

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Hasan GÖK

**Non-STEMI ve UAP ile başvuran olgularda koroner aterosklerozun
yaygınlığı ile tiroid hormon düzeylerinin ilişkisi**

Dr. İbrahim AYDEMİR

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Doç.Dr.İlknur Can

KONYA
2010

İÇİNDEKİLER

1. İÇİNDEKİLER.....	1
2. GİRİŞ.....	4
3. GENEL BİLGİLER.....	5
3.1. KORONER ARTER HASTALIĞI	5
3.1.1 AKUT KORONER SENDROM	5
3.2 TİROİD HORMONLARI	11
3.2.1. Tiroid Hormonlarının Sentezi	11
3.3.2 Tiroid Hormonlarının Taşınması.....	13
3.2.3. Tiroid Hormonlarının Yıkımı ve Atılımı	13
3.2.4. Tiroid Bezi Fonksiyonunun Düzenlenmesi.....	13
3.2.5. Tiroid Hormonlarının Etki Mekanizması.....	14
3.2.6. Tiroid Hormonlarının Etkileri.....	15
4. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	22
5. BULGULAR.....	25
6. TARTIŞMA.....	32
7. ÖZET.....	37
8. SUMMARY.....	38
9. KAYNAKLAR.....	39
10. TEŞEKKÜR.....	46

KISALTMALAR

İKH İskemik Kalp Hastalığı

AMİ Myokard İnfarktüsü

KAH Koroner Arter Hastalığı

SAP Kararlı Angina

AKS Akut Koroner Sendromlar

STEMI ST Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü

Non-STEMI ST Yükselmez Miyokard İnfarktüsü

USAP Stabil Olmayan Angina Pectoris

EKG Elektrokardiyografi

SV Sol Ventrikül

CCS Kanada Kardiyovasküler Topluluğu

CK Kreatinin Kinaz

KYABP Kalp Yağ Asidi Bağlayıcı Protein

AST Aspartat Aminotransferaz

LDH Laktat Dehidrogenaz

KKY Konjestif Kalp Yetersizliği

KBY Kronik Böbrek Yetersizliği

RAAS Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemini

ADE Anjiotensin Dönüştürücü Enzim

ARB Anjiotensin Reseptör Blokörleri

TH Tiroid Hormonları

T4 Tiroksin

T3 Triiyodotironin

rT3 Reverse T3

TBG Tiroksin Bağlayıcı Globulin

TSH Tiroid Stimüle Edici Hormon

TRH Tirotropin Salgılatıcı Hormon

LDL Düşük Dansiteli Lipoprotein

DM Diabetes Mellitus

HT Hipertansiyon

TEKHARF Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Çalışması

TG Trigliserid

TK Serum Total Kolesterol

AF Atrial Fibrilasyon

2-GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar dünya çapında, mortalite ve morbiditenin majör nedenidir. Tek başına ateroskleroz batı dünyasındaki ölümlerin yarısından fazlasında rol alır. Koroner ateroskleroz, iskemik kalp hastalığına (İKH) yol açabilir ve arteriyel lezyonlara trombüs eklendiğinde, İKH'nın en ağır formu olan akut myokard infarktüsü (AMİ) gelişir ki, bu durum tek başına gelişmiş ülkelerdeki ölümlerin % 20-25'inden sorumludur.

Türk Kardiyoloji Derneği tarafından 1990 yılından bu yana yürütülen TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasının on yıllık izlem verilerine göre, Türkiye'de yaklaşık iki milyon kişide KAH bulunduğu tahmin edilmektedir. KAH'ın ülkemizde yıllık mortalitesi erkeklerde %0.51, kadınlarda ise %0.33'tür. Bu olumsuz eğilim devam ettiği takdirde, iki milyon civarında olan koroner arter hastası sayısının 2010 yılının sonlarında 1,4 milyon daha artarak 3,4 milyon kişiye varacağı öngörülmektedir (1).

Bugüne kadar yapılan pekçok klinik çalışmada KAH'ın başlangıcı, gelişimi ve klinik sonlanımıyla ilişkili olması muhtemel birçok parametre incelenmiştir. Hipertansiyon, diyabet, sigara, hiperlipidemi, obezite koroner arter hastalığı gelişimine neden olan başlıca risk faktörleridir. Bu konuda pekçok çalışma yeni risk faktörlerini araştırmaktadır. Yapılan çalışmalarla bulunacak olan yeni belirleyici faktörler, hastalığın yeni risk faktörleri olarak literatürdeki yerlerini alacak, hem koruyucu hem de tedavi edici yöntemlere rehberlik edip ışık tutacaklardır .

Kalp ve vasküler sistem üzerine bir çok etkisi olan troid hormonları ile KAH ilişkisi birçok çalışmada değerlendirilmiştir. Sıklıkla hiperlipidemi ve hipertansiyonun da eşlik ettiği aşikar hipotroidizmde; diastolik kalp yetmezliği, ventriküler aritmi, KAH gelişiminde artış saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada ise subklinik hipotroidizmin yaşlı kadınlarda ateroskleroz ve miyokard infarktüsü için risk oluşturduğu tespit edilmiştir(Rotterdam Çalışması) (41) .

Bu çalışmada tiroid hormon düzeyleri ile hastane içi mortalite, koroner ateroskleroz yaygınlığı arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

3. GENEL BİLGİLER

3.1 Koroner Arter Hastalığı

KAH tüm dünyada gerek mortalite gerekse morbidite nedeni olarak ilk sırada yer almaktadır. Son yıllardaki tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen akut koroner sendrom gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir Ortalama yaşam süresinin uzaması ve gelişen tedavi olanakları nedeniyle daha yaşlı ve tekrarlayan kardiyovasküler olaylara açık hasta sayısı da artmaktadır.

KAH şu klinik şekillerden biriyle karşımıza çıkabilir:

1- Kronik koroner sendromlar

a- Semptomsuz KAH (sessiz iskemi)

b- Kararlı angina (SAP)

2- Akut koroner sendromlar (AKS)

a- Kararsız Angina (UAP)/ Varyant angina

b- ST Yükselmesiz Miyokard İnfarktüsü

c- ST Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü (STEMI)

d- Ani ölüm

3.1.1. Akut Koroner Sendrom

3.1.1.1 Tanım

Akut koroner sendrom miyokard nekrozu ile beraber olsun ya da olmasın, koroner arter hastalığının kritik fazının açığa çıkması ile oluşan klinik tablonun genel adıdır. Altta yatan en yaygın patofizyolojik neden plak yırtılması ya da erozyonunu takiben gelişen trombüs oluşumudur. Plak erozyonu veya yırtılmasını, embolizasyon ya da değişken derecelerde obstrüksiyon da izleyebilir. Klinik bulgular miyokard iskemisinin genişliği ve şiddetine göre değişir. Akut koroner sendrom başlığı altında üç ayrı klinik tanımlama yapılmıştır:

1. ST Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü (STEMI)

2. ST Yükselmesiz Miyokard İnfarktüsü (Non-STEMI)

3. Stabil Olmayan Anjina Pektoris (USAP)

Kararsız ya da stabil olmayan anjina (USAP); daha önceden kararlı (stabil) olan anjinanın daha düşük dereceli egzersiz ile veya istirahatta oluşması, daha uzun sürmesi ve ilaçlara yanıtının azalmasına denir. Kararsız anjina, yeni başlamış olan ve efor ile gelen göğüs ağrısı durumlarında da uygun bir tanımlama olarak kabul edilmektedir. Kararsız anjina (USAP), miyokard nekrozunu içermeyen bir akut koroner sendromdur. ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü (Non-STEMI) ise esas olarak miyokard nekrozu ile seyreden, ancak EKG’de ST elevasyonunun izlenmediği, koroner kan akımında ciddi bozulma veya geçici kesintiye neden olan bir akut koroner sendrom tipidir. USAP ve Non-STEMI birbiriyle ilişkili klinik tablolardır. Patogenezi ve klinik prezentasyonları benzerdir, ancak Non-STEMI’da iskemi daha şiddetli, daha yaygın ve daha uzun sürelidir. Bunun sonucu olarak Non-STEMI’da geri dönüşümsüz miyokard hasarı vardır.

Akut koroner sendromda tanı ve tedavi zincirini başlatan önemli semptom göğüs ağrısıdır; fakat hastaların sınıflandırılması elektrokardiyografiye (EKG) dayalıdır. İki hasta kategorisiyle karşılaşılabılır:

(i) Tipik akut göğüs ağrısı ile süreklilik gösteren (>20 dakika)anjina ve ST segment yükselmesi bulunan hastalar. Bu, ST yükselmesi bulunan AKS (STE-AKS) olarak adlandırılır ve genellikle akut tam koroner tıkanmayı yansıtır. Bu hastaların çoğu sonunda ST yükselmeli bir MI geçirir. Tedavide amaç, primer anjiyoplasti veya fibrinolitik tedavi ile sürekli yeniden kanlanma sağlanmasıdır(2).

(ii) Akut göğüs ağrısı bulunan, ancak sürekli ST segment yükselmesi bulunmayan hastalar. Bu hastalarda sıklıkla, sürekli veya geçici ST segment çökmesi veya T dalgasının tersine dönmesi, düz T dalgaları, T dalgalarının yalancı normalleşmesi görülür. Fakat nadir olmasada başlangıçta hiçbir EKG değişikliği gözlenmeyebilir. Bu hastalarda ilk strateji iskeminin ve semptomların hafifletilmesi, hastaların seri EKG ile izlenmesi ve kalp kası nekrozu belirteçlerinin yeniden ölçülmesidir. Ortaya çıkışında, ilk tanı olan STE olmayan AKS (Non-STEMI -AKS) daha sonra troponin ölçümlerine dayanarak ST yükselmesi olmayan MI (Non-STEMI) veya kararsız angina şeklinde iki grupta sınıflandırılacaktır. Belli sayıda hastada, daha sonra ayırıcı tanıda KAH’ın semptomların nedeni olmadığı anlaşılabılır. Tedavi nihai tanıya göre yönlendirilmelidir.

3.1.1.2 Patogenez

Akut koroner sendromlarda altta yatan neden, genellikle hassas, yüzeyi erozyona uğramış ya da yırtılmış plağın akut trombozudur. Trombüs STEMI’de fibrinden zengin ve tam tıkayıcıyken, Non-STEMI ’da trombositlerden zengin ve kısmen veya aralıklı tıkayıcıdır .Nadir de olsa akut koroner sendromlar non-aterosklerotik bir nedene bağlı olarak da gelişebilirler. Arterit, travma, diseksiyon, tromboemboli, konjenital anomaliler, kokain kullanımı ya da kardiyak kateterizasyonu takiben gelişen bir komplikasyon sonucunda akut koroner sendromlar oluşabilir.

İkincil mekanizmalar

Bir dizi kalp dışı mekanizma, miyokardın oksijen tüketiminde sağlanan miktarın üzerinde bir artışa neden olabilir ve böylece daha önceden koroner darlık olsun veya olmasın bir AKS atağını başlatabilir. Miyokardın oksijen tüketiminde artışla ilişkili mekanizmalar arasında ateş, taşikardi, tirotoksikoz, hiperadrenerjik bir durum, ani duygusal gerilim ve sol ventrikül (SV) ardyük artışı (hipertansiyon, aort darlığı) vardır; öte yandan, oksijen sağlanmasındaki azalma ile ilişkili durumlar anemi, methemoglobinemi ve hipoksemidir. Duygusal düş kırıklığı, zorlu fiziksel egzersiz, uykusuzluk veya aşırı yemenin de AKS başlangıcını tetiklediği gösterilmiştir.

3.1.1.3 Tanı ve risk değerlendirilmesi

AKS tanı ve risk değerlendirilmesi birlikte yapılmalıdır. Non-STEMI -AKS bulunan hastalar MI, MI yenilemesi veya ölüm açısından yüksek risk altındadırlar (3).

Klinik

Akut Mİ geçiren hastalarda infarktüsü öncesinde bazı semptomlar oluşmaktadır. Bunlardan en sık rastlanılanı göğüs ağrısıdır. Göğüs ağrısı ;

- Dinlenme durumunda uzun süreli (>20 dakika) angina ağrısı,
- Yeni başlayan (*de novo*) şiddetli angina [Kanada Kardiyovasküler Topluluğu (CCS) Sınıflandırmasına göre Sınıf III] (4).
- Daha önce kararlı olan anginanın en az CCS III angina özelliği ile (kreşendo angina) kısa süre önce kararsız hale gelmesi veya ,

- MI sonrası angina şeklinde olabilir

Ağrının özellikleri önemlidir: Ezici, baskı tarzında, sıkıştırıcı, yanıcı, hazımsızlık duygusu, göğüste ağırlık hissi biçiminde tanımlanır. Süresi genellikle 30 dakikadan uzundur. Yerleşimi genellikle sternum altındadır. Bazen göğsün sol tarafından bazen de epigastriyumdan başlar. Göğsün her iki yanına, her iki kola, ön kola, omuzlara, boyna, çeneye ve sırtta yayılabilir. Ağrının şiddeti gittikçe artar. Bulantı, kusma, soğuk terleme, ölüm korkusu ağrıya eşlik eden diğer semptomlardır.

NSTE-AKS tanı olasılığını artıran bazı klinik bulgular vardır. Bunlar ileri yaş, erkek cinsiyet, periferik veya karotis arter hastalığı, diabetes mellitus, böbrek yetmezliği ve daha önce geçirilmiş MI, perkütan girişim veya koroner arter bypass cerrahisi gibi öncesine ait KAH bulgularının varlığıdır.

Tanı

Fizik Muayene

Komplikasyonsuz Non-STEMI -UAP olgularında fizik muayene sıklıkla normaldir. Sempatik sinir sistemi stimülasyonuna bağlı olarak anksiyete, huzursuzluk, taşikardi, hipertansiyon bulunabilir. Kan basıncı, normal, yüksek veya düşük olabilir. Nabız 120/dk üzerinde ise sıklıkla yaygın Mİ göstergesidir, ancak hiperdinamik hastalarda küçük Mİ alanına rağmen gözlemlenebilir.

