

## Tiroid Hastalıklarında Kalp

G. ÖZBAY

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Anabilim Dalı Öğretim Üyesi (Prof. Dr.) EDİRNE

### ÖZET:

Tiroid hastalıkları ile kalp arasındaki ilişki gözden geçirilmiştir.

### SUMMARY:

### THYROID DISEASES AND HEART

In this paper a relation between thyroid diseases and cardiac status has been reviewed.

Tiroidin biyolojik olarak aktif hormonları Tiroksin ( $T_4$ ) ve triyodotironin ( $T_3$ )dür.  $T_3$ 'ün periferik etkin mediatör (hormon) ve  $T_4$  ün de prohormon olduğu düşünülmektedir. Her iki hormonun metabolik etkileri iki hipotezle açıklanmaya çalışılır.

1. *Hipoteze göre:* Tiroid hormonları (TH) direkt olarak mitokondrilerde oksidatif fosforilasyonu etkileyerek hücre metabolizmasını değiştirir.

2. *Hipoteze göre ise:* (TH)'nin hücre nükleusuna direkt etkisi vardır. T.H ları nükleusta kromatin dokusuna bağlanır, protein sentezinde değişiklikler yapar. T.H larının nükleusa etkisi ile mitokondrial protein sentezi ve  $O_2$  kullanımı artar. Nitekim nükleuslarda  $T_3$  ve  $T_4$  ün spesifik olarak bağlandığı reseptör yerlerin varlığı bu görüşü desteklemektedir<sup>1</sup>.

Son zamanlarda ise TH'nin Na, K-ATP ase aktivitesini arttırdığı ortaya konulmuştur<sup>14</sup>. Sarkolemmada Na pompasında ATP hidrolizinin artması mitokondrilerin  $O_2$  kullanımını artırır. Mitokondriler protein sentez yerleridir.

Her iki hipotez hakkında T.H larının fizyolojik etkinliğini tam olarak destekleyen veya tam desteklemeyen gözlemler vardır.

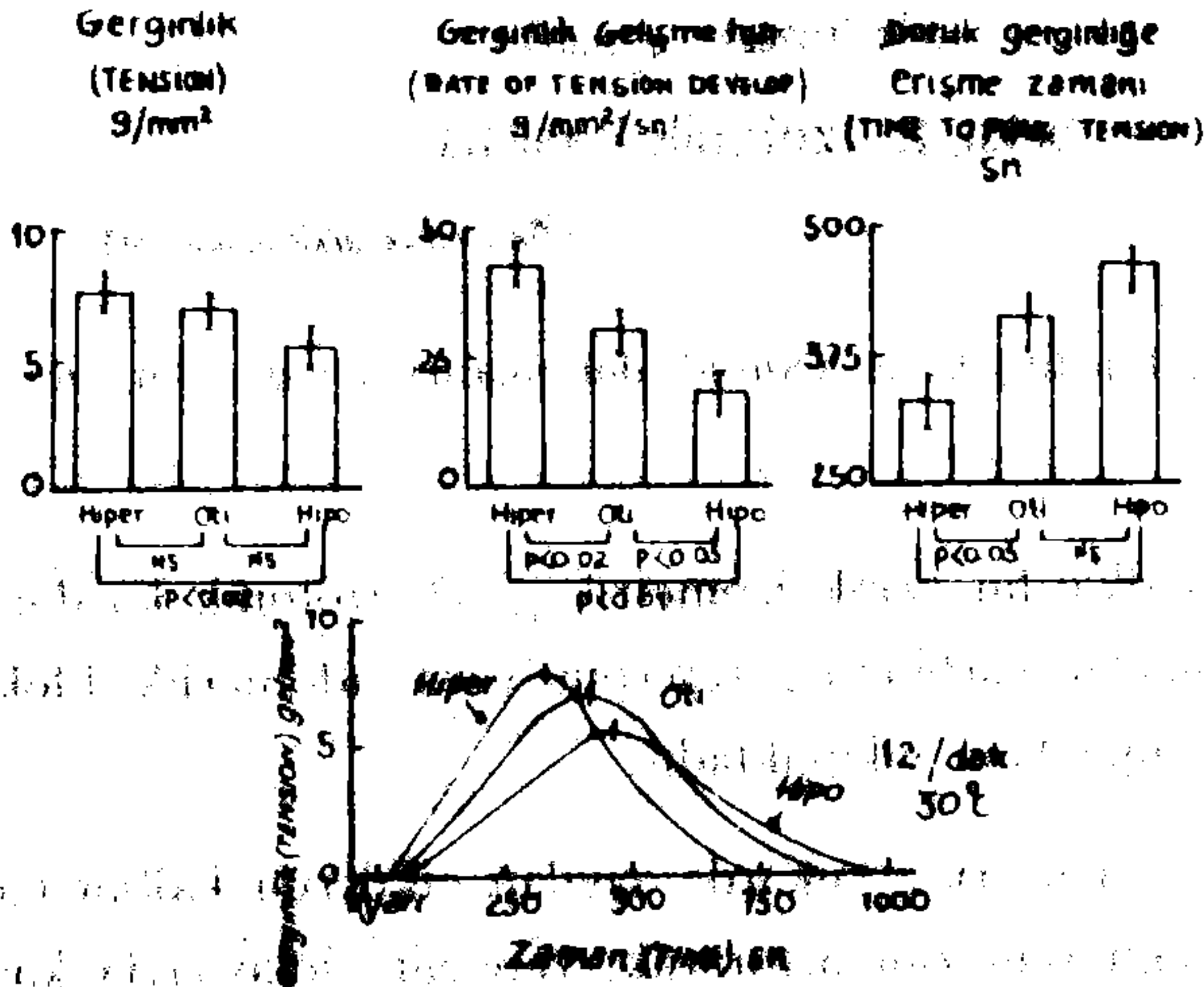
Kalb ve dolaşım sistemi T.H larının etki gösterdiği target organdır. Bir asır önce hipertiroidinin kalb hastalığı olarak dikkati çekmesi ile tiroid ve kalp arasındaki sıkı ilişki ortaya konmuştur.

