000;83:361–366.
11. Faik E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. Circulation 1995;92:657–671.

12. Alderman EL, Corley SD, Fisher LD et al. Five year angiographic follow-up of factors associated with progression of coronary artery disease in the coronary artery surgery study (CASS). CASS Participating investigators and staff. *N Engl J Med* 1993;329:1141–1154.
13. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation* 1985;71:699–708.
14. Corti R, Fuster V. New understanding, diagnosis, in and prognosis of atherothrombosis and the role of imaging. *Am J Cardiol* 2003;91:17-26
15. Fuster V, Badimon JJ. Pathogenetic concepts of acute coronary syndrome. *JACC* 2003;41:75-145
16. Thygesen K, Alpert JS, Garson A, et al. Myocardial infarction redefined: a consensus document of the joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology Committee for the redefinition of MI. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-969.
17. Braunwald E, Mark DB, Jones RH, et al Unstable angina: Diagnosis and management. Clinical practice guideline No. 10 (amended). AHCPR Publication No. 94-0602. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research and the National Heart, Lung and Blood Institute, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services 1994.
18. McSweeney JC, Cody M, O'Sullivan P, et al. Women's early warning symptoms of acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;108:2619-23.
19. Campeau L. Grading of angina pectoris (letter). *Circulation* 1976;54:522-523.
20. Fox KAA. Acute coronary syndromes: presentation, clinical spectrum and management. *Heart* 2000;84:93.

21. Hasdai D, Porter A, Rosengren A, et al. Effect of gender on outcomes of acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2003;91:1466-9-A6.
- 22 McSweeney JC, Cody M, O'Sullivan P, et al. Women's early warning symptoms of acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;108:2619-2623
23. Gibbons RJ, Antman EM. ACC/AHA 2002 Guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction-Summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1366-1374.
- 24 Hochman JS, Sleeper LA, Godfrey E, For the SHOCK Trial Study Group. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock: an international randomized trial of emergency PTCA/CABG-trial design. *Am Heart J* 1999; 137:313-321.
- 25 Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, et al. Predictors of outcome inpatients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The purisot Investigators. *Circulation*. 2000; 101: 2557-2567.
26. Holmes DR Jr, Berger BP, Hochman JS, et al. Cardiogenic shock in patients with acute ischemic syndromes with and without ST-segment elevation. *Circulation* 1999;100:2067-2073.
27. Hollander JE. Cardiovascular disease: Acute coronary syndromes: Unstable angina, myocardial ischemia, and infarction. In; Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds). *Emergency Medicine; A Comprehensive Study Guide*; 5th ed. North Carolina: McGraw-Hill;1999;pp 356-366.
28. Selker HP, Zalenski RJ, Antman EM, et al. An evaluation of technologies for identifying acute cardiac ischemia in the emergency department: a report from a

National Heart Attack Alert Program Working Group[erratum appears in Ann Emerg Med 1997;29:310]. Ann Emerg Med 1997;29:13-87.

29. Kudenchuk PJ, Maynard C, Cobb LA, et al. Utility of the prehospital electrocardiogram in diagnosing acute coronary syndromes: the Myocardial Infarction Triage and Intervention (MITI) Project. J Am Coll Cardiol 1998;32:17-27. 66.

30. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines on the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). Circulation 2004;110:588–636.

31. Menown IB, Mackenzie G, Adgey AA. Optimizing the initial 12-lead electrocardiographic diagnosis of acute myocardial infarction. Eur Heart J 2000; 21: 275–283.

32. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, et al. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. Thrombolysis In Myocardial Ischemia. J Am Coll Cardiol 1997;30:133-140.

33. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA investigators. N Engl J Med 1996;335: 1333-41.

34. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. JAMA. 1999;281:707-713.

35. Ellis AK. Serum protein measurements and the diagnosis of acute myocardial infarction. Circulation 1991;83:1107-1109.