Başlıca muayene bulguları; apikal vurunun yeri ve karakterinde değişim, S2'de ikilenme, S3 veya S4 varlığı, mitral yetmezliği üfürümüdür. Akciğerde raller olabilir. Muayenenin normal olması Mİ'nün küçük olduğunu veya miyokard hasarının henüz oluşmadığını gösterir (5).

Elektrokardiyografi

ST segment kaymaları ve T dalgası değişiklikleri kararsız KAH için EKG göstergeleridir. Uygun klinik bağlamda, iki ya da daha fazla komşu derivasyonda ≥ 0.5 mm (0.05 mV) ST segment çökmesi Non-STEMI -AKS varlığını düşündürür ve prognoz ile bağlantılıdır (6). ST çökmesi olan hastalar, baskın R dalgalar ile birlikte izole T dalgası tersine dönmesi (>1 mm) olan hastalara göre takipte kardiyak olayların görülme riski daha fazladır(6).

Miyokard Hasarının Serum Belirteçleri

Hasarlı miyositlerden dolaşıma salınan başlıca proteinler miyogloblin, kreatinin kinaz (CK), CK'ın MB izoenzimi (CK-MB), troponinler (I ve T), kalp yağ asidi bağlayıcı protein (KYABP), aspartat aminotransferaz (AST) ve laktat dehidrogenazdır (LDH) (Tablo 1) (7).

Tablo 1. Akut Mİ teşhisinde kullanılan biyokimyasal belirteçler

Belirteç	İlk değerlendirme zamanı (saat)	En yükseğe ulaşma süresi (saat)	Normal sınırlara dönme süresi
KYABP	1.5	5-10	24 saat
Miyoglobin	1-4	6	24 saat
Troponin I	6-12	24	5-10 gün
Troponin T	3-12	12-48	5-14 gün
CK-MB	3-12	24	48-72 saat
LDH	10	24-48	10-14 gün

Kardiyak troponinler yüksek duyarlılığı nedeniyle tercih edilirler. Troponin ölçümü mümkün değilse CK-MB en iyi alternatiftir. Troponinler sadece tanı amaçlı kullanılmaz. Hem akut koroner sendromların hem de kalp yetersizliğinin prognoz tayininde kullanılan önemli belirteçlerdir. İskemik kalp hastalığı dışında yükseldiği durumlar şunlardır: konjestif kalp yetersizliği (KKY), hipotansiyon, böbrek yetersizliği, miyokardit, akciğer embolisi, kardiyoversiyon sonrası, kalp cerrahisi sonrası, sepsis, genel durum bozukluğu, defibrilasyon sonrası yapılması, akut nörolojik hastalık ve amiloidoz (8). CK-MB hızla kanda saptanıp kaybolduğu için semptomların başlamasından sonra erken başvuranlarda ve hastanede tekrarlayan infarktüsün saptanmasında kullanılabilir. CK-MB laboratuvar hataları, miyokardit, kardiyak kateterizasyon, şok, kardiyak cerrahi sonrası, hipotiroidizm, kronik böbrek yetersizliği (KBY) gibi durumlarda da yüksek saptanabilir. Miyogloblin duyarlı ama özgün olmayan, çok erken dönemde yükselen bir proteindir. Yükselmemesi Mİ tanısını dışlar ama yalancı pozitiflik oranı %50'dir. Kalp yağ asidi bağlayıcı protein, kalp dışında iskelet kası ve böbrekte mevcuttur. Salınım özellikleri miyoglobline benzer ama miyoglobline daha özgül

olduğu ileri sürülmüştür. Miyogloblin gibi kardiyak hasarın erken saptanmasında kullanılır ve yalancı pozitiflik oranı yüksektir. Total CK, AST ve LDH tayinleri artık önerilmemektedir(9).

Ekokardiyografi; Ejeksiyon fraksiyonunun yanı sıra iskemi sırasında geçici lokalize hipokinetik ve akinetik alanlar saptanabilir ve yine iskeminin giderilmesi ile duvar hareketlerinin normale döndüğü görülebilir. Doppler ekokardiyografide Mİ'nün mekanik komplikasyonları tespit edilebilir (mitral yetmezliği, ventriküler septal defekt gibi). Ayrıca ekokardiyografi ile göğüs ağrısının diğer kardiyak sebepleri saptanabilir (aort darlığı, aort disseksiyonu, hipertrofik kardiyomiyopati gibi).

3.1.1.4 Tedavi

Dört sınıf akut tedavide ele alınmıştır. Anti-iskemik ilaçlar, antikoagülanlar, antitrombotik ilaçlar ve koroner revaskülarizasyon. Genellikle, tedavi yaklaşımı hastanın yalnızca tıbbi olarak mı tedavi edileceği, yoksa anjiyografi ve revaskülarizasyon için sevkmi edileceği temeline dayanmaktadır.

Anti-iskemik ilaçlardan Beta blokerler kontraendikasyon yokluğunda tüm ST-Yükselmez Miyokard İnfarktüsü (Non-STEMI) hastalarına önerilmektedir. Mİ'nün akut döneminde Beta blokör kullanımı, infarkt boyutunda ve fatal aritmi sıklığında azalma sağlar, ağrıyı giderir. Bu gruptaki kalsiyum kanal blokerleri, nitrat ve Beta bloker almaktayken angina atakları olan veya Beta bloker kullanımına kontraendikasyonu olan hastalarda tercih edilmelidir.

Nitratların temel tedavi edici yararı, olasılıkla, kalbin önyük ve diyastol sonu hacminde azalmaya yol açması ve böylece miyokard oksijen tüketiminde azalma sağlayan venodilatör etkileriyle ilişkilidir. Hastaneye yatması gereken Non-STEMI -AKS hastalarında, kontraendikasyon yoksa intravenöz nitratların kullanılması düşünülebilir. Tüm hastalara antitrombotik ve antikoagülan tedavi kontraendikasyon yoksa başlanmalıdır.

Tüm hastalarda antiiskemik, antitrombotik, antikoagülan tedavi başladıktan sonra renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) inhibisyonu düşünülmelidir. Yaşlı, anterior Mİ geçiren, daha önce Mİ öyküsü olan, en az Killip sınıf II olan, asemptomatik ancak sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan yüksek riskli hastalara ömür boyu anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibisyonu önerilirken, sol ventrikül disfonksiyonu olmayan hastalara kısa dönem (4-6 hafta) tedavi verilebilir. Kardiyovasküler mortalite ve

kardiyovasküler olaylar açısından anjiotensin reseptör blokörlerinin (ARB) en az ADE inhibitörleri kadar etkin olduğu gösterilse de, ARB seçimi hastanın tolerabilitesine, doktorun tecrübesine, ilacın güvenirliliğe ve maliyetine göre yapılmalıdır.

AKS hastalarının çoğunda anormal lipid profili vardır. Birçok geniş, sekonder koruma çalışmasında, lipid düşürücü tedavilerin gelecekteki mortalite ve tekrarlayan infarktüs insidansını azalttığı gösterilmiştir. AKS sırasında statin tedavisine erken başlanması, tekrarlayan iskemik olaylarda azalma ile ilişkilidir(10).

Non-STEMI -AKS için revaskülarizasyon, anginayı ve sürmekte olan miyokard iskemisini gidermek ve Mİ veya ölüme ilerlemeyi önlemek amacıyla yapılır(3). Dinamik ST yükselmesi, kalp yetersizliği, yaşamı tehdit edici aritmiler veya hemodinamik kararsızlık ile ilişkili refrakter veya yineleyen anginası bulunan hastalara acil koroner anjiyografi uygulanması önerilir.

Orta-yüksek risk özellikleri gösteren hastalarda erken (<72 saat) koroner anjiyografi ve bunu izleyerek uygun hastalarda revaskülarizasyon (PKG veya KABG) önerilir. Orta-yüksek risk özellikleri bulunmayan hastalarda rutin girişimsel işlemler önerilmemekte (III-C), fakat girişimsel olmayan değerlendirme ile iskeminin indüklenmesi önerilmektedir(3).

3.2 Tiroid Hormonları

Tiroid hormonları (TH), Tiroksin (T4) ve 3,5,3' triiyodotironin (T3), iyot içeren ve tiroid bezinden salgılanan başlıca hormonlardır. Gerek normal büyüme ve gelişmenin sağlanması için, gerekse metabolik homeostazın korunması için çok büyük önem taşımaktadırlar.

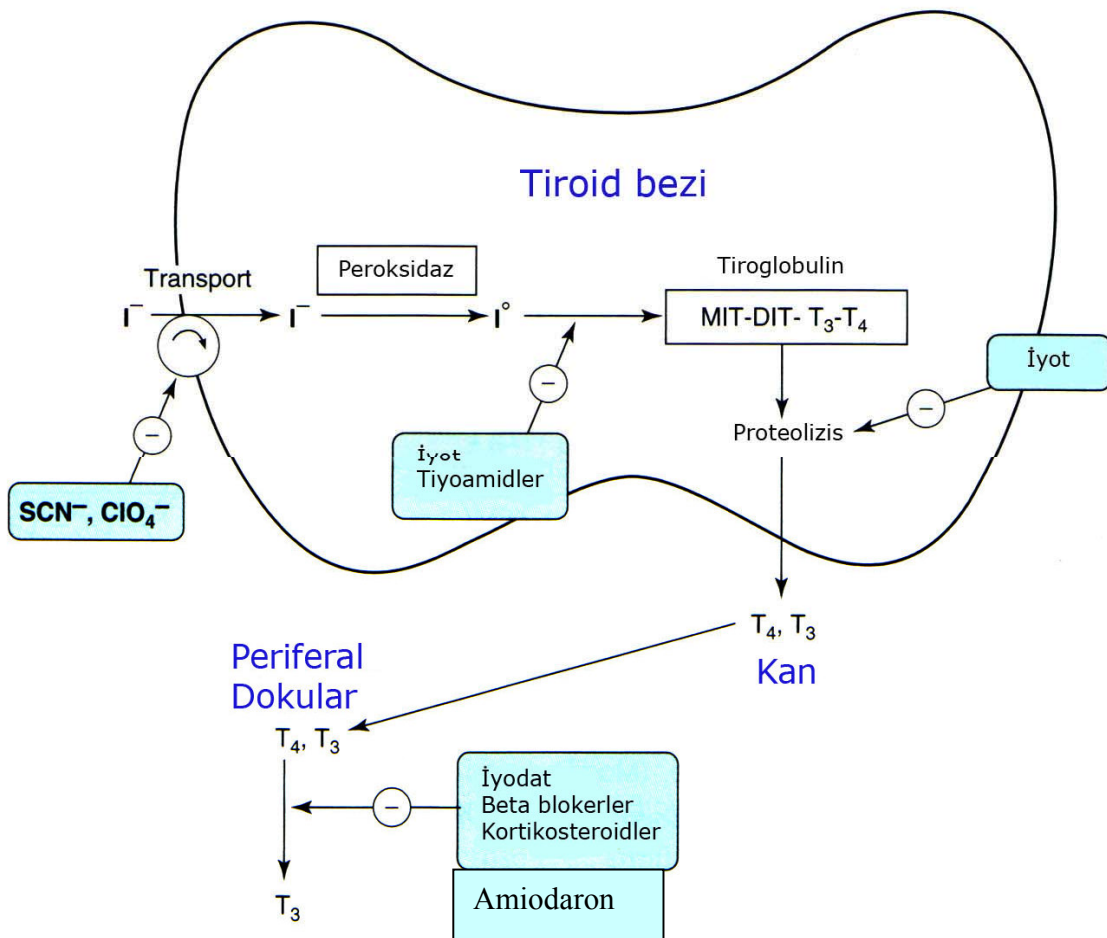
Tiroid hormonlarının salgılandığı tiroid bezi ilk defa Galen tarafından tanımlanmış ve 1656 yılında Wharton tarafından "*glandulae thyroideae*" olarak isimlendirilmiştir. Tiroid bezinin fonksiyonel önemi ise bezin büyümesi durumunda kalpte ve gözde ortaya çıkan değişikliklerin farkedilmesi ile anlaşılmıştır.

3.2.1 Tiroid Hormonlarının Sentezi

TH, tiroid foliküler kolloidinin büyük kısmını oluşturan bir protein olan tiroglobülinin amino asit rezidüleri olarak sentezlenmekte ve depolanmaktadır. Bu bakımdan

tiroid bezi büyük miktarlarda potansiyel hormon depolayabilmektedir ve ekstraselüler tiroglobulin miktarı bez kütlesinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.

Tiroid hormonunun sentez basamakları şu şekilde sıralanabilir; 1) iyot iyonunun beze alınması, 2) iyodun oksidasyonu ve tiroglobulinin tirozil gruplarının iyodinasyonu, 3) iyodotirozin rezidülerinin eter bağları ile birleşip (coupling) iyodotironinleri oluşturması, 4) tiroglobülinin proteolizisi ve tiroksin (T₄) ve triiyodotironin (T₃)'ün kana salınması, 5) hem tiroid bezinde hem de periferel dokularda tiroksin'in triiyodotironine dönüşmesi (70).



Şekil 1: Tiroid hormonlarının sentezi

Yetişkin bir bireyde günlük tiroksin yapımının 70-90 ug, triiyodotironin yapımının ise 15-30 ug olduğu bilinmektedir. T₃ tiroid bezinden salınmasına karşın, dolaşımdaki T₃'ün

%80'inin kaynağı periferik dokularda T4'ün yıkımı sonucu oluşan T3'tür. Söz konusu dönüşümü sağlayan enzim *iyodotironin-5'-deiyodinaz*dır. Dönüşümün en fazla gerçekleştiği yer ise karaciğerdir. Birçok periferik dokuda kullanılan T3'ün kaynağı bu dönüşüm sonucu açığa çıkan hormondur. Bu dokulardan farklı olarak, beyin ve hipofiz bezinde ise lokal olarak sentezlenen T3 kullanılmaktadır. Normal koşullarda tiroksinin %41'i T3'e, %38'i ters T3'e (rT3, reverse T3) dönüşmekte, %21'i ise farklı yollarla metabolize olmaktadır. Plazmadaki tiroksin miktarı normalde 4,5 ile 11 ug/dl arasındayken, T3 miktarı bundan 100 kat daha azdır (60-180 ng/dl).

