

ÇEŞİTLİ TIROİD HASTALIKLARINDA QTc İNTERVAL DEĞERLERİ

Araş. Gör. Dr. Sonnur OKAY
Prof. Dr. Gültaç ÖZBAY

Araş. Gör. Dr. Emrullah DEMİREL
Yard. Doç. Dr. Şakir BERKARDA

ÖZET

25 sağlıklı kontrol, 27 Basedow, 17 Plummer, 6 hipotiroidi, 41 normoaktif nodüllü, 25 hi-poaktif nodüllü, 30 multinodüllü ve 29 nonfonksiyonel (soğuk nodüllü) hastada kalb vuruş sayısı ve QTc intervalleri ölçülmüştür.

1- Tüm tiroid hastalarının ortalama QTc intervalleri kontrol grubunun ortalama QTc intervalinden uzun olmakla birlikte, bu uzunluk anlamlı bulunmamıştır.

2- Hipotiroidi, Basedow, Plummer ve nonfonksiyonel nodüllü grupların ortalama QTc interval değerleri kontrol grubununkine kıyasla uzun bulunmuştur.

3- Basedow ve Plummer grubunun ortalama QTc intervalleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

4- Hipertiroidi grupları ve hipotiroidi grubunun ortalama QTc intervalinin uzun bulunması; miyokard hücrelerinin aksiyon potansiyellerine direkt olarak tiroid hormonlarının kantitatif düzeylerinin etkisi olmadığını,

5- Ötiroidik nonfonksiyonel nodüllü grubun ortalama QTc intervalinin de ileri derecede uzun bulunması ventrikül depolarizasyon ve repolarizasyonunun uzamasının tiroid hormonları düzeylerinden başka faktörlerle olduğunu düşündürmektedir.

SUMMARY

QTc INTERVALS IN VARIOUS THYROID DISEASES

The numbers of heart beats and QTc intervals have been measured in 25 healthy subjects, 27 patients with Basedow-Graves disease, 17 patients with Plummer disease (toxic nodular goitre), 43 patients with normoactive nodules, 25 patients with hypoactive nodules, 30 patients with multinodules and 29 patients with nonfunctional nodules (cold nodules).

1- Although mean QTc intervals of each group have been longer than mean QTc interval of control group, they were not significant.

2- Mean values of QTc intervals in the patients with hypothyroid, Basedow-Graves, Plummer disease and cold nodules have been found longer than the mean value of QTc intervals in the control group.

3- A significant difference has not been found between mean values of QTc intervals in patients with Basedow-Graves and Plummer disease.

4- The mean values of QTc intervals in hyperthyroid and hypothyroid groups have been found longer. This the quantitative levels of thyroid hormones have not directly acted on the action potentials of myocardial cells.

5- The mean QTc interval in the euthyroidic group with cold nodules has been found longer. This made us think that the lengtening of ventricular repolarisation and depolarisation has also became with other factors than serum levels of thyroid hormones.

GİRİŞ

Taşikardinin hipertiroidinin bir semptomu olduğuna yaklaşık 200 yıl önce dikkat çekilmiştir (5).

Hipertiroidide sinuzal taşikardi, atriyal fibrilasyon (AF), atriyo ventriküler (A-V) ileti yavaşlamaları, ventrikular eksitabilite artışı sonucu erken ventriküler atışlar (VEA), ventriküler taşikardi (VT), ventriküler fibrilasyon (VF), hipotiroidide ise sinuzal bradikardi ve ventriküler repolarizasyon değişikliklerinin olduğu bilinmektedir. Bu değişikliklerin meydana gelmesinde tiroid hormonlarının ileti sistemi hücrelerinin aktivasyon potansiyelleri üzerine ne gibi bir etki yaptığı bu güne dek açıklığa kavuşmamıştır. Bu ritm ve ileti değişikliklerinin tiroidin fonksiyon durumu ile yakın ilişkisi bilinmekle birlikte, tiroid patolojisinin geniş bölümünü oluşturan tiroid nodüllerinin fonksiyonel durumu ile ilişkileri üzerine eğilinmemiştir.