## TIROID HASTALIKLARINDA KALB

T.H larının kalb üzerine etkilerini ya direkt olarak veya indirekt yolla sempatik sistem aracılığıyla, ya da sempatik sisteme karşı miyokardın duyarlılığını artırarak yaptığını inanılmaktadır.<sup>28, 18</sup>

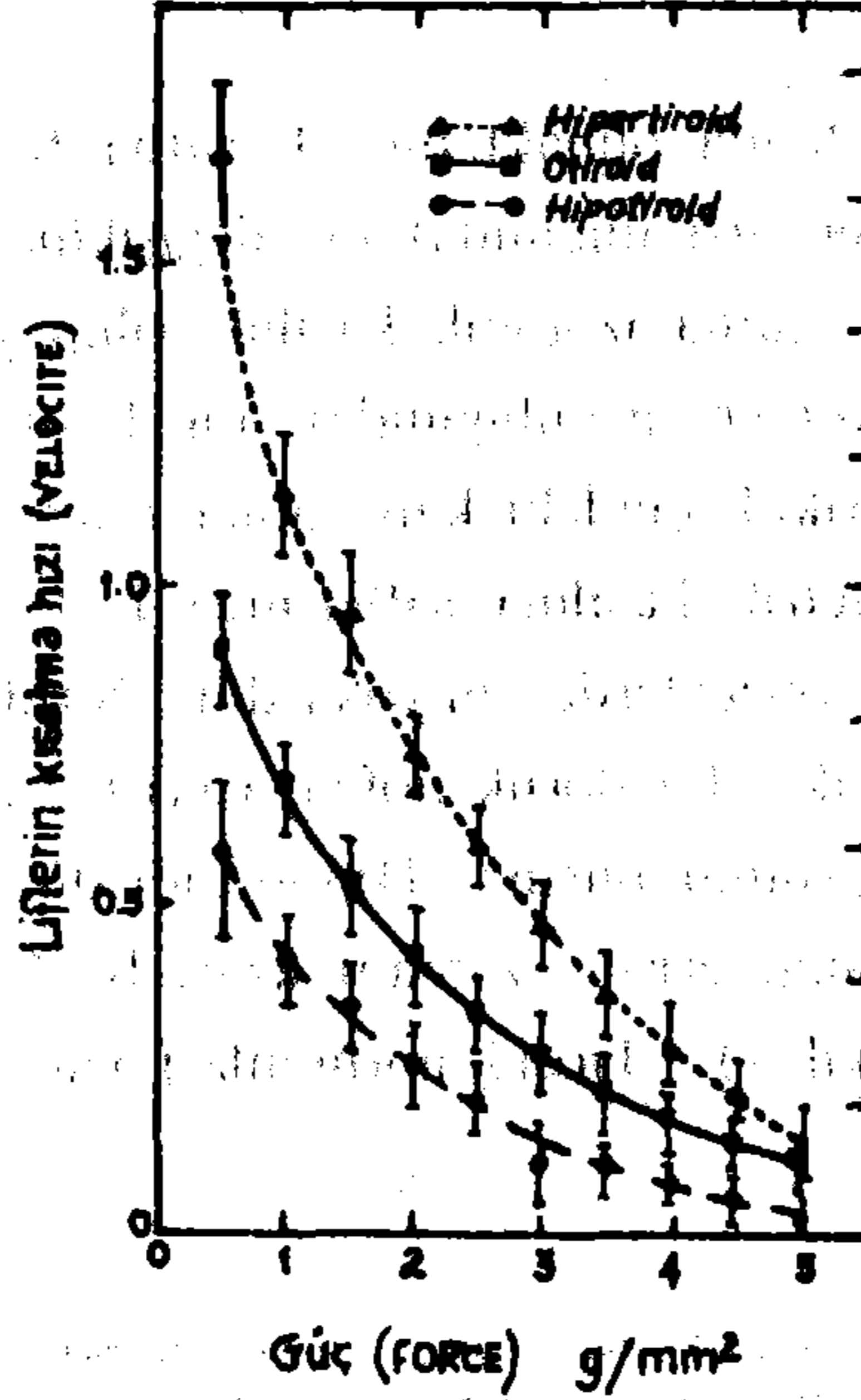
Buccino ve ark. izole kedi papiller uzalesi üzerinde ve intakt hayvanlarda T<sub>4</sub> hormonu ile hiper, ötiroid ve hipotiroidi düzeylerinde miyokard mekaniğini incelediler<sup>3</sup>.