3.2.2 Tiroid Hormonlarının Taşınması

TH kanda belirli plazma proteinlerine bağlanarak taşınırlar. Bu taşıyıcıların başında Tiroksin Bağlayıcı Globulin (TBG) gelir. T4 bu bağlayıcıya yüksek afinite ile bağlandığı halde T3'ün afinitesi daha azdır. T4, ayrıca, Transtiretine (transthyretin: tiroksin bağlayıcı prealbumin)'de bağlanmaktadır. Bu taşıyıcılar doygun hale geldiğinde albumin T4 için taşıyıcı görevi yapabilmektedir .

3.2.3. Tiroid Hormonlarının Yıkımı ve Atılımı

T4'ün yarılanma ömrü 6-8 gündür. Hipertiroidizmde bu süre 3-4 güne kadar kısalır; hipotiroidizmde ise 9-10 güne kadar uzar. T3 taşıyıcı proteinlere daha az afinite ile bağlandığı için yarı ömrü yaklaşık bir gündür. Tiroid hormonlarının nondeiyodinatif yıkımının yapıldığı esas yer karaciğerdir. Karaciğerde metabolize olan hormonlar safraya atılırlar; bunun yanı sıra bu hormonlar enterohepatik sıklusa da girmektedirler. T4'ün ana metabolizasyon yolağı deiyodinizasyon sonucu T3'e ve rT3'e dönüşümüdür. T3 ve rT3 ise deiyodinizasyonla inaktif metabolitlerine dönüşürler.

3.2.4. Tiroid Bezi Fonksiyonunun Düzenlenmesi

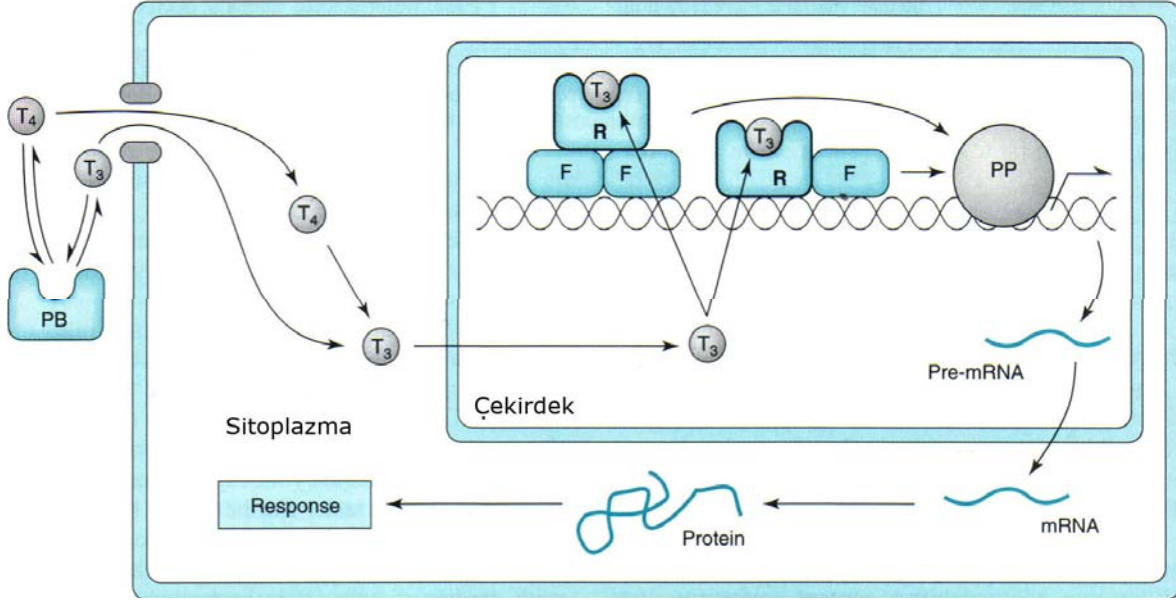
Hipotalamustan tiotropin salıverici hormon (TRH) salıverilmesi sonucu ön hipofizden tiotropin (tiroid stimüle edici hormon:TSH) salıverilir. TH negatif “feedback” etki ile TSH yapımını etkileyebilir. Özellikle T3 ile bu etki T4 ile olduğundan daha fazla görülmektedir.

TSH salımının kontrolü aynı zamanda T4, TRH ve somatostatin'in etkileri arasındaki dengeye bağlıdır. Bununla birlikte; TH'nın çok yüksek konsantrasyonları bile TSH salımını

tamamen inhibe etmez. İyot alımının azalması plazma iyot konsantrasyonunu azaltacağı için, tiroid hormonu yapımında azalmaya ve TSH salımında artmaya yol açacaktır. Bütün “feedback” mekanizmaların’nın iyot düzeyindeki azalmaya yanıtı çok yavaş gelişmektedir, çünkü tiroid bezinin iyot alma ve biriktirme rezervi çok fazladır. Benzer şekilde, plazma iyot düzeylerindeki artışa bağlı olarak tiroid bezinin büyüklüğü ve damarlanması azalmaktadır. Diyetle alınan iyot miktarının uzun süreli olarak azalması TSH’nın sürekli olarak ve aşırı miktarda salgılanmasına yol açar ki, bu da bezin damarlanmasında artışa ve bezde hipertrofiye neden olur.

3.2.5. Tiroid Hormonlarının Etki Mekanizması

1980’lerin ortalarından bu yana TH’nın etkilerinin büyük kısmını nükleer reseptörler (tüm steroid hormon reseptörlerini ve retinoik asit reseptörünü içine alan bir reseptör süperfamilyası üyesi) üzerinden gösterdiği kabul edilmektedir(71). Bu modele göre, T3 yüksek afiniteli nükleer reseptörlere kenetlenmekte, bu da daha sonrasında spesifik genlerin promoter/regülatör bölgelerindeki spesifik bir DNA dizilimine (tiroid hormon response element:TRE) bağlanmaktadır. Bu şekilde T3 gen transkripsiyonunu ve sonuçta protein sentezini modüle etmektedir. Genellikle reseptör hormon olmadan da bazal durumda TRE’ye bağlıdır. Bu durum gen transkripsiyonunun baskılanmasına neden olmaktadır. Buna karşın, konstitüf gen aktivasyonu olduğuna dair örnekler de bulunmaktadır. T3’ün reseptöre bağlanması baskılanmayı kaldırarak gen transkripsiyonunu aktive edebilir. Hormonların reseptörleri ile etkileşmesi direkt uyarıcı ya da baskılayıcı etkilere neden olabilir. T4 de söz konusu reseptörlere bağlanmakla birlikte T3’e göre daha az afinite göstermektedir. Buna ek olarak, nükleer reseptörlere bağlanma yeteneği olmasına karşın T4’ün gen transkripsiyonunu değiştirici etkisi bulunmamaktadır. Bu nedenle, T4 daha çok bir prohormon olarak görünmektedir ve TH’nın gösterdiği etkilerin asıl T3 üzerinden olduğu kabul edilmektedir.



Şekil 2: Transkripsiyonun tiroid hormonları tarafından regülasyonu

TH bazı etkilerini de mitokondriler içindeki reseptörler üzerinden yaparlar. Bu hormonlar bazı hücre türlerinde mitokondrilerin oksidatif metabolizmasını, oksijen tüketimini ve ATP oluşumunu artırır.

3.2.6. Tiroid Hormonlarının Etkileri

TH esas olarak büyüme ve gelişme, kalorijenik, kardiyovasküler ve metabolizma üzerinde etkiler oluşturmaktadır.

3.2.6.1. Tiroid Hormonlarının Büyüme ve Gelişme Üzerindeki Etkileri

TH beyin gelişiminde kritik rol oynamaktadır (72). TH'nın eksikliği aktif nörojenez periyodunda (doğumdan sonraki 6 aya kadar) geri dönüşümsüz mental retardasyona (kretinizm) neden olmaktadır ve bu duruma beyindeki çoklu morfolojik değişimler de eşlik etmektedir. Bu ciddi morfolojik değişimler nöronal migrasyonun bozulmasından, aksonal uzantıların düzensizleşmesinden (deranged axonal projections) ve sinaptojenezin azalmasından kaynaklanmaktadır. Doğumdan itibaren 2 hafta boyunca tiroid hormonu verilmesi durumunda bu morfolojik bozuklukların ortaya çıkması engellenebilmektedir. Tiroid hormonu eksikliğinin, çocuklarda daha ileri dönemde gelişmesi sonucu mental retardasyon

daha az oluşmaktadır. Bu tip çocuklardaki tipik bulgu lineer büyüme bozukluğudur. Gelişme çağındaki bireylerde büyüme esas olarak büyüme hormonunun etkisi altında gelişir. Fakat, TH olmazsa büyüme hormonlarının etkinliği azalır.

TH'nın büyüme ve gelişme üzerindeki etkileri sadece beyinle sınırlı değildir. İskelet ve üreme sistemi başta olmak üzere birçok dokunun fonksiyonu TH ile düzenlenmekte ve eksikliğinde bu dokularda bozukluk gözlenmektedir.

3.2.6.2. Tiroid Hormonlarının Kalorijenik Etkileri

Tiroid hormonuna bağlı olarak birçok dokuda (kalp, iskelet kası, karaciğer, böbrek) oksijen tüketiminin arttığı (kalorijenik etki) gösterilmiştir. Beyin, gonadlar, dalak gibi bazı organlar ise TH'nın kalorijenik etkilerine yanıt vermez. Kalorijenik etki TH tarafından membrandaki Na-K-ATPaz'ın stimülasyonu ile fazlasıyla ilişkilidir. Bu enzimin hücrenin ürettiği total oksijenin çoğunu harcadığı bulunmuştur. TH'nın myokardı stimüle etmesi kalorijenik etkinin yaklaşık %30-40'ından sorumludur.

3.2.6.3. Tiroid Hormonlarının Metabolik Etkileri

TH kolesterolün safra asitlerine dönüşümünü stimüle ettiği için hipotiroidizmin en belirgin bulgularından biri de hiperkolesterolemidir. TH'nın karaciğerde düşük dansiteli lipoprotein (LDL) spesifik bağlanmasını artırdığı ve hipotiroidizmde hepatik LDL reseptör konsantrasyonunun azaldığı gösterilmiştir(65). Hepatositlerin yüzeyindeki LDL reseptörlerinin sayısı plazma kolesterol düzeyinin önemli bir belirleyicisi olduğu için hipotiroidizmde bu sayının azalması da bu hastalıkta gözlemlenen hiperkolesterolemiyi açıklamaktadır. Hipertiroidizm halinde lipid türlerinin çoğunun depo edilen miktarı azalır ve plazma düzeyleri düşer; hipotiroidizmde ise bunun tersi geçerlidir. T3 lipolizisi stimüle etmektedir. TH'nın bu etkisi, yağ dokusu hücrelerinde adenilsiklaz enziminin lipolitik etkisine aracılık eden cAMP'yi yıkan fosfodiesterazı inhibe etmelerinin sonucudur. Ayrıca tiroid hormonu malik enzim ve yağ asidi sentaz gibi çeşitli lipojenik enzimlerin ekspresyonunu indüklemektedir. Hipotiroidili hastalarda yapılan bir çalışmada uygulanan L-tiroksin miktarındaki ufak dalgalanmalar bile enerji metabolizmasında ciddi değişimlere neden olabilmektedir(66). TH, fizyolojik dozda insulinin etkinliğini potansiyalize ederek glukoz kullanımı ve karaciğerde glikojen sentezini artırır. Yüksek dozlarda verildiklerinde ya da aşırı düzeyde salgılandıklarında ise glukagon'un ve katekolaminlerin etkinliğini artırır; böylece glukojenolizisi ve

glukoneojenezi stimüle ederler ve hiperglisemi oluştururlar. İnsulinin yıkımı üzerine de etkilidirler; hipotiroidizmde insulin yıkımı azalır ve insulin duyarlılığı artar, hipertiroidizmde ise insuline duyarlılık genellikle azalır.

TH fizyolojik dozlarda ya da hipotiroidizm durumunda protein sentezini artırır. Büyüme üzerindeki olumlu etkileri de kısmen bu özellikten kaynaklanmaktadır. Yüksek dozlarda veya hipertiroidizm durumunda ise protein sentezini inhibe ederler ve katabolizmayı artırır. TH bazal metabolizma hızını yükseltirler ki bunun en tipik belirtisi aşırı terleme ve sıcağa dayanıksızlıktır.

3.2.6.4. Tiroid Hormonlarının Kardiyovasküler Etkileri

TH'nın kardiyovasküler sistem üzerinde önemli etkiler gösterdiği ve bu hormon düzeyindeki bozuklukların kardiyovasküler hastalıklara neden olduğu bilinmektedir (11). Kardiyovasküler fonksiyonun düzenlenmesi kadar kas gelişimi için de TH'nın gerekli olduğu yapılan araştırmalarla saptanmıştır (12). Öte yandan, kardiyak hipertrofi (13), kalp yetmezliği (14) miyokard enfarktüsü ve kronik iskemik kalp hastalığı gibi patolojik durumlarda TH düzeyinde değişiklikler olduğu gösterilmiştir (15-16-17). Buna ek olarak, antiaritmik ilaçlarla uzun süreli tedavi ve diyet gibi (1-19) faktörlere bağlı olarak TH bozuklukları sıklıkla görülebilmektedir. Bununla birlikte, TH düzeyi ve kardiyak fonksiyon bozukluğu arasındaki neden sonuç ilişkisi açık bir şekilde ortaya konulmamıştır. Kalbin genomik ve fenotipik ekspresyonunun TH'ya son derece duyarlı olduğunun anlaşılması, TH düzeyindeki değişikliklerin kalpte gen ekspresyonunu ve sonrasında kalp fonksiyonunu etkileyebileceğini göstermektedir (21-22-23). Bu nedenle kalp hastalıklarının patogenezinde aşırı ve yetersiz TH düzeyi damar sisteminden bağımsız olarak kalpteki moleküler değişikliklerden sorumlu olabilir.