Biz bu çalışmada hipertiroidi, hipotiroidi hastalıklarında ve tiroid nodüllerinde QT intervallerini ölçerek ventriküler repolarizasyon ve depolarizasyon sürelerindeki değişimleri incelemek istedik.

ARAÇ VE YÖNTEM

— Çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı Tiroid Polikliniğine başvuran 262 tiroid hastası ve 25 sağlıklı bireyin oluşturduğu hasta ve kontrol grubunda gerçekleştirilmiştir.

Tüm kontrol bireyleri ve hastaların fizik muayeneleri bir İç Hastalıkları Uzmanı tarafından yapılarak kardiyovasküler ve solunum sisteminde patolojik bulgu saptananlar, hipertansiyonu olanlar, EKG'larında AF, sol ve/veya sağ ventrikül hipertrofisi, sol veya sağ dal bloku olanlar, akut miyo-

kard infarktüsü, kalb yetmezliği geçirenler, herhangi bir kardiyak glikozid, antiaritmik ve B bloker ilaç alanlar, diyabeti olanlar çalışma kapsamı dışında bırakılmıştır. Ayrıca hasta grubuna gerek antitiroid, gerekse tiroid hormonlarıyla tedaviye başlamadan önce çalışma gerçekleştirilmiş olup, bu tür ilaç tedavisi altında olanlar çalışmaya katılmamıştır. Gerek hastaların gerek kontrol bireylerinin kan T₃, T₄ hormon düzeyleri RIA yöntemi ile ölçülmüş, 50 µci I¹³¹ ile tiroid sintigrafileri yapılmış ve tiroidin 2 ve 24 saatlik I¹³¹ uptakeleri ölçülmüştür. Ayrıca hasta ve kontrol bireylerinin 25 ve 50 mm/s hız ve 10 mm = 1 mV amplitudle Nikon-Kohden Cardiofax EKG cihazı ile 12 devivasyonlu standart yüzey EKG ları çekilmiş, QRS kompleks sayı/dakika, (kalb vuru/dakika olarak kabul edilmiş), QT interval değerleri ms olarak ölçülmüş ve Bazett formülüne göre QTc intervalleri ms olarak hesaplanmıştır (7).

Yukardaki incelemeler sonucu sağlıklı oldukları saptanan kontrol grubu 25 bireyden oluşuyordu. Bunların 10'u kadın ve 15'i erkek idi. Yaşları 18-67 ortalama, (ort) 35.48 ± 13.11 yıl idi.

Hasta grubunu oluşturan 262 hasta hipotiroidi, Basedow, Plummer hastalığı (Toksik nodüler hastalık), ötiroidik hiperaktif nodül, normoaktif nodül, nonfonksiyonel (soğuk) nodül, multinodül subgruplarına ayrıldı.

Yaşları 28-53, ort 44.83 ± 8.98 yıl olan 6 hipotiroidi hastasının 5'i kadın, 1'i erkek, yaşları 17-59, ort. 35.33 ± 10.2 yıl olan 27 Basedow'lu hastanın 23'ü kadın, 4'ü erkek, yaşları 21-65, ort. 43.05 ± 12.72 yıl olan 17 Plummer hastasının 11 i kadın, 6 sı erkek, yaşları 17-69, ort 36.95 ± 12.9 yıl olan 41 ötiroid hiperaktif nodüllü hastanın 34'ü kadın, 7 si erkek, yaşları 18-62, ort. 30.27 ± 9.63 yıl olan 43 normoaktif nodüllü hastanın 39'u kadın, 4'ü erkek, yaşları, 17-65, ort. 35.48 ± 11.04 yıl olan 29 nonfonksiyonel (soğuk) nodüllü hastanın 26'sı kadın, 3'ü erkek, yaşları 18-49, ort. 31.88 ± 8.8 yıl olan 25 hipoaktif nodüllü hastanın 23'ü kadın, 2'si erkek, yaşları 17-64, ort. 40 ± 12.81 yıl olan 30 multinodüllü hastanın 24'ü kadın, 6'sı erkek idi.