Miyokard kasılması iki safhada olmaktadır. I. safha İzometrik kasılmadır. Burada kas boyunda (sarkomer uzunluğunda) bir değişiklik olmaksızın kas içi gerginliği (tansiyonu) artar. II. safha izotonik kasılma olup gerginlik değişmesizin kasın uzunluğunda (sarkomer uzunluğunda) bir kısalma olur. I. safha bitip II. safha başlayınca ventrikül içindeki kan damar sistemi içine atılır. Buna ise ejeksiyon fazı denir. İzometrik kasılma safhasında İzole miyokard'da yapılan çalışmalarda hipertiroidik düzeylerde miyokardın doruk gerginliğe (peak tension) erişme hızının arttığı fakat bu doruk noktaya erişme zamanının ötiroidik düzeyde olanlara oranla uzadığı bulunmuştur. Hipotiroidi düzeylerinde ise doruk gerginliğe erişme hızı azalır, fakat erişme zamanı azar, böylece doruk gerginlik değeri pek fazla değişmez (Şekil 1). Tiroid hormonları güç (force) geliştirmeyi çok az etkiler<sup>3</sup>.



Şekil. 1 Hipertiroidi, Hipotiroidi ve Ötiroid durumlarda miyokardın İzometrik kasılması

Buna karşılık izotonik kasılma denilen 2. safhada miyofibrillerin kısalma hızı (velositesi) artmıştır (Şekil 2). Bu intakt organizmada sistolik ejeksiyon hızının, kardiyak indeks ve kalb debisini artışı ile kendini gösterir. Kalb hızının artışı kalb debisini daha da artırır.



Şekil. 2 İzotonik kasılma

(Buccino ve arkadaşlarından)

Şekil. 2 Hipertiroidi, hipotiroidi ve Otiroid durumlarda miyokardın izotonik kasılması

T.H larının miyokardın gerek izometrik gerek izotonik kasılma özelliklerini değiştirmesi norepinefrin varlığında, reserpin veya adrenerjik blokerlerin verilmesiyle yokluğunda meydana çıkmaktadır.

T.H ları miyokard üzerine yukarıda sayılan etkilerini kalbin başlıca kasılma proteini olan miyosinin sentezini artırarak, yapısını, dolayısıyla kasılma özelliklerini ve miyosin-ATP ase aktivitesini değiştirerek yapar. Miyosin-ATP ase aktivitesinin artması aktin miyosin etkileşimini artırarak kasılmayı artırır.  $Ca^{+}$  miyofibrillere bağlanarak kasılma üzerine etki eder<sup>6</sup>.



## TIROID HASTALIKLARINDA KALB

T.H ları miyokarda yüksek enerjili fosfat depolarını değiştirirler. Hipertiroidide kreatinin fosfat (CP) ve ATP kullanımı artarsa da mümkün düzeye varmaz. Buna karşın tiroksinin atriyum adelesinde ATP depolarını ve dolayısıyla enerji kullanımını koruduğu da bildirilmiştir<sup>8</sup>.

T.H larının kasılma özelliği olan miyokard hücrelerinin yanısıra ileti hücreleri üzerine de etkisi vardır. S-A düğümde diastolik depolarizasyon hızını artırır, aksiyon potansiyel süresini kısaltır, atriyum hücrelerinin refrakter periyodunu kısaltır, purkinje liflerinin aksiyon potansiyel süresini uzatır<sup>15, 21</sup>.

T.H larının kalb üzerine etkisinin sempatik sistem aracılığıyla indirekt oluşunu gösteren II. hipotezi hipertiroidiye dayanan gözlemler desteklemektedir. T.H ları sempatik sistem ile kardiyovasküler sistem arasındaki ilişkiyi değiştirir. Bunu ya kardiyovasküler sistemin semptomimetik uyarılara yanıtını<sup>11</sup> veya sempatoadrenal sistemin aktivitesini artırarak yapar<sup>27</sup>. Kardiyovasküler sistemin fonksiyonları üzerine T.H larının ve sempatik sistem mediatörlerinin (katekolaminlerin) additiv (toplam) etkisi olduğu söylenilmektedir<sup>3</sup>. Nitekim T.H larının verilmesinden sonra kardiyak B reseptörlerin sayı ve bağlanma kabiliyetinde (affinitesinde) artma izlenmiştir. Belki de T.H ları  $\alpha$  ve B reseptörler arasındaki dönüşümü etkileyerek kardiyovasküler sistem üzerinde etkilerini göstermektedir<sup>2</sup>. Nitekim hipotiroidi oluşturulmuş farelerin atriyum adelesinde  $\alpha$  reseptörlerin artıp B reseptörlerin azalmış olduğu, buna karşın hipertiroidilerde tersi bulunmuştur<sup>2</sup>. Deneysel olarak B blokerlerin  $T_3$  nün R  $T_3$  e dönüşümünü arttırmak suretiyle  $T_3$  ün metabolik ve kronotropik etkinliğini önlediği gösterilmiştir<sup>19</sup>.