Yukarıda da belirtildiği gibi tiroid hormonlarının organizmadaki etkilerinden sorumlu olan T3 hormonudur. Kalp fonksiyonu üzerinde T3 hormonunun neden olduğu değişiklikler bu hormonun doğrudan ya da dolaylı etkilerinden kaynaklanabilir ve bu etkilere T3 hormonunun nükleer ya da ekstrasnükleer mekanizmaları aracılık etmektedir. Nükleer T3 etkileri hormonun miyositlerdeki spesifik nükleer reseptörler ile etkileşiminden kaynaklanmaktadır. Buna karşın, ekstrasnükleer T3 etkileri nükleer reseptörüne bağlanma ve

protein sentezindeki artıştan bağımsız olarak hızlı bir şekilde hücre membranından amino asitler, şeker ve kalsiyum gibi iyon transport fonksiyonu üzerinden gerçekleşmektedir (23).

Genel olarak kalp ritmi sistolik kasılma ve diastolik gevşeme şeklinde oluşmaktadır. Kasılma ile ilgili işlemler *inotropik mekanizmalar*, gevşeme ile ilişkili mekanizmalar *lusinotropik etkiler* olarak tanımlanmaktadır. T3 belirgin olarak diastolik gevşemeyi kısıltmaktadır, bütün memeli türlerinde hipertiroidili kalpler daha yüksek hızla gevşerken (artmış lusinotropik etki), hipotiroidi durumunda diastol süresi uzamaktadır (24). Sitozoldeki serbest Ca^{++} konsantrasyonunun azalma hızına bağlı olarak miyofibrillerin ince filamentlerindeki troponin C'ye sunulan Ca^{++} 'un azalması diastolik gevşemeye neden olan kritik olaylardan biridir.

Çesitli kalsiyum pompaları ve iyon “exchanger”ları (Na^{+}/Ca^{++} gibi) sitozolik Ca^{++} düzeyinin azalmasına yardımcı olurlar. Sarkoplazmik retikulum Ca^{++} -ATPaz (SERCa2) diastol sırasında sarkoplazmik retikulum lümenine Ca^{++} geri alım (reuptake) hızından sorumludur; bir başka anlatımla, kontraksiyondan sonra miyokardiyal relaksasyon hızının başlıca belirleyicisidir (25-26).

Miyosit çekirdeğinde tiroid hormonu reseptörleri vardır. T3 bu nükleer reseptörlere ve steroid hormonları reseptör ailesinden diğer reseptörlere bağlanarak etki eder (27). Diğer koaktivatörler yardımıyla etkilerini ideal düzeyde tutar. Tiroid hormonu eksikliğinde bu reseptörlerin sayısı (T3 nükleer reseptör alfa 1) artarken, fazlalığında azalır (15). Tiroid hormonu miyositlerde ve düz kas hücrelerinde gen ekspresyonunu değiştirir. Miyositlerde yapısal ve fonksiyonel protein yapım oranlarını değiştirmesi kardiyak yapıda ve fonksiyonlarda değişikliğe yol açar. Miyozin ağır zincir alfa oranını artırıp, beta oranını azaltarak kardiyak kontraktilitede artış sağlar. Sarkoplazmik retikulum proteinlerinden kalsiyum ATPase 2a'yı (SERCA 2a) artırırken fosfolambanı azaltır. Bu proteinler sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınım ve aktif geri alım hızını düzenler. Bu yolla kasılma ve gevşeme hızında ve fonksiyonunda değişiklik oluşturur.

Ayrıca beta 1 adrenerjik reseptörleri ve guanin nukleotid düzenleyici proteinleri pozitif, adenilaz siklaz aktivitesini negatif yönde değiştirerek adrenerjik aktivitede artış yapar. Miyosit hücre zarında sodyum-potasyum ATPase ($Na-K$ ATPase), sodyum-kalsiyum değiştiriciyi ve voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını etkileyerek hücre içi kalsiyum ve potasyum

seviyelerini değiştirir, inotropi ve kronotropiyi etkiler (15). Uyarılabilirlik artışı ve ritim bozukluklarına zemin hazırlar.

Hayvan deneylerinde kalp yetersizliği ve infarktüs sonrası kısa süreli ve düşük dozda tiroid hormonu verilmesinin olumlu etkileri gösterilmiş, bu etkinin esas olarak miyozin ağır zincir alfa oranını artırmasından kaynaklandığı, SERCA 2a artışının daha az etkili olduğu gösterilmiştir(28.29). Tiroid hormonu kardiyovasküler sistemi fizyolojik ve patolojik koşullarda etkilemektedir.

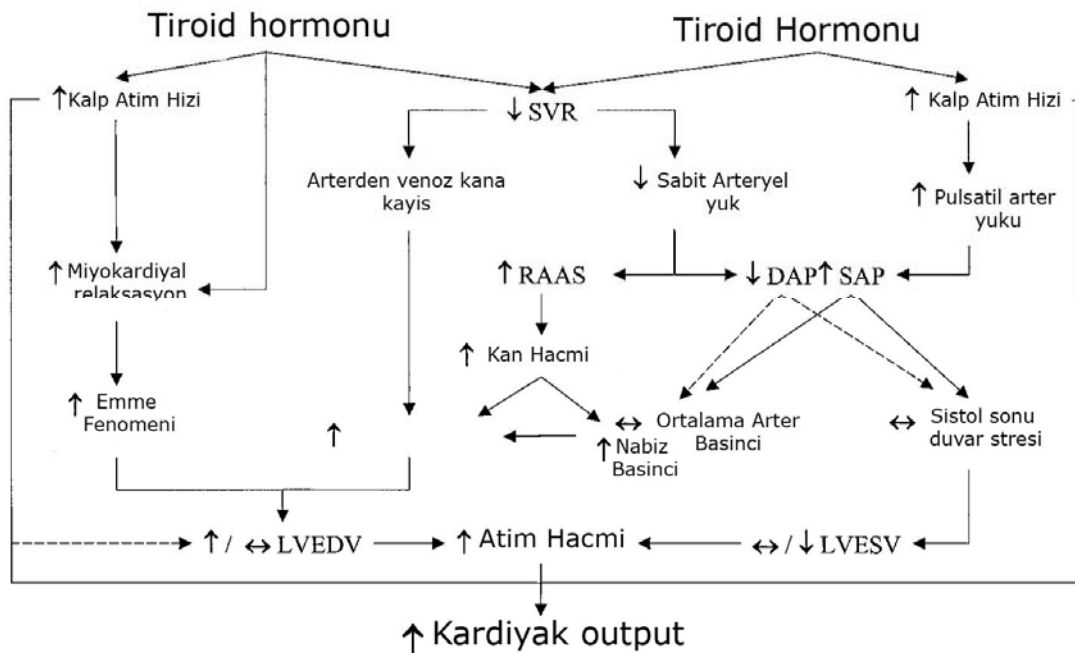
3.2.6.4. 1 Hipertroidi ve kardiovasküler sistem

Sinüzal taşikardi en sık görülen kardiyovasküler bulgudur. Sıklıkla kalp hızı 100/dakikanın üzerindedir, geceleri de devam etmektedir. Sempatik tonus artışı, parasempatik tonus azalması ve miyokardiyal hücrelerin aksiyon potansiyeli ve depolarizasyon sürelerinin kısalmasına bağlı olarak karşımıza çıkmaktadır. Atriyal aritmilerin sıklığı da artmaktadır. Sinus taşikardisinden sonra ikinci sıklıkla atriyal fibrilasyonla (%10-15) karşılaşılır(29). Kardiyak atım hacmi, plazma hacmi ve sempatik tonus artışlarına, sistemik vasküler rezistanstaki azalmaya bağlı olarak sistolik hipertansiyon ve nabız basıncında genişleme görülebilir, üfürümler duyulabilir. Miyozin ağır zincir alfa/beta oranı ve SERCA 2a'nın artışına, kalsiyum ve glukoz alımındaki iyileşmelere bağlı olarak miyokardiyal kontraktilite artmaktadır. Doğrudan sistemik vasküler rezistans azalmasına, termogenez ve laktat artışına bağlı olarak ardyük azalmaktadır. Ayrıca kan hacmi ve eritrosit kitlesi artışına, anjiyotensin-aldosteron sistemi aktivasyonuna ve renal sodyum atılımı azalmasına bağlı önyük artmaktadır(15).

Miyokard kontraktilitesinde ve önyükte artmaya, ardyükte azalmaya bağlı sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda artış, maksimal aortik ejeksiyon zamanında kısalma görülür. Ancak istirahatte kardiyak fonksiyonlarda saptanan bu artışlar egzersizde gerektiği kadar artırılmamakta hatta azalmaktadır. Bu istirahat sırasında kardiyak rezervlerin aslında kullanılmakta olduğunun göstergesidir. Taşikardinin uzun sürmesi geri dönüşümlü kardiyomiyopatiye yol açabilir.

Hipertiroidideki düzelme atriyal fibrilasyonun da 8-10 haftada normale dönmesini sağlayabilmektedir. Ötiroidi sağlandıktan sonra sinus ritmine dönmeyen hastalarda elektriksel ya da medikal kardiyoversiyon uygulanmalıdır. Bu hastalarda atriyal fibrilasyonda

antikoagülasyon yapılması tartışmalıdır. Emboli riskini artıran eşlik eden durumların varlığında antikoagülasyon önerilmekteyken ek risk olmaması durumunda kanama riski artacağından dikkatli olunmalıdır. Antikoagülan ilaçların metabolizmalarının hipertiroidiye bağlı değişmesi kullanımlarını zorlaştırmaktadır.



Şekil 3: İnsanda hipertirodizme bağlı olarak görülen kardiyovasküler etkiler ve mekanizmaları. SVR, sistemik vasküler rezistans, RAAS, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, DAB, diastolik arteriyel basınç, SAB, sistolik arteriyel basınç, AB, arteriyel basınç, LVEDV, sol ventrikül diastol sonu basınç, LVESV, sol ventrikül sistol sonu volüm

3.2.6.4. 2 Subklinik Hipertroidi

Hastalarda hipertiroidi semptomları yoktur ya da çok hafiftir. Ancak hipertiroidi de olduğu gibi kalp hızında, supraventriküler aritmi riskinde ve sol ventrikül kitlesinde artma, diastolik fonksiyonlarda bozulma, egzersiz toleransı ve sistolik performans da azalma olabilmektedir. Ayrıca kardiyak yapıda değişiklikler, atriyal fibrilasyon riski ve kardiyovasküler mortalite de artış bildirilmiştir(31). Tiroid replasman ya da süpresyon tedavisinin uygunsuzluğu en sık karşılaşılan nedendir. Oluşan kardiyovasküler bozukluklar erken tedavi ile geri döndürülebilmektedir (31).

3.2.6.4. 3 Hipotroidi

Sıklıkla tiroid hastalıklarının cerrahi ya da radyoaktifot ile tedavisi sonrası ya da Haşimoto hastalığına bağlı ortaya çıkmaktadır. Klinik bulgular hipertroidinin tersidir. Kalp hızında, atım hacminde ve kardiyak atım hacminde azalma , sistemik vasküler rezistansta artma görülür. Nabız basıncında daralma ve hafif hipertansiyon görülebilir. Ancak klinik hipertroidideki kadar dramatik değildir. Miyokardiyal kontraktilite de azalma, sistolik ve diyastolik fonksiyonlardaki bozukluğa (tiroid hormonun gen ekspresyonunda yaptığı değişikliklere bağlı) ve azalmış oksijen kullanımına bağlıdır. Maksimum boşalma ve erken dolum zamanlarında uzama görülür. Kalp hızındaki düşme atriyoventriküler bloklara dahi neden olabilir. Hipotroidide atriyal aritmilerle nadiren karşılaşılırken, daha çok ventriküler ektopiler ve QT intervalinde uzama görülür (iyon kanallarında oluşan değişikliklere bağlı). Kalp hızı değişkenliğinin azalmış olduğu belirlenmiştir(30). Kolesterol ve trigliserid düzeylerindeki artış, ateroskerozu artırmaktadır. Ayrıca serum kreatin fosfokinaz iskelet kası formu (CK-MM) yüksek olarak saptanmaktadır. Perikardiyal efüzyon ve kalp yetersizliği görülebilmektedir.

3.2.6.4. 4 Subklinik Hipotroidi

Tanı TSH düzeyinin yüksek, serbest T4 ve T3 düzeylerinin normal sınırlarda olması ile konur. Klinik olarak anlamlı bir bozukluk saptanmamaktadır. Ancak kardiyak fonksiyonlarda hafif derecede azalma ve kardiyovasküler morbiditede artış gözlenmektedir (32-33). Sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının etkilendiği, kardiyorespiratuvar egzersiz kapasitesinin azaldığı, kardiyak yapıda değişiklikler olduğu gösterilmiştir(33). Parasempatik aktivitenin baskılanmış olduğu belirlenmiştir(34). Serum kolesterol düzeylerinin arttığı ya da değişmediğine dair yayınlar mevcuttur(32-35).

Bu hastalara tedavi verilmesi gerekliliği halen tartışmalı olmakla birlikte yapısal ve fonksiyonel bozuklukların saptanması, replasman ile kardiyovasküler ve otonomik fonksiyonların düzelmesi tedavi verilmesi düşüncesini desteklemektedir. Özellikle TSH düzeyinin 10 mU/L üzerinde olduğu durumlarda tedavi verilmesi son zamanlarda ağırlık kazanmıştır(33). TSH düzeyinin 4-10 mU/L arasında olduğu durumdaysa tedavi verilmemesi görüşü daha çok destek bulmaktadır.