Her grubun ort. kalb vuru sayısı, ort. QT ve QTc intervalleri, standart deviasyonları ve hastalık subgrupları ile kontrol grubunun ortalama kalb vuru sayıları ve ort. QTc intervalleri arasında Student t testine göre anlamlılık arandı (26).

BULGULAR

Kontrol grubunun :

Kalb vuru sayısı 68-98, ort. 80.8 ± 8.15 vuru/dak, QTc 320-400 ms, ortalama QTc 395 ± 21,56 ms.

Basedow grubunun :

Kalb vuru sayısı 82-127, ort 104.77 ± 10.93 vuru/dak, QTc 260-360 ms, ort QTc 429.66 ± 41.10 ms, Basedow grubunun ort. QTc intervali ile kontrol grubunun ort. QTc intervali arasında $p < 0,001$ düzeyinde,

Plummer grubunun :

Kalb vuru sayısı 84-130, ort. 104.88 ± 12.87 vuru/dak, QTc 320-400 ms, ort. QTc 427.23 ± 27.91 ms, Plummer grubunun ort. QTc intervali ile kontrol grubunun ort. QTc intervali arasında $p < 0,001$ düzeyinde anlamlı fark bulunarak her iki hastalık grubunda QTc intervalinin uzadığı görülmüştür.

Buna karşılık Basedow grubunun ort. QTc değeri ile Plummer grubunun ort. QTc değeri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($P > 1$).

Hipotiroidi grubunun :

Kalb vuru sayısı 63-74, ort. 67.5 ± 3.94 vuru/dak, QTc 320-440 ms, ort QTc 427.83 ± 30.03 ms, hipotiroidi grubunun ort. QTc değeri ile kontrol grubunun ort. QTc değeri arasında $0.02 > p > 0.01$ düzeyinde hipotiroidi yararına anlamlı uzama bulunmuştur.

Buna karşılık hipotiroidi grubunun ort. QTc değeri ile ne Basedow grubunun, ne de Plummer grubunun ort. QTc değeri arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p > 0.05$).

Ötiroidik hiperaktif nodüllü grubun :

Kalb vuru sayısı 60-100, ort. 79.68 ± 9.15 vuru/dak, QTc 320-440 msn, ort. QTc 411.12 ± 30.33 ms, bu grubun ort. QTc değeri ile kontrol grubunun ort. QTc değeri arasında $0,001 < p < 0,01$ düzeyinde anlamlı fark bulunmuştur. Ötiroidik hiperaktif nodüllü grubun ort. QTc değeri ile hipertiroidili hiperaktif nodüllü (Plummer) grubunun ort. QTc değeri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($P > 0,05$).

Normoaktif nodüllü grubun :

Kalb vuru sayısı 60-100, ort. 78.02 ± 10.22 vuru /dak, QTc 310-480 ms, ort. QTc = 410.48 ± 35.16 ms, bu grubun ort. QTc intervali ile kontrol grubun ort. QTc intervali arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

($p > 0,5$.)

Multinodüllü grubun :

Kalb vuru sayısı 56–109, ort. 75.06 ± 12.53 vuru/dak, QTc 280–440 ms, ort. QTc 410 ± 36.38 , bu grubun ort. QTc intervali ile kontrol grubunun ort. QTc intervali arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,5$).