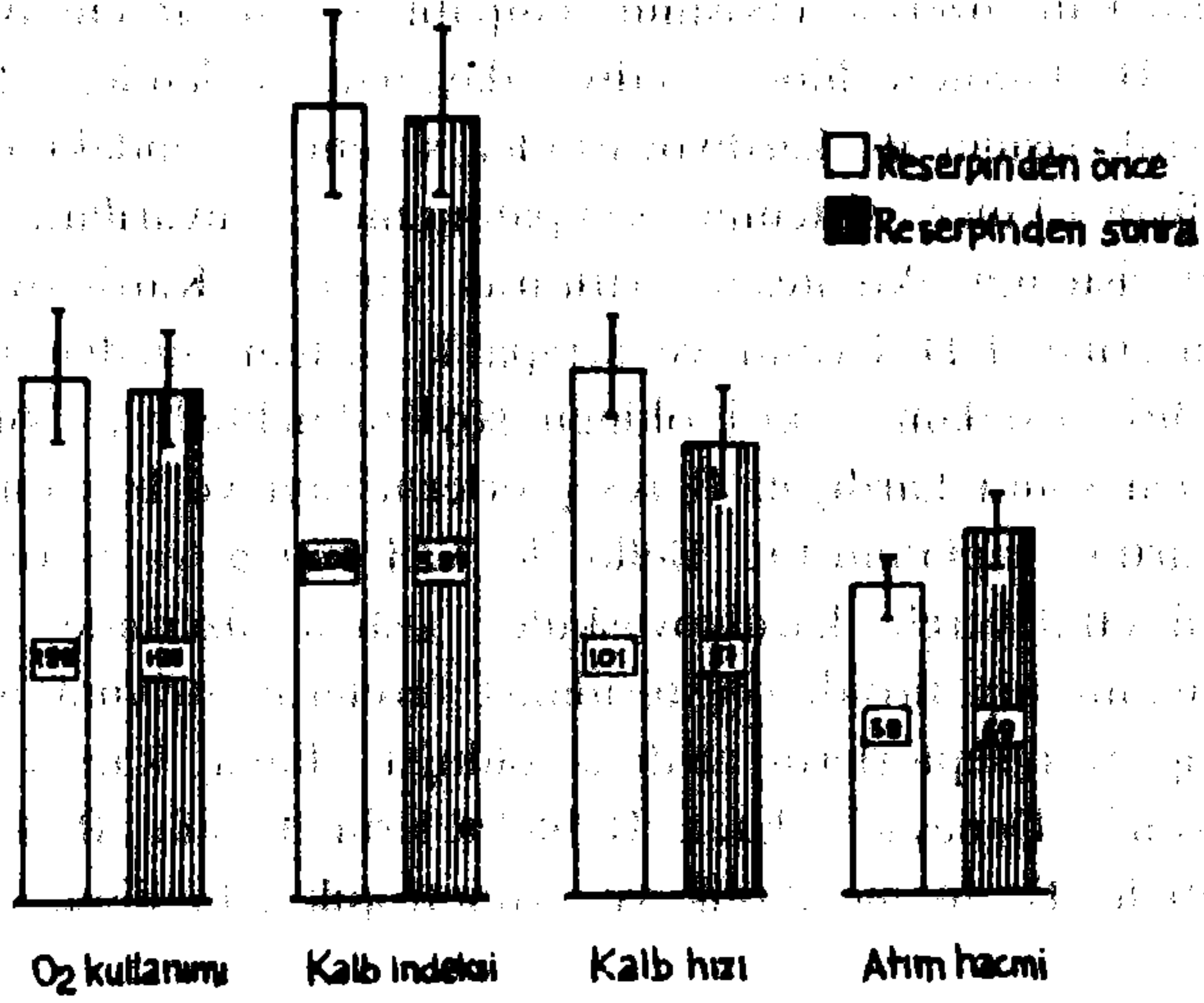
Kardiyo - vasküler sistemi etkileyen başlıca tiroid hastalıkları hipertiroidi, hipotiroidi ve ender olarak tiroid tümörlerinin kalb ve perikarda metastazlarıdır.

### HİPERTİROİDİ DE KARDİYOVASKÜLER SİSTEM :

Hipertiroidi hiperkinetik dolaşım sendromudur. Hiperkinetik dolaşım sendromlarında yüksek kalb debisi yanında periferik direnç düşüktür.  $O_2$  kullanımı artmıştır. Sistolik hipertansiyon hemen her hastada bulunmakla beraber % 30 olguda diastolik kan basıncı da yüksektir. Bu yüzden nabız aralığı geniş, nabız basıncı yüksektir. Nabız sayısı yüksektir. Bu sempatik aktivite artışının kalbin kronotropisini arttırmasına bağlıdır.