3.2.6.4. 5 Kalp Hastalıklarında Tiroid Hormonlarının Değerlendirilmesi

Akut miyokard infarktüsünde, kalp yetersizliğinde T4'ün monodeiyodinizasyonla T3'e dönüştürülmesi azalır (T4 normal-yüksek, T3 düşük). Çok daha potent etkilere sahip olan T3 düzeyindeki azalma relatif olarak tiroid hormon eksikliğidir (36,37). Bu durum "düşük T3 sendromu" olarak adlandırılır. Ayrıca kalp yetersizlikli hastalarda düşük T3 seviyesi kötü prognozu göstermektedir.(18) Akut miyokard infarktüsünden kısa süre sonra serumda T3'ün %20, serbest T3'ünse %40 düştüğü saptanmıştır.

Dopamin gibi ilaçların kullanımı TSH salınımını inhibe ederek TSH düzeylerinde azalmaya yol açar. Bypass operasyonu sonrası serum total ve serbest T3 düzeylerinde postoperatif dönemde geçici hafif düşmeler bildirilmiştir.

Bypass ya da kardiyovasküler cerrahiler sonrası düşük doz triiyodotironin replasmanının kardiyak fonksiyonlarda iyileşme ve mortalitede azalma ile birlikteliği tespit edilmiştir (38). Ayrıca amiodaron kullanımı da tiroid fonksiyonlarında çeşitli bozukluklara yol açar.

4.1 GEREÇ VE YÖNTEM

Örnek Seçimi: Bu çalışma Temmuz 2009 – Şubat 2010 tarihleri arasında Non-STEMI F/UAP ile koroner anjiyografiye alınan 100 hasta üzerinde planlandı. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirilip sözlü onayları alınarak etik komite izni ile çalışmaya dahil edildi. Non-STEMI /UAP ;

1- Göğüs ağrısı,

- Dinlenme durumunda uzun süreli (>20 dakika) angina ağrısı,

- Yeni başlayan (*de novo*) şiddetli angina [Kanada Kardiyovasküler Topluluğu (CCS) Sınıflandırmasına göre Sınıf III]

- Daha önce kararlı olan anginanın en az CCS III angina özelliği ile (kreşendo angina) kısa süre önce kararsız hale gelmesi

- MI sonrası angina UAP

2- Göğüs ağrısı ile birlikte kardiyak enzimlerde yükseklik olması Non-STEMI olarak tanımlandı.

Dışlama kriterleri:

- 1.Ciddi kapak hastalığı
- 2.Dilate kardiyomiyopati
- 3.Kronik akciğer, karaciğer ya da böbrek hastalığı
4. Kanser öyküsü
5. Son bir ay içinde ağır travma, cerrahi operasyon veya yanık öyküsü olması
6. Akut enfeksiyonun bulunması
- 7- CABGO öyküsü
- 8-Amiodorane kullanan hastalar
- 9-Bilinen tiroid hastalıkları

Hastaların yaşları, cinsiyetleri, boy ve kiloları, hastane öncesi ve takipteki kardiyak tedavileri kaydedildi.. KAH açısından risk faktörleri (DM, hipertansiyon, sigara, aile öyküsü vs.) kaydedildi.

4.2. Ekokardiyografi

Ekokardiyografik inceleme, hastaneye yatışın ilk 48 saati içinde, hastaların rutin tedavileri devam ederken Philips ATL HDI 5000 (Philips Medical Systems, Advanced Technology Laboratories, Bothell, Washington, ABD) ve Philips Envisor C HD (Philips Medical Systems, Andover, MA, ABD) model ekokardiyografi cihazları ve 2-4 mHZ fazlı transduserler kullanılarak transtorasik yaklaşımla sol lateral dekübitus pozisyonunda çalışmaya kör, deneyimli bir sonograf tarafından yapıldı.

Standart parasternal uzun eksen görüntülerden sol atriyum, , sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çapları, septal ve arka duvar kalınlıkları ölçüldü. Sol ventrikül duvar hareketlerine göre (1:normokinetik, 2:hipokinetik, 3:akinetik, 4:diskinetik, 5:anevrizma) puan verilerek toplam sol ventrikül duvar hareket skoru hesaplandı. Renkli akım görüntüleme yöntemi kullanılarak kapak yetmezlikleri değerlendirildi.

4.3. Koroner Anjiyografi

Koroner anjiyografi monoplan sineanjiyografi sistemi, Philips Optimus 200 DCA anjiyografi cihazı (Philips Medical Systems, Shelton, CT, ABD) ile yapıldı. Sağ veya sol transfemoral yaklaşım ve Judkins tekniği ile standart pozisyonlarda selektif koroner anjiyografi yapıldı. Opak madde olarak iopromide (Ultravist 370, Schering AG, Berlin, Almanya) kullanıldı. Arteriyografiler, 35 mm sinefilm kullanılarak 25 kare/sn hızda kaydedildi.

Aterosklerotik KAH'nın şiddetinin belirlenmesi için Gensini skoru; yaygınlığının değerlendirilmesi için damar skoru kullanıldı. Damar skoru hesaplanırken 3 ana koroner damar ve majör yan dallarında %70 ve daha fazla darlık olduğunda her bir arter için 1 puan verildi. Sol ana koroner arterde (SAKA) %50 ve daha fazla darlık durumunda ilave 1 puan daha verilerek; maksimum 4 üzerinden toplam skor bulundu.

Gensini skoru ise SAKA, LAD, Cx ve sağ koroner arterin (RCA) belli kısımlarındaki lezyonların ciddiyetine göre puan verilerek hesaplandı. %0-24 arasındaki lezyona 2, % 25-49 arasındaki lezyona 4, %50-74 arasındaki lezyona 8, %75-89 arasındaki lezyona 16, %90-99 arasındaki lezyona 32, %100'lük lezyona 64 puan verildi. Eğer sağ koroner arter dominant ise SAKA'deki lezyon puanı 5; proksimal LAD ve Cx lezyon puanı 2.5; orta LAD lezyonu puanı 1.5; RCA, distal LAD, distal Cx, lezyon puanı 1; optus marginalis (OM1) ve diagonal (D1) yan dallarındaki lezyon puanı 1; diğer yan dallarda ki lezyon puanı 0.5 sabit çarpanı ile çarpıldı. Bulunan rakamlar toplanarak total Gensini skoru hesaplandı. Sol sistem dominant ise RCA proksimal, orta ve distal kısım lezyon puanı 0.5 sabit çarpanı ile çarpıldı. Sonuçta KAH ciddiyetini gösteren toplam Gensini skoru sayısal olarak elde edildi.

Labaratuar tetkikleri

Hastaların kardiyoloji bölümüne yatışları sonrası venöz kanları alınarak S.Ü.M.T.F.H. Biyokimya laboratuvarında Counter-Beckman cihazıyla serum, üre, kreatinin, CK-MB, troponin, Hitachi moduler E 170 cihazıyla FT3, FT4, TSH değerleri ölçüldü.

İlk 24 saat içinde, 12 saatlik açlığı takiben venöz kan alınarak S.Ü.M.T.F.H. Biyokimya laboratuvarında enzimatik kolorimetrik metod ile serum total kolesterol (TK), HDL-kolesterol, VLDL-kolesterol ve trigliserid (TG) düzeyleri ölçüldü. LDL-kolesterol seviyesi $TK - (TG/5 + HDL)$ formülü ile hesaplandı.

İstatistiksel incelemeler: Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (Ortalama, Standart sapma) kullanıldı. İstatistikler için Kruskal-Wallis testi, Mann-Whitney U testi ve T testi kullandı.

5.1 BULGULAR

Çalışmamıza 72 erkek 28 kadın hasta alındı (51 Non-STEMI - 49 UAP). Aşkar hipertroidi-hipotroidisi olan amiodorane kullanan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışma grubunda erkek hastaların yaş ortalaması 63 ± 15 , kadın hastaların yaş ortalaması 60 ± 11 'di. VKİ (Vücut kitle indeksi) $27,46\pm3.96$ 'di. Diabetik hasta sayısı 33 (%33), hipertansiyon olan hasta sayısı 57 (%57) ailesinde koroner arter hastası olan 15 (%15) kişiydi. Hastalar FT3 ve FT4 açısından üç gruba TSH açısından iki gruba ayrıldı. Gruplar Gensini skoru ve damar skoru açısından değerlendirildi.

Tablo 2. Hastaların genel demografik özellikleri

Yaş (yıl)	62.1±10.5
Cinsiyet (Erkek)	72 (%72)
Boy (cm)	165.6±17.8
Kilo (kg)	75.5±12.5
VKİ (kg/m2)	27,46±3.96
Aile hikayesi	15 (%15)
Sigara	45 (%45)
Hipertansiyon	57 (%57)
Diabetes mellitus	33 (%33)

Çalışmaya alınan hastaların büyük bölümü (%85.5) orta yaşlı (ortalama 62.1 yaş) erkeklerdi. Hastaların 57'i (%57) hipertansifti, ortalama hipertansiyon süresi $6,6 \pm 4.2$ yıldır. 33 hasta (%33), ortalama 4 yıllık diyabetikti. Hastaların %45'nin sigara içme öyküsü vardı. Ortalama sigara içme süresi 35 paket yıldır. 19 hasta ortalama 5 yıl önce sigarayı bırakmıştı.

Başvurudan önce hastaların %39'u Aspirin, %31'i Beta bloker, %27'si ACE inh., %16'sı ARB, %10 KKB, %26 statin kullanmaktaydı. Takipte %98'sine aspirin, %92'sine ACE inh., %6'sına ARB, % 13'üne KKB, % 95'ine Beta bloker, %98'ine statin, %85 'i klopidoğrel, %15 'ine diüretik tedavisi başlandı.

Tablo 3. Hastaların laboratuvar değerleri

Kreatinin(mg/dl)	<i>0.94±0.2</i>
Total kollersterol(mg/dl)	<i>178.2±49</i>
Trigiserit(mg/dl)	<i>160.8±111</i>
LDL(mg/dl)	<i>112.3±38</i>
HDL(mg/dl)	<i>33.19 ±7</i>
Troponin(ng/ml)	<i>2.2±5</i>

Hastaların özellikle labaratuvar değerleri incelendiğinde HDL-kolesterollerinin düşük olduğu izlenmektedir.

Tablo 4. Ekokardiyografik değerler

SVSSÇ (cm)	<i>3.0 ±0.7</i>
SVSDÇ (cm)	<i>4.7±0.5</i>
EF (%)	<i>52±9</i>
Sol atriyum (cm)	<i>3.6±0.4</i>
PDK (cm)	<i>0,96±0,10</i>
IVS(cm)	<i>1.0±0.1</i>

SVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı; SVSDÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, IVS interventriküler septum, PDK; posteriyor duvar kalınlığı.

Hastaların konvansiyonel ekokardiyografik parametreleri Tablo 4’de verilmiştir. Hastaların M-mod yöntemi ile ölçülen sistol ve diyastol sonu sol ventrikül çapları, duvar kalınlıkları, sol atriyum çapı normal sınırlar içindeydi.

Tablo 5. Non-STEMI /UAP da tiroid hormon düzeyleri ve Gensini skoru

	Tanı	N	Ortalama
Gensini skoru	Non-STEMI	51	63±38
	UAP	49	36±32
FT3	Non-STEMI	51	2.8±0.3
	UAP	49	2.7±0.5
FT4	Non-STEMI	51	1.23±0.2
	UAP	49	1.22±0.2
TSH	Non-STEMI	51	1.73±1.2
	UAP	49	1.86±1.5

FT3 2-4.4 pg/ml, **FT4** 0.93-1.7 ng/dl, **TSH** 0.27-4.2 µIU/ml değerleri normal aralık olarak kabul edildi . UAP tanısı ile çalışmaya alınan 7 hastada normal koroner anatomi tespit edildi. 3 hastamız hayatını kaybetti. Hayatını kaybeden hastaların birinde subklinik hipotroidi tespit ettik (*TSH:6.4 µIU/ml T3-T4 normal*). 6 hastada orta-ciddi mitral yetmezliği tespit edildi. Bir hasta ciddi mitral yetmezliği (flail mitraleye bağlı) tanısı ile acil operasyona verildi. 13 hastamızda 3 damar ve üzeri lezyon tespit edildi ve 21 hastamıza koroner bypass işlemi uygulandı.3 hastamızda ‘hasta ötiroid sendromu’ tespit edildi.

Hastalar FT3 açısından 3 gruba ayrıldı. *FT3 < 2.79 pg/ml birinci, FT3 2.8-3.09 pg/ml ikinci, FT3 >3.1 pg/ml üçüncü* grup. Gruplar arasında gensini skoru ve damar indeksi

açısından istatiks l anlamlılık tespit edilmedi($p:0.814$). Değişkenler açısından gruplar arasında belirgin farklılık bulunmamaktaydı.