Hipoaktif nodüllü grubun :

Kalb vuru sayısı 62–100, ort. 76.96 ± 11.54 vuru/dak, QTc 320–400 ms, ort. QTc 410.36 ± 34.34 ms, bu grubun ort. QTc intervali ile kontrol grubunun ort. QTc intervali arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Nonfonksiyonel nodüllü grubun :

Kalb vuru sayısı 62–114, ort. 76.06 ± 10.64 vuru/dak, QTc 300–420 ms, ort. QTc 436 ± 34.24 ms, ort. QTc intervali ile kontrol grubunun ort. QTc intervali arasında $p < 0,001$ düzeyinde anlamlı nonfonksiyonel nodüllü grup yararına uzama saptanmıştır (Şekil 1, Tablo 1.)

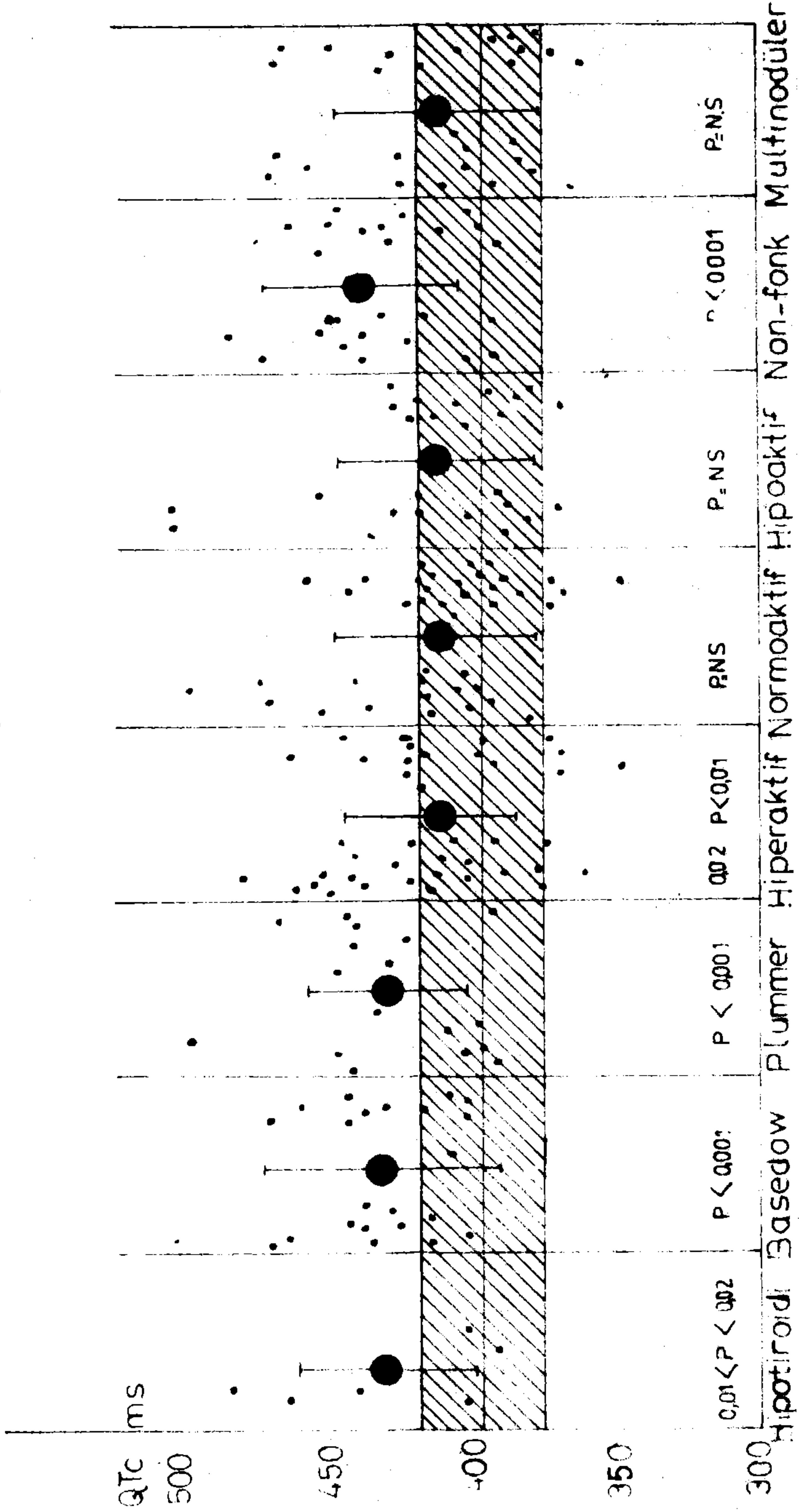
TARTIŞMA

Hipertiroidili ve hipotiroidili hastalarda ani ölümlere rastlanmaktadır (8, 12). Ana pace-maker olan sinus (S–A) düğüm ve altındaki ikincil pace-maker odaklarını oluşturan atiyum, A–V düğüm, His demeti, sol ve sağ dallar, intraventriküler ileti yolları, Purkinje lifleri ve miyokard hücrelerine iletimin yayılması, bu ileti sistemi hücrelerinin uyarılması ve aksiyon potansiyellerine tiroid hormonlarının etkileri tam açıklığa kavuşmadığından ritm ve ileti bozuklukları çoğu kez klinikçiler için bir sorun olmakta ve bazan bu tür hastalıklarda ani ölümlere neden olmaktadır.

Hipertiroidi durumlarında taşikardinin bu hastalığın başlıca semptomunu oluşturması, hipotiroidide kalb vuru sayısının azalması, tiroid hormonlarının S–A düğümü üzerine etkisinin sempatik sistem aracılığıyla olmayıp, direkt olarak etki ettiği (14,28), ancak tiroid hormonlarının katekolaminlerin etkisini potansiyalize ettiğini göstermektedir (29). Nitekim deneysel olarak T_3 hormonunun S–A düğüm ve atriyum dokusunda aksiyon potansiyel süresini kısalttığı bildirilmiştir (30).