Kalb debisinin artışı metabolik değişiklikler sonucu  $O_2$  kullanımının artışı ile olur. Fakat  $O_2$  kullanımının artışı ile kalb debisi arasında tam bir korelasyon olmadığı Difitro fenol verilerek  $O_2$  kullanımının 4-5 misli arttırılmasına karşın, kalb debisinin bir misli artış göstermesi ile ortaya konulmuştur<sup>20</sup>.

Hipertiroidide görülen metabolik ve dolaşım değişimlerinin epinefrin infüzyonu ile ortaya çıkan değişimlere benzerlik göstermesi dolaşım sistemini ilgilendiren değişimlerin sempatik-adrenal sistem aracılığı ile ortaya çıktığını düşündürmektedir. Fakat sempatik sistemin reserpin, guanethidin ve B blokerlerin kullanılması ile bloke edilmesi durumunda kalb debisinin azalmayışı sempatik nörotransmitterlerin tiroid hormonu aktivitesinin mediatörleri olmadığını göstermektedir<sup>25</sup>. (Şekil: 3). Otonomik inervasyonun yokluğunda da kronotropik etkinin görülmesi bu görüşü destekler<sup>3</sup>. Karşıt çalışmalar da vardır<sup>21, 11</sup>.



Şekil.3 Reserpin alımından önce ve sonra hemodinamik değişimler

(da Groot ve ark.)

Şekil. 3 Hipertiroidili hastalarda Reserpin alımından önce ve sonra hemodinamik değişimler

Hipertiroidide görülen hiperkinetik dolaşımın oluşmasında sempatik sistemin primer rolü yoktur<sup>18</sup>. Sempatik sistemin hipertiroidide kardiyovasküler sistemi ötiroidi durumunda olduğu gibi etkilediği kabul edilmektedir.

Hipertiroidide hiperkinetik sendrom oluşmasında periferik vasküler direncin düşüklüğünün büyük rolü vardır.



## TIROID HASTALIKLARINDA KALB

Hipertiroidide bölgesel kan akımı yönü değişmiştir. Beyin ve karaciğer kan akımı normaldir. Böbrek kan akımı normal veya hafifçe artmıştır. Koroner kan akımı ve miyokardın  $O_2$  kullanımı artmıştır. Iskelet kası ve deri kan akımı ileri derecede artmıştır. Fazla ısı bu yolla kaybolur.

Kalb hızı artmıştır. Kalb debisinin hafif artışları kalb hızı artışı ile, orta derecede artış atım hacminin artışı ile, kalb debisinin ileri derecede artışı hem atım hacminin hem kalb hızının artışı ile sağlanır<sup>10, 13</sup>.

Kalb atım hacminin artması diyastolik hacmin ve sistolik boşalmanın artışı ile karşılanır. Ventrikül sistol süresi kısaltılmıştır. Özellikle preejeksiyon fazı kısaltılmıştır. Ejeksiyon zamanı hafifçe uzundur. Miyokard kasılması artmıştır. Kalb mekaniğinde meydana gelen bu değişimler katekolaminlere bağlı değildir.

Nabız sayısının artış nedeni çoğu kez sinuzal taşikardidir. Atriyal fibrilasyon (A.F.) % 14-20 oranında görülür (10-21). AF yaşlılarda başlıca belirti olabilir. Hipertiroidi yaşı, hastanın kronolojik yaşı ile paralellik gösterir. AF. hipertiroidinin Graves hastalığı tipinde toksik nodüller hipertiroidiye oranla daha azdır. Graves hastalığında diğer belirti ve yakınmalar daha belirgin olduğundan AF daha erken tespit edilerek tedavi ile düzeltilir<sup>10</sup>. Çoğu kez AF hastalığının uzun sürdüğünü gösterir.

% 7-8 oranında çeşitli derecelerde A-V ileti bozukluklarına rastlanılmaktadır<sup>9, 1, 20, 24, 23, 4, 21</sup>. 1° A-V blok ileti bozukluklarının içinde en sık rastlanılanıdır. Çok ender olarak A-V tam bloklar da bildirilmiştir<sup>20, 6</sup>. A-V ileti bozukluklarına bağlı A-V bloklarının daha ziyade Basedow - Graves tipi hipertiroidiklerde görülmesi oluşmasında immunolojik mekanizma ile selluler infiltrasyonuna<sup>9</sup>, veya hipertiroidi sonucu gelişen hiperkalsemiye bağlanmıştır<sup>2</sup>.

Intraventriküler ileti bozukluklarından özellikle sağ dal blokuna ender olarak rastlanılmaktadır<sup>9</sup>.

Hipertiroidi tedavisi ile fonksiyonların kontrol altına alınması ve metabolik bozuklukların ortadan kalkması bu tür bozuklukların hipertiroidiye (ne sebepten olursa olsun) bağlı olduğunu gösterir. Hipertiroidide QT intervalı kısalır<sup>2, 10</sup>. Bunun karşı tezini ileri sürenlerde vardır<sup>21</sup>.