36. Remppis A, Scheffold T, Greten J, et al. Intracellular compartmentation of troponin T: release kinetics after global ischemia and calcium paradox in the isolated perfused rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27:793-803.
37. Mair J, Thome-Kromer B, Wagner I, et al. Concentration time courses of troponin and myosin subunits after acute myocardial infarction. *Coronary Artery Dis* 1994; 5:865-872.
38. El Allaf M, Chapelle J, El Allaf D, et al. Differentiating muscle damage from myocardial injury by means of the serum creatine kinase isoenzyme MB mass measure/total CK activity ratio. *Clin Chem* 1986; 32:291.
39. Keffer JH. Myocardial markers of injury evolution and insights. *Am J Clin Pathol* 1996; 105:305-320.
40. Adams J, Abendschein D, Jaffe A, et al. Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s. *Circulation* 1993; 88: 750-763.
41. Chan KM, Ladenson JH, Pierce GF, et al. Increased creatine kinase-MB in the absence of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1986; 32:2044-2051.
42. Lee TH, Goldmann L. Serum enzyme assays in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1986; 105:221-233.
43. Mair J, Artner-Dworzak E, Lechneitner P, et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction by a newly developed rapid immunoturbidimetric assay for myoglobin. *Br Heart J* 1992; 68:462-468.
44. Klocke FJ, Copley DP, Krawczyk JA, et al. Rapid renal clearance of immunoreactive canine plasma myoglobin. *Circulation* 1982; 65:1522-1528.
45. Apple FS, Wu A, Mair J, et al. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clin Chem*. 2005; 51(5):810-824.

46. Antman EM, Braunwald E. Acute Myocardial infarction, in: Eugene Braunwald (fifth eds). Heart Disease A textbook of Cardiovascular Medicine. WB Saunders, Philadelphia 1997, pp 1186-1288.
47. Chappelle JP. Cardiac Troponin I and Troponin T: Recent players in the field of myocardial markers. Clin Chem Lab Med 1999; 37(1): 11-20.
48. Wu AHB, Lane PL. Metaanalysis in clinical chemistry: validation of cardiac troponin T as a marker of ischemic heart diseases. Clin Chem 1995; 41:1228-1233.
49. Wu A.H.B., Frenk YJ. Biochemical differences between Troponin T and Troponin I and their significance for diagnosis of acute coronary syndromes. Eur Heart J 1998; 19 (Suppl N): N25-N29.
50. Mair J, Artner-Dworzak E, Lechleitner P, et al. Cardiac troponin T in diagnosis of acute myocardial infarction. Clin Chem 1991 volum;845-852.
51. Galvani M: prognostic influence of elevated values of cardiac troponin in patients with unstable angina. Circulation 1997;95:2053-2059.
52. Lauer B et al: Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. J Am Coll Cardiol 1997; 30:1354.
53. Christian W, Jan Ravkilde, Willie Gerhardt et al. The prognostic value of serum Troponin T in unstable angina. The N Engl J of Med 1992; 327: 3: 140-150.
54. Rheroux P, Waters D. Diagnosis and management of patients with unstable angina. _n: R. Wayne Alexander, Robert C. Schlant, Valentin Fuster(ninth eds) Hurt's The Heart. MC Graw Hill, New York 1998, pp 1307-1343.
55. Van Nieuwenhoven FA, Kleine AH, Wodzig KWH, et al. Discrimination between myocardial and skeletal muscle injury by assessment of the plasma ratio of myoglobin over fatty acid binding protein. Circulation 1995; 92:2848-2854.

56. Jean Poul Chappelle. Cardiac Troponin I and Troponin T: Recent players in the field of myocardial markers. Clin Chem Lab Med 1999; 37(1): 11-20.
57. Ata M.E. Tiroid hastalıkları ve nöropsikiyatrik açılımları. S:1-60, Melisa matbaacılık, İstanbul, 1999.
58. Ünal G. Tiroid Hastalıkları. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, Birinci baskı, 2000; 3:28-64.
59. Surks M.I, Sievert R. Drugs and thyroid function. The New England J Med, Dec.21:1688-1693, 1995.
60. Tietgens S.T. Leinung M.C. Thyroid strom. Med Clin North Am. 79.169-183, 1995.
61. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. N Engl J Med.2001;344:501-509.
62. Pantazi H, Papapetrou PD. Changes in parameters of bone and mineral metabolism during therapy for hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2000 Mar;85(3):1099-106.
63. Braverman LE, Utiger RD. The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text. Werner and Ingber's. 9th ed. 2005;22:453-456.
64. Cooper D.S. Approach to the Patient with Subclinical Hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 92: 3-9, 2007
65. Shrier DK, Burman D.K. Subclinical hyperthyroidism: Contraversies in Management. American Family Physician 2002; 65(3):431-8