Çalışmamızda gerek Basedow tipi, gerek Plummer tipi hipertiroidilerde ort. kalb vuru sayısının kontrol grubunun ort. değerinden $p < 0,001$ düzeyinde yüksek oluşu ve yine hipertiroidik hiperaktif nodüllü grubu oluş-

p değerleri kontrol grubuna göre verilmiştir.



Şekil 1. Hipotiroidi, Basedow-Graves, Plummer, Hiperaktif, Normoaktif, Hipoaktif, Non-fonksiyonel, Multinodüler grubun QTc interval değerlerinin dağılımı.

Gruplar	Hasta Sayısı			Kalp Vuru Sayısı			Ölçülen QT			QTc		
	Total	Kadın	Erkek	Range	ORT	SD	Range	ORT	SD	Range	ORT	SD
Kontrol	25	10	15	68-98	80,8	8,15	320-400	358,8	20,42	320-400	395	21,56
Hipotiroidi	6	5	1	63-74	67,5	3,94	320-440	370	42,81	320-440	427,83	90,03
Toksik Diffüz Guatr	27	23	4	82-127	104,77	10,98	260-360	322,96	27,59	260-360	429,66	41,108
Toksik Nodular Guatr	17	11	6	84-130	104,88	12,87	320-400	365,88	32,76	320-400	427,23	27,82
Hiperaktif Nodül	41	34	7	60-100	79,68	9,15	320-440	360,4	29,64	320-440	411,12	30,33
Normoaktif Nodül	43	39	4	60-100	78,02	10,22	310-480	366,5	44	310-480	410,48	35,16
Hipoaktif Nodül	25	23	2	62-100	76,96	11,54	320-400	362,8	25,98	320-400	410,96	34,94
Non - Fonksiyonel Nodül	29	26	3	62-114	76,06	10,64	300-420	381,03	26,43	300-420	436	34,24
Multinodüler Guatr	30	24	6	56-109	75,06	12,53	280-520	360	96,29	280-440	410	36,38