Ender olarak ventriküler erken atımlara da rastlanılmaktadır. Kalb mekaniğinin değişmesi sonucu ortaya çıkan hemodinamik değişikliklere bağlı olarak kalb debisinin, miyokard  $O_2$  kullanımının, sempatik stimülasyonun, veya direkt olarak T.H larının kronotropik etkisi ile kalb hızının artması, ileti bozuklukları periferik vasküler direncin düşmesi<sup>2, 10, 20, 23, 7</sup>, miyokardın immunolojik olarak mononükleer hücre infiltrasyonu ile hipertiroidide kalb yetmezliği oluşur. Bazılarına göre miyosin ATP ase enzim değişiklikleri miyokardiyopati nedenidir<sup>6</sup>.

Hipertiroidik kalb yetmezliğine hemodinamik özelliği nedeniyle yüksek debili kalb yetmezliği denir. Aslında hipertiroidiye bağlı kalb yetmezliğinde, kalb debisi artmıştır, atım hacmi çoğu kez yüksektir. Bu yüzden istirahat esnasında kalb yetmezliği yoktur. Ancak ekzersiz ve efor sırasında kalb yetmezliği saptanır. Efor sırasında atım hacmi ve kalb debisi artmış olsa bile ejeksiyon fraksiyonu düşüktür<sup>13</sup>.

Özellikle AF. nin olduğu diğer metabolik belirtilerin aşikar olmadığı, aporetik şekil denilen yaşlıların hipertiroidisinde çoğu kez kalb yetmezliği başlıca yakınma ve hekime başvuru nedeni olur.

Akciğerde konjestiyon görülmemesi dolaşımın hızlı olması ile açıklanmaktadır.

Angina pectoris ve miyokard infarktüsü gerek kolesterol ve trigliserid kan seviyelerinin düşük olması, gerekse periferik vasküler direncin yani afterload'un düşük olmasıyla koroner dolaşımın fazla yüklenmesi nedeniyle daha ileri yaşlarda ortaya çıkmakta veya çok sık olarak görülmemektedir.

Ya genetik veya otoimmün mekanizmalar veya adrenerjik aktivitenin hipertiroidide artmasıyla normal popülasyondan daha sıklıkla mitral prolapsus olgularına rastlanabileceği, bunun da hipertiroidi olgularında rastlanan taşikardi nedeni olabileceğinin hatırlanması gereği bildirilmiştir<sup>28</sup>.

## TEDAVİ:

- a — B adrenerjik blokerler veya reserpin gerek sinuzal taşikardiyi gerek AF hızını azaltmaya yardımcı olursa da en kısa zamanda metabolizma hızını normale çevirmeye gayret etmelidir. Bazan B adrenerjik ilaçlarla tedavi AF u sinuzal ritme çevirebilir.
- b — Hipertiroidi nedeniyle olan kalb yetmezliğinde ve AF un ventriküler yanıtını azaltmak için kullanılabilirse de çoğu kez kalb yetmezliği kardiyak glikozidlere yanıt vermez ve gittikçe artan dozlara gerek duyulur. Toksik dozlara kolayca erişilerek dijital zehirlenmesine neden olabilir.
- c — III. derecede A-V blok geliştiğinde pacemaker kullanılması gereklidir.
- d — Koroner yetmezliği tedavisi klasik şekilde yapılır.
- e — Gerek ritm bozuklukları, gerek kalb yetmezliği, esas hastalığın yani hipertiroidinin tedavisi ile kontrol altına alınır. Hipertiroidi tedavisi antitiroidlerle, radyoaktif iyotla, subtotal tiroidektomi ile yapılır.



## TIROID HASTALIKLARINDA KALB

Özellikle yağlıların ve koroner yetmezliği olanlara hipertiroidi tedavisi radyoaktif iyot ile, nodüler toksik guatr olanlara ise subtotal tiroidektomi ile yapılmalıdır. Kalp yetmezliği olan taşikardili hastalarda B bloker tedavisini dijital tedavisi ile birlikte doktor kontrolü altında hastanede yapmak hem hekim hem hasta açısından daha güvenlidir.

### NEONATAL TİROTOKSİKOSİS :

Hipertiroidik annenin 7 S gamma 2 globulin yapısındaki Long - acting tiroid stimüle edici hormonun fetal hayatta plasenter bariyerden geçerek fetüs tiroid glandını uyarmasıyla oluştuğu kabul edilmektedir.

Doğumu izleyen ilk üç ayda görülür<sup>2</sup>. Taşikardi, sıçrayıcı nabız, konjestif kalp yetmezliği belirtileri, paroksizmal atriyal taşikardi başlıca kalb belirtileridir. Antitiroid tedavisi yanında kardiyotoniklerle kalp yetmezliği tedavisi yapılmalıdır.

### HİPOTİROİDİ'DE KARDİYOVASKÜLER SİSTEM :

Hipotiroidi tıstet primer, istar hipofizer kökenli sekonder olsun kardiyo - vasküler sistem üzerinde etkilerini gösterir.