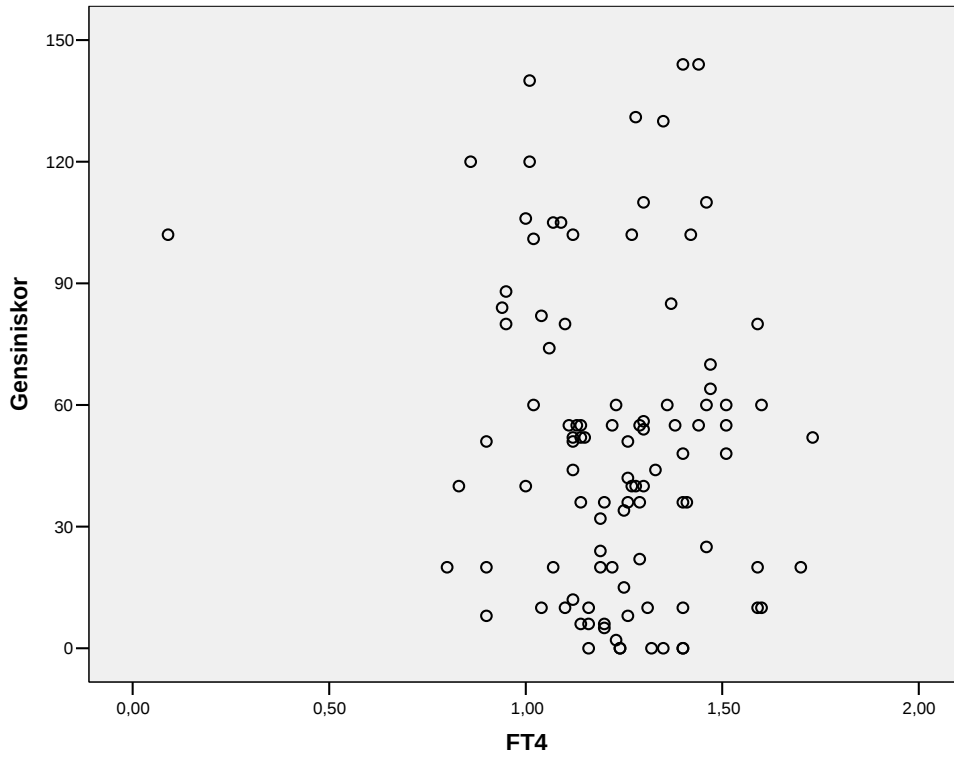
Aynı şekilde FT4 de 3 gruba ayrıldı. $FT4 < 1.13$ pg/ml birinci, $FT4 1.14-1.28$ pg/ml ikinci $FT4 > 1.29$ üçüncü grup. Gruplar arasında gensini skoru ve damar indeksi açısından farklılık tespit edilmedi($p:0.14$).

Tablo 6. Gruplar ile değişkenler arasındaki ilişki

Değişkenler	$FT3 < 2.79$	$FT3 2.8-3.09$	$FT3 > 3.1$	p
Kreatinin	0.93±0.30	0.95±0.27	0.98±0.15	0.443
Total kollersterol(mg/dl)	183±54	172±44	172±43	0.544
Trigiserit(mg/dl)	178±124	145±111	137±71	0.271
LDL(mg/dl)	113±38	109±39	112±38	0.959
HDL(mg/dl)	33±7	34±9	30±6	0.129
Troponin(ng/ml)	2±5	2±4	1.9±3.7	0.661
DM (n:33)	9	12	11	
HT (n: 57)	19	25	13	
Sigara (n: 32)	11	12	11	

3 hastada subklinik hipertiroidi (TSH düzeyinin < 0.27 $\mu IU/ml$, $T3-T4$ ’ün normal olduğu hastalar), 9 hastada subklinik hipotiroidi (TSH düzeyinin > 4.2 $\mu IU/ml$, $T3-T4$ ’ün normal olduğu hastalar) tespit edildi. Her iki grup gensini skoru ve damar skoru indeksi açısından karşılaştırıldı ve istatiks l anlamlılık tespit edilmedi ($p:0.661$).

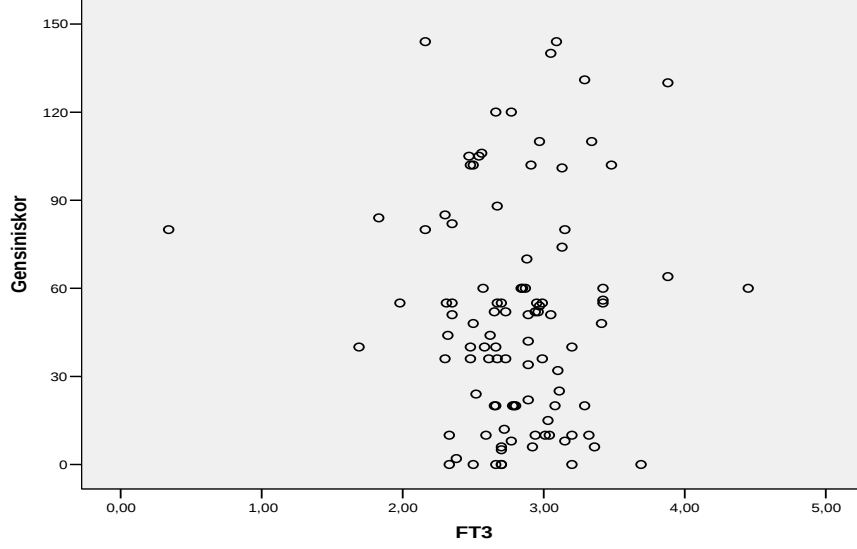
Şekil 4. FT4 ve Gensini skoru arasındaki korelasyon analizi



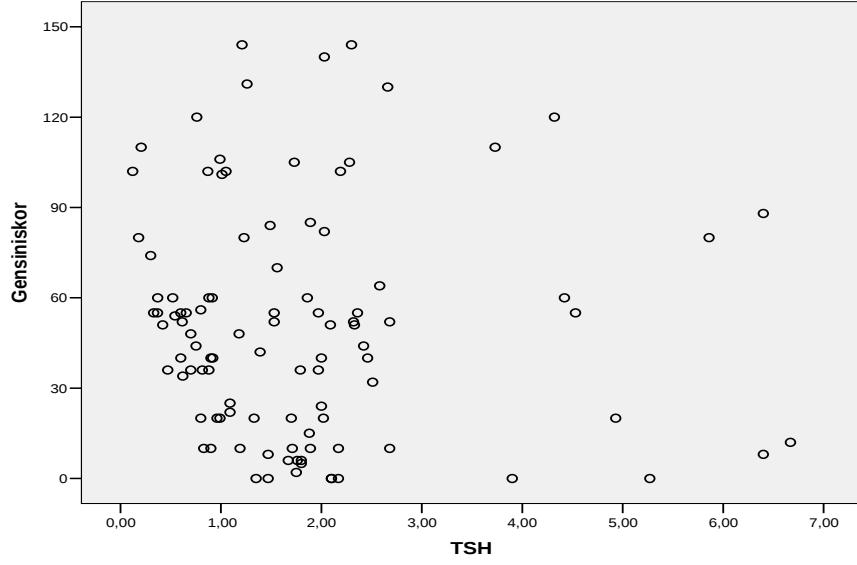
FT4 ve gensini skoru arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi.

TSH açısından ise hastalar iki gruba ayrıldı. $TSH > 2.1 \mu IU/ml$ birinci grup($n:73$) ve $TSH < 2.1 \mu IU/ml$ ikinci grup ($n:28$). Her iki grupta lipit parametreleri açısından anlamlı farklılık yoktu. Gensini skoru açısından p değeri 0.903 tespit edildi.

Şekil 5. FT3 ve Gensini skoru arasındaki korelasyon analizi



Şekil 6. TSH ve Gensini skoru arasındaki korelasyon analizi

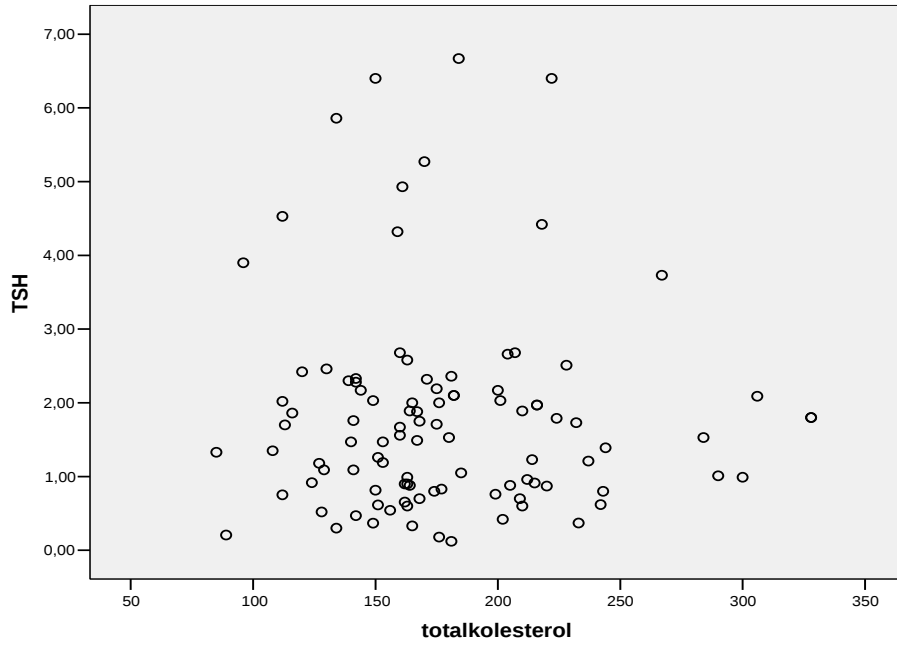


Yukarıdaki şekillerde görüldüğü üzere FT3-TSH düzeyleri ile gensini skoru arasında korelasyon bulunmamaktadır.

Tablo 9. TSH düzeyleri ve laboratuvar parametreleri arasında ilişki

	<i>r</i>	<i>p</i>
Yaş	-0.071	<i>0.481</i>
Total kolesterol	-0.003	<i>0.979</i>
Trigiserit	0.082	<i>0.414</i>
LDL	0.031	<i>0.759</i>
HDL	-0.069	<i>0.101</i>
Troponin	0.063	<i>0.531</i>
CK-MB	0.137	<i>0.172</i>
Gensini skoru	-0.126	<i>0.209</i>

Şekil 7. TSH ile T.kolesterol arasındaki korelasyon analizi



TSH düzeyi ile total kolesterol arasında anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir.

6.TARTIŞMA

Çalışmamızda Non-STEMI/UAP tanısı ile yatan hastalarda tiroid hormon düzeylerinin gensini skoru ve damar skoru indeksi ile anlamlı ilişkisini tespit etmedik.

Tiroid hormonu hemen hemen tüm dokularda ve metabolik süreçlerde etkin olmasına rağmen etkileri en belirgin olarak kardiyovasküler sistemde karşımıza çıkmaktadır. Tiroid-kardiyovasküler sistem ilişkisi 200 yılı aşkın zamandır bilinmektedir (47). Bu çalışmada akut koroner sendrom hastalarında tiroid hormon düzeylerinin koroner ateroskleroz yaygınlığı ile olan ilişkisini, mortalite ve AF gelişimini incelemeyi amaçladık.

Tiroid-KVS ilişkisinde ilk tanımlamalar tirotoksikozla ilgili olmuştur. Tirotoksikozun etkileri ilk kez 1786'da, çarpıntı, düzensiz nabız ve nefes darlığı şeklinde tanımlanmıştır (47). Tirotoksikozun belirgin kardiyak belirtileri olması ilk gözlemcileri, hastalığın orijininin kalpte olduğu şeklinde yanlış sonuca itmiştir. Daha sonra araştırmacılar hastalığın direkt sebebinin tiroid glandının aşırı aktivitesi olduğunu anlamışlardır (48). 1918'de ilk kez dilate olmuş kardiyak siluet, düşük elektrokardiyografik voltaj ve yavaş kalp hareketi ile karakterize miksödem kalbi tanımlanmıştır (49). Bu tip hastaların semptomları, hipotiroidik hastalarda sık bir bulgu olan perikardiyal efüzyona bağlanabilir. Bir dönem angina pectoris tedavisinde tiroid ablasyon işlemi yapılmıştır(73).

Hipotiroidinin kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisini araştıran birçok çalışmalar da vardır (39, 42, 43, 44). Hipotiroidili olgularda LDL kolesterol absorbsiyonun artması, endotel disfonksiyonu, hiperkoagulabilite, diastolik hipertansiyon gibi klasik risk faktörlerinin koroner arter hastalık riskini arttırabileceği üzerinde durulmasına rağmen (42), artmış kardiyovasküler riskin mekanizması henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Büyük hasta sayılarına dair veriler ise popülasyonda daha sık olması ve tedavisinin günümüzde bile tartışmalı olması nedeniyle subklinik hipotiroidi grubuna aittir. Subklinik hipotiroidi olguları kapsayan Rotterdam çalışmasında yaşlı kadınlarda subklinik hipotiroidi ile ateroskleroz ve myokard infarktüsü prevalansı doğru orantılı bulunurken (41), literatürde bu görüşü desteklemeyen veriler de mevcuttur (45, 46). Çalışmamızda 9 hastada subklinik hipotroidi, 3 hastada subklinik hipertroidi vardı.

Hipertiroidi ve hiportiroidinin KVS ile ilişkisini inceleyen birçok çalışma olmasına rağmen normal aralıktaki tiroid hormon düzeylerinin KVS ile ilişkisini araştıran az sayıda

çalışma bulunmaktadır. Tiroid hormon düzeyinin (normal aralıkta) koroner ateroskleroz gelişiminde ve ciddiyetinde etkili olduğu düşünülen bir çalışmada artmış FT3 düzeylerinin (normal aralıkta üst sınır değerler) koroner ateroskleroz ciddiyetinde azalma ile birlikte olduğu bunun tersine azalmış FT3 düzeylerinin artmış ateroskleroz yaygınlığı ile ilişkili olduğu tespit edildi (60). İlaveten artmış TSH düzeylerinin ateroskleroz yaygınlığında artma ile birlikte olduğu görüldü. Bu birliktelik FT3’de daha kuvvetliydi. Ayrıca LDL, HDL homosistein fibrinojen düzeylerinin ateroskleroz yaygınlığı ile ilişkileri tespit edilmedi(50). Bu çalışmayı destekleyen başka çalışmada artmış TSH düzeylerinin koroner aterosklerozla başka bir çalışmada ise periferik aterosklerozla ilişkili olduğu görüldü (61).

Heinoen ve ark.’nın yaptığı çalışmada ise farklı olarak, tiroid hormonları düşük olan tiroiditli kadın hastalarda ateroskleroz ilişkisi tespit edilmemiştir (62).

Aşık hipotiroidizmin aterosklerozda artma ile birlikte olduğu ve altta yatan neden olarak HT, hiperkolesterolemi, hiperhomosisteinemi gösterilmiştir. Subklinik hipotiroidizmde ise bu durum HT, hipertrigliseridemi, artmış total kolesterol/HDL oranı birlikteliğine bağlanmıştır. Bizim çalışmamızda düşük FT3 değerlerinde (birinci grup) artmış kolesterol düzeyleri tespit edilmemiştir.