66. Peterson P. Thromboembolic complications in atrial fibrillation: Stroke. 1990; 21:4-13.
67. Squizzato A, Gerdes V.E.A, Brandjes D.P.M, Büller H.R, Stam J. Thyroid Diseases and Cerebrovascular Diseases. Stroke.2005; 36:2302-2310.
68. Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. J Clin Endocrinol Metab. 2003;2438-44.
69. Monzani F, Caraccio N, Kozakova M, Dardano A, Vittone F, Virdis A, Taddei S, Palombo C and Ferrannini E. Effect of Levothyroxine Replacement on Lipid Profile and Intima-Media Thickness in Subclinical Hypothyroidism: A Double-Blind, Placebo- Controlled Study. J Clin Endocrinol Metab, 2004; Vol. 89, No. 5 2099-2106
70. Bruckert E, Giral P, Chadarevian R, Turpin G. Low free-thyroxine levels are a risk factor for subclinical atherosclerosis in euthyroid hyperlipidemic patients. J Cardiovasc Risk. 1999 Oct;6(5):327-3
71. Diekman T, Lansberg PJ, Kastelein JJ, Wiersinga WM. Prevalence and correction of hypothyroidism in a large cohort of patients referred for dyslipidemia. Arch Intern Med. 1995 Jul 24;155(14):1490-5.
72. Fommei E, Iervasi G. The role of thyroid hormone in blood pressure homeostasis: evidence from short-term hypothyroidism in humans. J Clin Endocrinol Metab. 2002 May;87(5):1996-2000.
73. Müller B, Zulewski H, Huber P, Ratcliffe JG, Staub JJ. Impaired action of thyroid

hormone associated with smoking in women with hypothyroidism. N Engl J Med. 1995 Oct 12;333(15):964-9.

74. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. N Engl J Med. 1998 Apr 9;338(15):1042-50.

75. Barbe F, Klein M, Chango A, Fremont S, Gerard P, Weryha G, Gueant JL, Nicolas JP. Homocysteine, folate, vitamin B12, and transcobalamins in patients undergoing successive hypo- and hyperthyroid states. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Apr;86(4):1845-6

76. Bakker SJ, ter Maaten JC, Popp-Snijders C, Slaets JP, Heine RJ, Gans RO. The relationship between thyrotropin and low density lipoprotein cholesterol is modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subjects. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Mar;86(3):1206-11.

77. Topliss DJ, Eastman CJ. Diagnosis and management of hyperthyroidism and hypothyroidism. MJA 2004;180:186-193.

78. Wilson S, Parle JV, Roberts LM, Roalfe AK, Hobbs FDR, Clark P, Sheppard MC, Gammage MD, Pattison HM, Franklyn JA. Prevalence of Subclinical Thyroid Dysfunction and Its Relation to Socioeconomic Deprivation in the Elderly: A Community- Based Cross-Sectional Survey. J Clin Endocrinol Metab, 2006;91(12):4809-4816.

79. Çoban E, Yazıcıoğlu G, Özdoğan M. Platelet activation in subject with subclinical hypothyroidism. Med Sci Monit, 2007;13 (4):CR211-214.

80. Robert LM, Pattison H, Roalfe A, Franklyn J, Wilson S, Hobbs FDR, Parle JV. Is Subclinical Thyroid Dysfunction in the Elderly Associated with Depression or Cognitive Dysfunction? Ann Intern Med, 2006;145:573-581.

81. American Heart Association, 1999 heart and stroke statistical update. Chicago: *American Heart Association*; 1999
82. Paul, SD Eagle KA, Guidry U, et al. Do gender-based differences in presentation and management influence predictors of hospitalization costs and length of stay after an acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995;76:1122-1125
83. Eric J. Topol, et al. Acute coronary syndromes: Unstable angina, myocardial ischemia, and infarction. In; *Cardiovascular Medicine*; 2002:290-292
84. Eric J. Topol, et al. Acute coronary syndromes: Unstable angina, myocardial ischemia, and infarction. In; *Cardiovascular Medicine*; 2002: 386-387
85. Wiersinga WM, Lie KI, Touber JL, Thyroid hormones in acute myocardial infarction. *Clin Endocrinol*. 1981 Apr;14(4):367-74
86. Jug M, Korsic M, Plavsic V, Gregunic N, Batinic Z, Goldner V. Parameters of thyroid gland function in acute myocardial infarct. *Lijec Vjesn*. 1997 Aug-Sep;119(8-9):223-5
87. Pawlou HN, Klinidis PA, Panagiotopoulos AA, Goritsas CP, Vassilakos PJ.
88. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med*. 1998 Apr 9;338(15):1042-50.