Hipotiroidide kardiyak katekolamin seviyesi azalmamıştır. Katekolaminlerin bağlandığı reseptörlerin sayısında da bir değişiklik saptanmamıştır. Hipotiroidinin miyokard üzerine etkisi T.H ları düzeyinin az oluşu nedeniyledir. Deneysel olarak miyokardiyal sarkoplasmik retikulumda  $Ca^{++}$  azalması, miyosin ATP ase aktivitesinin azalması ile protein sentezinin azalması uyarı - kasılma gevşeme (eksitasyon - kontraksiyon - relaksasyon) süresini bozar<sup>2</sup>. Şöyleki: Gerginlik gelişme zamanı (süresi), gerginlik gelişme hızı azalır, kasılma hızı uzar. Bunun sonucunda izometrik gevşeme (relaksasyon) zamanı, preejeksiyon zamanı uzar<sup>3</sup>.

Metabolik faaliyetin azalması sonucu  $O_2$  kullanımının ve kalb hızının az olması ile kalb debisi ve atım hacmi düşüktür. Bu değişiklikler sonucu kalb yetmezliği ortaya çıkabilir. Özellikle metabolik olaylar sonucu ortaya çıkan hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi ve serbest yağ asitlerinin mobilizasyonunun azalması ve hiperlipoproteinemi III'ün etkisi ile erken arteriosklerotik sürecin gelişmesi ile kalb yetmezliği gelişebilir, fakat sık görülmez, Kalb içi basınçları çoğu kez normaldir. Kardiyo - vasküler sistem bozuklukları daha sıklıkla görülen perikardite bağlıdır<sup>4, 5</sup>. Perikarditle birlikte veya miyokardın mukopolisakkarit infiltrasyonu da kalb yetmezliğini kolaylaştırır ve miyokardiyo-pati nedeni olabilir.



Yukarıda da bildirildiği gibi arterioskleroz ve özellikle koroner sklerozu normal kimselere oranla hipotiroidlilerde 7 misli sık görülmesine karşın angina pektoris ve miyokard infarktüsü sık değildir. Bunun sebebi miyokardın O<sub>2</sub> gereksiniminin ve kalb işinin az olmasıdır. Miyokard infarktüsü çoğu kez hipotiroidin T.H ları ile tedavisi sırasında görülür.

**Fizik muayenede:** Hipotirodin diğer bulguları yanında, bradikardi, normal kan basıncı, düşük nabız basıncı, röntgenle kalp büyüğüdür saptanmasıdır. (Çoğu kez perikardit sonucudur).

EKG fik olarak düşük voltaj, sinüzal bradikardi, T dalgalarının yassılaşıp bazan (—) oluşu, QT intervalının azaması görülür<sup>2, 45</sup>. QT intervalının uzaması sonucu ventriküler taşikardi<sup>22, 12</sup> ve ventriküler fibrilasyon bildirilmiştir<sup>17, 16</sup>. İleti bozuklukları çok ender görülmektedir. Nadir olarak sağ dal bloku bildirilmiştir<sup>22</sup>.

Ekokardiyografide perikard boşluğunda sıvı görülmesi kesin tanı koydurucudur.

Koroner angiografide çeşitli derecede koroner arter daralması saptanır.

**TEDAVİ:**

Yukarıda da anlatıldığı üzere hipotiroidi tedavisiyle miyokard infarktüsü gelişebilir. Bu nedenle substütyon tedavisine çok düşük dozla başlayıp, uzun aralarla ufak doz artışlarına gidilmelidir.

Hipotirodi nedeniyle oluşan kalb yetmezliği çoğu kez kardiyak glikozidlere az cevaplıdır. Ufak dozlarla dijital intoksikasyonu gelişebilir. Bu yüzden mümkünse dijital tedavisini hastanede uygulamalıdır.

Kalb yetmezliğinde diüretik tedavinin yararı sınırlıdır. Kalb yetmezliği hipotiroidin tedavisi ile kaybolur.

Perikarditte kalb tamponadı nadir görülmekle birlikte gerektiğinde perikardiyal sentez uygulamak hayat kurtarıcı olur. Perikardit esas hastalığın tedavisi ile kaybolur.

Angina pektoris ve miyokard infarktüsü için özel tedavi yoktur.

Ender görülen ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon için defibrilasyonu uygulamaktan kaçınılmamalıdır.