Jung CH ve ark.’nın yaptığı çalışmada göğüs ağrısı ile gelen 192 hastada FT4 ve TSH düzeylerinin koroner arter hastalığı ile birlikteliği değerlendirilmiştir. KAH tespit edilen hastalarda, ateroskleroz tespit edilmeyen hastalara göre FT4 düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Çok damar hastalarında bu yükseklik daha fazla bulunmuştur. Ayrıca bütün tiroid hormon düzeyleri normal aralıktaydı(67). Başka bir çalışmada artmış TSH düzeylerinin çok damar hastalığı ile birlikte olduğu ancak artmış TSH düzeyinin ateroskleroz için öngörücü olmadığı tespit edilmiştir (63).

Bizde bu çalışmamızda hangi değerlerdeki tiroid hormonlarının ateroskleroz riskini arttırdığı kötü sonuçlara neden olduğu sorusuna cevap vermeyi amaçladık. Ancak ateroskleroz yaygınlığı için kullanılan damar ve gensini skorları ile tiroid hormon düzeyleri arasında anlamlı ilişki tespit etmedik.

Ancak Rodrigo ve ark. yaptığı çalışmada UAP/ Non-STEMI ve STEMI hastalarında 1. 4. ve 7. gün tiroid hormon düzeylerinin profiline bakılmıştır(64). STEMI daha belirgin olmak üzere her iki grupta da rT3 düzeyi referans aralığından yüksek bulunmuştur. TSH-T3-

FT3-T4 düzeyleri ise referans aralığında tespit edilmesine rağmen STEMI’da istatistiksel anlamlılık olmamakla birlikte plazma T3 ve FT3 düzeyleri 4.günde daha düşük bulunmuştur. Özellikle STEMI’da rT3’deki yükselme, plazma T3 ve FT3’deki düşme “euthyroidal sick syndrome” olarak tanımlanmıştır. Başka bir çalışmada akut MI ile gelen hastalarda T3 -FT3 -FT4 -TSH düzeyleri hastaneye kabulden sonra bakılmıştır. Sağlıklı kontrol grubuna göre T3 -FT3 -FT4 daha düşük rT3 daha yüksek tespit edilmiştir(68). Çalışmalarda tespit edildiği üzere akut koroner sendrom sonrası erken dönemde tiroid hormonlarında değişiklikler tespit edilmektedir. İlk 24 saat içinde hastaların kan örneklerini çalışmamıza rağmen erken dönemde olan bu değişikliklerin çalışmamızın sonuçlarını etkilediğini düşünmekteyiz. Takip eden günlerde tiroit düzeylerine bakmış olsaydık daha sağlıklı değerlendirme yapmış olurduk.

Ötiroid tablo ile uyumlu olmayan bu düşük T3 seviyeleri bazı araştırmacılar tarafından nontiroidal hastalık sendromu (NTIS) veya ötiroid hasta sendromu (euthyroidal sick syndrome) olarak tanımlanmaktadır. Özellikle ciddi sistemik hastalığın varlığında geçirilmiş büyük operasyonlar sonrasında yoğun bakımda takip edilen hastalarda ve bilinen tiroid hastalığı olmayan kritik hastalarda gözlenir. Serum tirotropin (TSH) seviyeleri normal iken total triiyodotironin (TT3) seviyelerinin düşük olması ile karakterizedir (52-53). Bu sendromun, sistemik bir hastalıkla karşılaşıldığında dokunun enerji ihtiyacını azaltan bir adaptasyon mekanizması mı yoksa hipotiroidinin neden olduğu doku hasarını hızlandıran bir maladaptasyon cevabı mı olduğu henüz açıklığa kavuşmamıştır (54-55). Ancak AMI sonrası tiroid hormon düzeyindeki bu değişiklikler periferik vasküler dirençte artmaya, kardiyak output’da azalmaya neden olduğu üzerinde durulmaktadır. Çalışmamızda ötiroid tablo ile uyumlu 3 hasta tespit ettik.

Akut koroner sendromdan ölen hastalarda hayatta kalan hastalara göre FT3 ve T3 seviyeleri anlamlı olarak daha düşük, rT3 seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. Kritik hastalarda düşük T3 ve T4 seviyelerinin hastalık şiddeti ve mortalite oranlarının artışına eşlik ettiği bildirilmiştir (56). Kenan İltumur ve ark. yaptığı bir çalışmada ise akut MI sonrası kardiyak arrest gelişen hastalarda, müdahale sırasında ve takiplerde bakılan tiroid hormon düzeyleri hasta ötiroid sendromu ile uyumlu bulunmuş. 2 ay sonra tiroid hormon düzeylerinin normalleştiği görülmüştür (69).

Kronik kalp yetmezliği hastalarında yapılan bir çalışmada ötiroid hasta sendromu tespit edilenlerde takip periyodunda ölüm oranlarının daha fazla olduğu tespit edilmiştir ve ötiroid hasta sendromu varlığının kardiyak yetmezlik derecesi ile ilişkili olduğu, kalp transplantasyonu ile ötiroid hasta sendromun geri döndüğü bildirilmiştir (53). Birçok hastalıkta düşük tiroid hormon seviyelerinin kötü prognoz belirteci olduğu bilinmektedir ve TFT'lerin seri analizlerinin özellikle yoğun bakımdaki hastaların değerlendirilmesinde faydalı olabileceği düşünülmektedir (57). Takiplerimizde üç hasta hayatını kaybetmiştir. Mortalite ve tiroid ilişkisi değerlendirilmemiştir. Ölen hastalardan birinde subklinik hipotroidi tespit ettik.

Ötiroid hasta sendromu sıklıkla geri dönüşümlüdür. Bu grup hastalarla ilgili yapılan çalışmalarda tiroid hormon replasman tedavilerinin etkileri araştırılmıştır ve T4 tedavisinin faydalı olmadığı, T3 tedavisinin ise çelişkili sonuçlara neden olduğu bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda hormon replasman tedavisinin özellikle kardiyotorasik veya koroner by-pass uygulanan olgularda sistemik vasküler rezistansı azaltarak kardiyak inotrop ve diüretiklere ihtiyaı azaltarak faydalı olduğu belirtilmiştir(58-59). Genellikle hastalık durumunun düzelmesiyle birlikte hormon desteğine gerek kalmadan tiroid düzeyleri normale dönmektedir.

Hipertiroidik hastalarda sinuzal taşıkardiden sonra en sık atriyal fibrilasyon görülür. Akut MI sonrasında AF gelişmesi prognozun, infarktüs ncesi AF'ye ya da sinüs ritmine göre daha olumsuz olması anlamına gelmektedir. Çalışmamız da yeni gelişen AF'nin tiroid düzeyleri ile ilişkisi var mı sorusuna cevap vermeyi amaçladık. Ancak takipte 4 hastamızda AF gelişmi tespit edildiği için istatistiksel analiz yapılmamıştır. AF tespit ettiğimiz hastalarda tiroit profili normal aralıktaydı.

Sonuç olarak; tiroid hormonlarının ateroskleroz gelişiminde ve ciddiyetinde olan etkisi birçok çalışmada tespit edilmiş olup, yakın zamanda yapılan çalışmalarda ise normal aralıktaki değerlerde bile ateroskleroz birlikteliği gösterilmiştir. Biz de bu çalışmada akut koroner sendrom tanısı ile koroner anjiyografi yapılan hastalarda tiroid düzeylerini inceledik. Ancak istatistiksel anlamlılık tespit edemedik. Tiroid hormonlarının akut koroner sendrom sonrası erken dönmedeki dinamik değişikliklerin sonuçlarımızı etkilediğini düşünmekteyiz. Çalışmamızdaki kısıtlılıklara bakacak olursak; hastaların tiroid hormon profilini etkileyecek iyot maruziyeti sorgulanmamıştır. Ayrıca Türkiye'de iyot eksikliği yaygın olarak bulunduğu bilinmektedir. Hormonlar ilk 24 saatte değerlendirilmiş olmasına rağmen günün aynı saatinde

alınmadı. Tek değer ölçüm yapıldı. Bu durumun takip eden günlerde ötiroid hasta sendromu gelişen hastaları tespit etmemize engel olduğu düşünöldü. Hasta sayımızın yetersiz olması da çalışmamızın diğer kısıtlılığıydı.

Klinisyenlere öneriler;

1-Koroner arter hastalarında bilinen endikasyonlar dışında (atriyal fibrilasyon, hiperlipidemi gibi) tiroid hormon profiline bakılmasını önermemekteyiz.

2-Akut koroner sendrom ile başvuran hastalarda herhangi bir nedenle tiroid hormon ölçümü yapıldığında düşük FT3 ve normal TSH tespit edildiğinde bu durumun hasta ötiroid sendromu olabileceği akılda tutulmalıdır.

3-Yaygın ateroskerozu olup klasik risk faktörleri olmayan hastalar, subklinik hipotiroidi açısından değerlendirilmelidir. Subklinik hipotirodinin ateroskerozla birlikteliği bir çok çalışmada gösterilmiştir.

4-Akut koroner sendromla gelen ve atriyal fibrilasyon tespit edilen hastalarda hız kontrolü sağlamada zorluk yaşanıldığında, tiroid hormon profiline bakılmalıdır. Eğer subklinik hipotiroidi tespit edilirse endokrinoloji kliniğinin önerilerinin alınmasını tavsiye etmekteyiz.

7- ÖZET

Amaç: Tiroid hormonlarının kalp ve vasküler sistem üzerine bir çok etkisi vardır. Aşık hipotiroidi kardiyovasküler hastalıklarla birliktelik göstermektedir. İlâveten subklinik hipotiroidinin varlığı ateroskleroz ve myokard infarktüsü için güçlü bir göstergedir. Biz bu çalışmada bilinen tiroid hastalığı olmayan akut koroner sendrom hastalarında tiroid hormon düzeylerinin koroner ateroskleroz yaygınlığı ile olan ilişkisini incelemeyi amaçladık

Metot: ST yükselmesiz myokard infarktüsü ve stabil olmayan angina pectoris tanısı ile koroner anjiyografi yapılan 100 hasta çalışmaya alındı. Hastaneye başvurudan sonraki ilk 24 saatte hastaların tiroid düzeylerine bakıldı. Ateroskleroz yaygınlığı için kullanılan gensini ve damar skoru indeksi ile FT3 , FT4 ve TSH düzeyleri arasındaki ilişki incelendi. Ayrıca subklinik hipotiroidi ve subklinik hipertiroidi tespit edilen hastalarda çalışmaya alınmıştır.

Sonuçlar: Akut koroner sendrom hastaları FT3 (*FT3 < 2.79 pg/ml birinci, FT3 2.8-3.09 pg/ml ikinci, FT3 >3.1 pg/ml üçüncü grup*) ve FT4 (*FT4 < 1.13 pg/ml birinci, FT4 1.14-1.28 pg/ml ikinci FT4 > 1.29 üçüncü grup*) açısından 3 gruba ayrıldı. TSH ise iki gruba ayrıldı (*TSH >2.1 µIU/ml birinci grup ve TSH < 2.1 µIU/ml ikinci grup*). Gruplar gensini ve damar skoru açısından kıyaslandı ve anlamlı fark bulunmadı (*p:0.814-p:0.14-p:0.903*). 3 hastada subklinik hipertiroidi (*TSH düzeyinin < 0.27 µIU/ml , T3-T4'ün normal olduğu hastalar*), 9 hastada subklinik hipotiroidi (*TSH düzeyinin > 4.2 µIU/ml , T3-T4'ün normal olduğu hastalar*) tespit edildi. Her iki grup gensini ve damar skoru açısından karşılaştırıldı ve istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi (*p:0.096*).

Sonuç olarak; daha önceki çalışmalarda tespit edilen tiroid-ateroskleroz ilişkisini çalışmamızdaki akut koroner sendrom hastalarında tespit etmedik. Akut koroner sendrom gibi kritik hastalıklar sonrası tiroid hormon düzeyindeki değişikliklerin çalışmamızdaki sonuçlarda etkin olduğunu düşündük. Daha sağlıklı değerlendirme için daha fazla hastanın yer aldığı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

8- ABSTRACT

Purpose: Thyroid hormones have a lot of effects on cardiovascular system. Hypothyroidism is associated with cardiovascular disease. Even subclinical hypothyroidism has been a strong predictor of atherosclerosis and myocardial infarction. In this study we aimed to investigate the relationship between the extent atherosclerosis and thyroid hormone levels in patients without known thyroid disease.

Methods: Hundred patients who had coronary angiography with the diagnosis of Non-ST Elevated Myocardial Infarction/Unstable Angina (UAP/Non-STEMI) were enrolled. Thyroid hormone levels were measured within 24 hours of hospital admission. The relationship between gensini and vascular score index which are used for the extent of atherosclerosis and FT3 ,FT4 ,TSH levels are examined .

Results : The patients were divided into 3 groups according to T3(*FT3 < 2.79 pg/ml first, FT3 2.8-3.09 pg/ml second, FT3 >3.1 pg/ml third group*) and T4(*FT4 < 1.13 pg/ml first FT4 1.14-1.28 pg/ml second FT4> 1.29 third group*) levels. According to TSH they were divided into 2 groups(*TSH >2.1 μ IU/ml first ve TSH < 2.1 μ IU/ml second group*). The groups were compared with gensini and vascular score index and no statistical difference was found(*p:0.814-p:0.14-p:0.903*). In 3 patients subclinical hyperthyroidism was found and in 9 patients subclinical hypothyroidism was found.

Conclusion: We did not find any significant relation between the extent of coronary artery disease and thyroid hormone levels in patients with UAP/Non-STEMI.