## TIROID HASTALIKLARINDA KALB

### KAYNAKLAR:

1. **Blizard. J. J., Rupp. J. J.:** Prolongation of the P—R interval as a manifestation of thyrotoxicosis. *JAWA* 173: 1845, 1960.
2. **Braunwald. E.:** Cardiovascular Manifestions of Thyroid Disease In: *Heart Disease* W. B. Saunders Company London, 1980. page. 1828 — 1835
3. **Buccino. R. A., Spann. J. F., Pool. P. E., Sonnenblick. E. H., Braunwald. E.:** Influence of the Thyroid State on the intrinsic contractile properties and Energy Stores of the myocardium. *J. Clin. Inves.* 46: 1669 — 1682, 1967.
4. **Campus. S., Rappelli. A., Malavasi. A., Satta. A.:** Heart Block and Hypothyroidism. *Arch. Intern. Med.* 135: 1090 — 1095, 1975
5. **Cohen. F., Whitbeck. A. A., Kurch. F. E.:** Conserving effect of thyroid hormone on myocardial ATP stores in vitro. *Cardiovas. Res* 7, 196 — 200, 1973
6. **Dillmann. W. H.:** Myosin Isoenzyme Distribution and  $Ca^{++}$  — Activated myosin ATP ase Activity in the Rat Heart is influenced by Fructose Feeding and Triiodothyronine. *Endocrinology* 116: 2160 — 2165 1985
7. **Friedberg. C. K.:** The heart in Hyperthyroidism In: *Diseases of the Heart.* W. B Saunders Company Third Edition. London 1966, page: 1609 — 1641.
8. **Goldman. S., Morkin. E.:** Cardiomyopathy in Hyperthyroidism. *New. Eng. J. Med.* 780, 1973.
9. **Gordan. G., Soley. M. N., Chamberlain F. L.:** Electrocardiographic features associated with hyperthyroidism. *Arch. Int. Med.* 73: 148 — 153, 1944.
10. **De Groot W. J., Leonard. J. J.:** Hyperthyroidism as a High Cardiac Output State *Am. Heart. J.* 79: 265 — 275, 1970.
11. **De Groot. W. J., Leonard. J. J., Paley. H. W., Johnson. J. E., Warren. J. V.** The Importance of Autonomic Integrity in Maining the Hyperkinetic circulatory Dynamics of Human Hyperthyroidism. *Am. Soc. Clin. Inves* 40: 1033, 1961
12. **Hansen. J. E.:** Paroxysmal ventricular tachycardia associated with myxoedema. A case report *Am. Heart. J.* 61: 961 — 967, 1961
13. **Iskandrian. A. S., Rose. L., Hakkı. A. H., Segal. B. L., Kane: S. A.:** Cardiac Performance in Thyroxicosis: Analysis of 10 Untreated Patients. *Am. J. Cardiol* 15: 349 — 52, 1983.
14. **Ismail — Britgi, F., Edelman. I. S.:** The mechanisms of calorogenic action of thyroid hormone. *Journal of General physiology* 57, 710 — 722, 1971
15. **Jaeger. J. M., Houser. S. R., Freeman. A. R., Spann: J. F.:** Effect of thyroid hormone on canine cardiac Purkinje fiber transmembrane potential *Am. Physiol. Soc.* H 934 — 940, 1981.
16. **Macaulay. M. B., Shepherd. R. J.:** Syncope in myxoedema due to transient ventricular fibrillation. *Postgraduate Medical Journal* 47: 361 — 367, 1971



17. Marcuson. R. W.: Ventricular fibrillation in myxoedema heart disease with spontaneous reversion Brit — Heart. J. 27:455, 1965
18. Mc Devitt. D. G., Shanks. R. G., Hadden, D. R., Montgomery. D. A. D., Weaver, J. A.: The Role of the Thyroid in the control of Heart — Rate Lancet 998, 1968
19. Miller. J. L., Ismail. F., Waligora, J. K., Gevers, W.: Modulating Influence of D. L Propranolol on Triiodothyronine Induced Skeletal Muscle Protein Degradation Endocrinology 117: 869 — 871, 1985.
20. Muggia. A. L., Stjernholm. A. L., Houle. T.: Complete Heart Block with Thyrotoxic Myocarditis N. Eng J. Med. 20: 1099 — 1100, 1970.
21. Özder. A., Öztürk. M.: Hipertiroidide Atriyumun ve Atriyoventriküler İletim Sisteminin elektrofizyolojik özelliklerinin incelenmesi. Endokrinoloji Yılığ 110 — 119, 1984. Özgün Matbaacılık ve Reklamcılık İstanbul, 1984, sayfa 110 — 119.
22. Pechter. R. A., Osborn. L. A.: Polymorphic Ventricular Tachycardia Secondary to Hypothyroidism. Am. J. Cardiol. 57: 882 — 884, 1986
23. Sataline. L., Donaghue. G.: Hypercalcemia, Heart Block and Hyperthyroidism. JAMA 213: 1342, 1970.
24. Stern. M. P., Jacobs. R. L., Duncan. G. W.: Complete Heart Block Complicating Hyperthyroidism JAMA 212: 2117 — 2119, 1970.
25. Wenger. N. K.: Cardiovascular Disorders in systemic Diseases. In: Quick Reference to cardiovascular Diseases Edit Chung. E. K. J. P. Lippincott, Company. Second Edition Philadelphia 1983 page: 374 — 377
26. Wilkin. T. J.: Hyperthyroidism and the heart. Brith. Med. J. 286: 1459 — 1460, 1983.
27. Wilson. W. R., Theilen. E. O., Fletcher. F. W.: Pharmacodynamic Effects of Beta Adrenergic Receptor Blockade in Patients with Hyperthyroidism. J. Clin. Invest. 43: 1697 — 1703, 1964
28. Zullo. M. A., Devereux. R. B., Kramer — Fox. R., Lutas. E. M., Brown: W. T.: Mitral valve prolapse and hyperthyroidism: Effect of patient selection Am. Heart. J. 110: 977 — 980. 1985.