9 . KAYNAKLAR

1. Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A, Başar Ö, Yıldırım B, Erer B, et al. On yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek. *Türk Kardiyol Dern Arş*, 2001;29:8-19.
2. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, Julian D, Lengyel M, Neumann FJ, Ruzyllo W, Thygesen C, Underwood SR, Vahanian A, Verheugt FW, Wijns W. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24:28–66.
3. Jean-Pierre Bassand FESC , Christian W. Hamm FESC, Diego Ardissino FESC, Eric Boersma , Diego Ardissino FESC, Eric Boersma FESC, Andrzej Budaj FESC, Francisco Fernandez , Aviles FESC, Keith A.A. Fox FESC, David Hasdai,E. Magnus Ohman FESC, Lars Wallentin FESC, William Wijns FESC . Management of Acute Coronary Syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation ESC Clinical Practice Guidelines 2007.
4. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976;54: 522–523.
5. Antman EM, Braunwald E, ST-Elevation Myocardial Infarction: Pathology, Pathophysiology, and Clinical Features, in: Braunwald E (ed). *Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 7th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001:1141-1165.
6. Wu AH, Holmvang L, Clemmensen P, Lindahl B, Lagerqvist B, Venge P, Wagner G Wallentin L, Grande P. Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most from early invasive treatment. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:905–915
7. Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R Jr. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem* 1999;45:1104-1121
8. Ellis AK. Serum protein measurements and the diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 1991;83:1107-1109.

9. Galvani M, Ferrini D, Ottani F, Eisenberg PR. Early risk stratification of unstable angina/non-Q myocardial infarction: biochemical markers of coronary thrombosis. *Int J Cardiol.* 1999;68:S55-61.
10. Spencer FA, Allegrone J, Goldberg RJ, Gore JM, Fox KA, Granger JB, et al; GRACE Investigators. Association of statin therapy with outcomes of acute coronary syndrome: the GRACE study. *Ann Intern Med* 2004;140:857-866
11. Parry, C.H., Enlargement of the thyroid gland in connection with enlargement or palpitation of the heart. In collection from the unpublished papers of the late Caleb Hiler Parry. Royal Physicians of London. 1825 .111-125.
12. Dieckman, L.J., Solaro, R.J., Effect of thyroid status on thin filament Ca^{++} regulation and expression of troponin I in perinatal and adult rat hearts.1990 *Circ. Res.*, 67:344-351.
13. Kinugawa K., Yonekura K., Ribeiro, R.C., Eto, Y., Aoyagi, T., Baxter, J.D., (2001b). Regulation of thyroid hormone receptor isoforms in physiological and pathological cardiac hypertrophy. *Circ. Res.*, 89:591-598.
14. Amilton, M.A., Stevenson, L.W., Luu, M., Walden, J.A.,. Altered thyroid hormone metabolism in advanced heart failure. 1990 *J. Am. Coll. Cardiol.*, 16:91-95.
15. Klein, I., Ojamaa, K.,. Thyroid hormone and the cardiovascular system. 2001 *N. Engl. J. Med.*, 344(7):501-509.
16. Ascheim, D.D., Hryniewicz, K.,. Thyroid hormone metabolism in patients with congestive heart failure: the low T3 state. *Thyroid*, 2002 12:511-515.
17. Franklyn, J.A., Gammage, M.D., Ramsden, D.B., Sheppard, M.C.,. Thyroid status in patients after acute myocardial infarction. 1984 *Clin. Sci.*, 67:585-590.
18. Trip, M.D., Wiersinga, W., Plomp, T.A., Incidence, predictability and pathogenesis of amiodarone induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. 1991. *Am. J. Med.*, 91:507-511.
19. Moolman, J.A.,. Thyroid hormone and the heart. *Cardiovasc.* 2002 *J. S. Afr.*, 13:159-163.

20. Haddad, F., Bodell, P.W., Mccue, S.A., Baldwin, K.M., Effects of diabetes on rodent cardiac thyroid hormone receptor and isomyosin expression. 1997 *Am. J. Physiol.*, 272:E856-863.
21. Morkin, E., Regulation of myosin heavy chain genes in the heart. *Circulation*, 1993 87:1451-1460.
22. Ojamaa, K., Klemperer, J.D., Macgilvray, S.S., Klein, I., Samarel, A., Thyroid hormone and hemodynamic regulation of beta myosin heavy chain promoter in the heart. *Endocrinology*, 1996 137:802-808.
23. Danzi, S., Klein, I., Thyroid hormone regulated cardiac gene expression and cardiovascular disease. *Thyroid*, 2002 12:467-472.
24. Mintz, G., Pizzarello, R., Klein, I., Enhanced left ventricular diastolic function in hyperthyroidism: noninvasive assessment and response to treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1991 73:146-150.
25. Dillmann, W.H., Biochemical basis of thyroid hormone action in the heart. *Am. J. Med.*, 1990 88:626-630.
26. Kiss, E., Jakab, G., Kranias, E.G., Thyroid hormone induced alteration in phospholamban protein expression: regulatory effects on sarcoplasmic reticulum Ca^{++} transport and myocardial relaxation. *Circ. Res.*, 1994 75:245-251
27. Brent GA. The molecular basis of thyroid hormone action. *N Engl J Med* 1994;331:847-53
28. Ojamaa K, Kenessey A, Shenoy R, Klein I. Thyroid hormone metabolism and cardiac gene expression after acute myocardial infarction in the rat. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;279:E1319-24.
29. Chang KC, Figueredo VM, Schreur JH, et al. Thyroid hormone improves function and Ca^{2+} handling in pressure overload hypertrophy. Association with increased sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase and alpha-myosin heavy chain in rat hearts. *J Clin Invest* 1997;100:1742-9.

30. Osman F, Gammage MD, Franklyn JA. Thyroid disease and its treatment: Short-term and long-term cardiovascular consequences. *Curr Opin Pharmacol* 2001;1:626-31.
31. Biondi B, Palmieri EA, Klain M, Schlumberger M, Filetti S, Lombardi G. Subclinical hyperthyroidism: Clinical features and treatment options. *Eur J Endocrinol* 2005;152:1-9.
32. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000;132:270-8.
33. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Subclinical hypothyroidism and cardiac function. *Thyroid* 2002;12:505-10.
34. Pearce EN. Hypothyroidism and dyslipidemia: Modern concepts and approaches. *Curr Cardiol Rep* 2004;6:451-6.
35. Kahaly GJ. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2000;10:665-79.
36. Friberg L, Werner S, Eggertsen G, Ahnve S. Rapid downregulation of thyroid hormones in acute myocardial infarction: Is it cardioprotective in patients with angina *Arch Intern Med* 2002;162:1388-94.
37. Pingitore A, Landi P, Taddei MC, Ripoli A, L'Abbate A, Iervasi G. Triiodothyronine levels for risk stratification of patients with chronic heart failure. *Am J Med* 2005;118:132-6.
38. Murzi B, Iervasi G, Masini S, et al. Thyroid hormones homeostasis in pediatric patients during and after cardiopulmonary by-pass. *Ann Thorac Surg* 1995;59:481-5.
39. Lindeman RD, Romero LJ, Schade DS, Wayne S, Baumgartner RN, Garry PJ. Impact of subclinical hypothyroidism on serum total homocysteine concentrations, the prevalence of coronary heart disease (CHD), and CHD risk factors in the New Mexico Elder Health Survey. *Thyroid* 2003 13:595-600
40. Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *Endocrinol Metab* 2003 88:2438-44

41. Hak AE, Pols HA , Visse TJ , Drexhage HA, Hofman A , Witteman JC
Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000 132:270-8
42. Saito I, Saruta T Hypertension in thyroid disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994 23:379-86
43. Cappola AR, Ladenson PW 2003 Hypothyroidism and atherosclerosis *J Clin Endocrinol Metab* 88:2438-44
44. Luboshitzky R, Herer P 2004 Cardiovascular risk factors in middle-aged women with subclinical hypothyroidism. *Neuro Endocrinol Lett* 25:262-6
45. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. 1995 The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 43:55-68
46. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and manegement *JAMA* 2004 291:228-38
47. Parry C. Palpitation of the heart in connection with enlargement of the thyroid. *Dis Heart* 1825;2:111-65.
48. Ginsberg AM. The historical development of the present conception of cardiac conditions in exophthalmic goiter. *Ann Intern Med* 1931; 5: 505-17.
49. Zondek H. Das myxodemherz. *Muench Med Wochenschr* 1918; 65:1180-83
50. J. Auer, M.D., R. Berent, M.D., T. Weber, M.D., E. Lassnig, M.D., B. Eber, M.D., Fesc Thyroid Function Is Associated with Presence and Severity of Coronary Second Atherosclerosis Medical Department, Division of Cardiology and Intensive Care, General Hospital Wels, Wels, Austria *Clinical Cardiology* 2003 Volume 26 Issue 12, Pages 569 - 573
51. Rodrigo Caetano Pimentel; Gilberto Perez Cardoso; Claudia Caminha Escosteguy; Luiz Maurino Abreu Thyroid hormone profile in acute coronary syndromes *Arq. Bras. Cardiol.* 2006 vol.87 no.6 São Paulo Dec.

52. Mönig H, Arendt T, Meyer M, et al. Activation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in response to septic or non-septic diseases-implications for the euthyroid sick syndrome. *Intensive Care Med* 1999; 25: 1402-6.
53. Opasich C, Pacini F, Ambrosino N, et al. Sick eutyroid syndrome in patients with moderate-to severe chronic heart failure. *Eur Heart J* 1996; 17: 1860-6
54. Goichot B, Sapin R, Schlienger JL. Euthyroid sick syndrome: recent physiopathologic findings. *Rev Med Interne* 1998; 19(9): 640-8.
55. McIver B, Gorman CA. Euthyroid sick syndrome: an overview. *Thyroid* 1997; 7(1): 125-32 *Am J Otolaryngol* 2007;28:55-8
56. Slag MF, Morley JE, Elson MK, et al. Hypothyroxinemia in critically ill patients as a predictor of high mortality. *JAMA* 1981; 245: 43
57. Ward LS, Maciel RM. Predictive value of the measurement of iodothyronine in the prognosis of patients with severe nonthyroidal illness. *Rev Assoc Med Bras* 1997; 43:114-8
58. Klempere JD, Klein I, Gomez M, et al. Thyroid hormone treatment after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 1995; 333: 1522-7
59. Bennett-Guerrero E, Jimenez JL, White WD, et al. Cardiovascular effects of intravenous triiodothyronine in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. A randomized, double-blind, placebo- controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:1128-1135
60. Auer, M.D., R. Berent, M.D., T. Weber, M.D., E. Lassnig, M.D., B. Eber, M.D., Thyroid Function Is Associated with Presence and Severity of Coronary Atherosclerosis FESC Second Medical Department, Division of Cardiology and Intensive Care, General Hospital Wels, Wels, Austria *Clin. Cardiol.* 2003 26, 569–573
61. Powell J, Zadeh JA, Carter G, Greenhalgh RM, Fowler PB: Raised serum thyrotrophin in women with peripheral arterial disease. *Br J Surg* 1987;74: 1139–1141
62. Heinonen OP, Gordin A, Aho K, Punsar S, Pyorala K, Puro K: Symptomless autoimmune thyroiditis in coronary heart-disease. *Lancet* 1972;1:785–786

63. Kyeong Ho Yun , Myung Ho Jeong , Seok Kyu Oh , Eun Mi Lee , Je Lee , Sang Jae Rhee , Nam Jin Yoo a, Nam-Ho Kim , Young Keun Ahn b, Jin-Won Jeong Relationship of thyroid stimulating hormone with coronary atherosclerosis in angina patients. *International Journal of Cardiology* 122 2007 56–60
64. Rodrigo Caetano Pimentel; Gilberto Perez Cardoso; Claudia Caminha Escosteguy; Luiz Maurino Abreu . Thyroid hormone profile in acute coronary syndromes. *Arq. Bras. Cardiol.* vol.87 no.6 São Paulo Dec. 2006
65. Scarabottolo, L., Trezzi, E., Roma, P., Catapano, A.L.,. Experimental hypothyroidism modulates the expression of low density lipoprotein receptor by the liver 1986 *Atherosclerosis*, 59:329-333.
66. Al-Adhasani, H., Hoffer, L.J., Silva, J.E.,. Resting energy expenditure is sensitive to small dose changes in patients on chronic thyroid hormone replacement *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997 82:1118-1125
67. Jung CH, Rhee EJ, Shin HS, Jo SK, Won JC, Park CY, Kim BJ, Sung KC, Kim BS, Lee WY, Oh KW, Kang JH, Park SW, Lee MH, Kim SW. Higher serum free thyroxine levels are associated with coronary artery disease *Endocr J* 2008 Oct;55(5):819-26.
68. Franklin JA , Gammage MD, Ramsden DB, et al. Thyroid status in patients after myocardial infarction. *Clinical Science* 1984;67:585-90
69. Kenan İltumur, Gönül Ölmez, Zuhale Arıtürk, Tuncay Taşkesen, Nizamettin Toprak. Clinical Investigation: thyroid function tests abnormalities in cardiac arrest associated with acute coronary syndrome .*Critical Care* 2005, 9:R416-R424
70. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, J.G. Hardman ve L.E. Limbird onncu baskı, McGraw-Hill, New York, 2006.
71. JS Qi, V Desai-Yajnik, ME Greene, BM Raaka and HH Samuels .The ligand-binding domains of the thyroid hormone/retinoid receptor gene subfamily function in vivo to mediate heterodimerization, gene silencing, and transactivation *Mol. Cell. Biol.*, Mar 1995, 1817-1825, Vol 15, No. 3
72. Bernal J, Nunez J. Thyroid hormones and brain development. *Eur J Endocrinol* 1995;133:390–8. ISSN 0804–4643

73. John Hepburn. Total ablation of the thyroid gland in the treatment of angina pectoris and congestive heart failure. Can Med Assoc J. 1935 April; 32(4): 390–393.

TEŞEKKÜR

İhtisas sürem boyunca destek, deneyim ve değerli katkılarını esirgemeyen Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Hasan GÖK’e, tez danışmanım sayın Doç. Dr. İlknur Can’a, kıymetli hocalarıma, asistanlık süresince daima yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen değerli kıdemlilerime, asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşirelerine ve personeline sonsuz teşekkürler.

Saygılarımla
Dr.İbrahim AYDEMİR