Tablo 1. Hipotiroidi, Basedow-Graves, Plummer, Hiperaktif, Normoaktif, Hipoaktif ve Non-Fonksiyonel Nodüllü Hastaların Nabız Sayıları, QT ve QTc interval Değerleri.

turan Plummer grubunun ort. nabız sayısının ötiroidik hiperaktif nodüllü grubun ort. nabız sayısından $p < 0,001$ anlamlı yüksek bulunuşu, hipertiroidide kalb vuru sayısının tiroid hormonlarının etkisi ile olduğunu ortaya koymaktadır. Aynı şekilde hipotiroidi grubunun ort. nabız sayısının kontrol grubunun ort. nabız sayısından $p < 0,001$ düzeyinde anlamlı düşüklük göstermesi de bunu kanıtlamaktadır. Keza Basedow tipi hipertiroidi ve Plummer tipi hipertiroidi gruplarının ort. nabız sayıları arasında anlamlı bir fark saptanmayışı da S-A düğümünün pace-maker aktivitesi üzerinde tiroid hormonlarının başlıca etkisi olduğunu; LATS ve veya diğer hormonal faktörlerin hiç olmazsa belirgin etkisinin olmadığını göstermektedir.

Gerek Basedow gerek Plummer tipi hipertiroidide görülme sıklığı açısından farklar olmakla birlikte hastalığın ve hastanın yaşına bağımlı olarak AF sıklıkla karşılaşılan ritm şeklidir (1, 5, 23, 27). Bundan daha az sıklıkla çeşitli derecede A-V bloklar görülebilir (2,3,6,10,16,22,25). Keza hipertiroidili hastaların % 15 inde intraventriküler ileti bozukluğu bildirilmiştir (28). WPW'li hastaların % 6'sında hipertiroidi saptanmıştır (5, 23).

Aynı şekilde hipertiroidi de komplet ve inkomplet sağ dal bloku bildirilmiştir (15). İleti bozukluklarının yanı sıra VEA, VT ve VF lara sık olmayarak her iki hastalıkta karşılaşırlar (8, 9, 13, 18, 20, 23). Bu hastalıklarda ventrikül eksitabilitesinin artması veya intraventriküler ileti kusuru sonucu bu tehlikeli aritmilerin ortaya çıkışında ventriküllerin depolarizasyon ve repolarizasyonunun uzamasının etkisi akla gelmektedir. Bu nedenle hipertiroidi ve hipotiroidi de QT intervalleri ölçülmüş, hipertiroidide nabız sayısının yüksekliği, hipotiroidide nabız sayısının düşüklüğü etkenlerini ortadan kaldırmak için QTc intervalleri hesaplanmıştır.

Çeşitli araştırmacılar hipertiroidide QTc intervallerini farklı bulmuşlardır. Bu hususta tam bir fikir birliği yoktur. Bazıları hipertiroidide QTc intervalinin değişmediğini(11), bazıları ise kısalacağını bildirmektedir (7, 21, 23, 27). Jaeger ve ark. izole Purkinje liflerinde yaptığı deneysel çalışmada T_3 hormonunun verilmesiyle ventrikül kasının aksiyon potansiyel süresinin kısalacağını bildirmiştir (30). Bunun QT intervaline yansıtacağı doğaldır. Tiroid hormonları etkisi ile hipertiroidik duruma getirilmiş farelerin miyokard hücre zarlarında Na^+-K^+ ATP asenin belirgin derecede yükseldiği (17), başka bir deyişle hücre zarında Na^+K^+ pompasının yerleşim yerlerinin arttığı, bunun sonucunda hücre içine giren ve çıkan Na ve K kation değişimlerinin kantitatif değerlerine ve hıza bağımlı olarak Purkinje liflerinde aksiyon potansiyelinin uzadığı veya kısalacağı ileri sürülmüştür (30).

Bu sav bizim bulgularımızla tam uyuşmamaktadır. Biz çalışmamızda her iki hipertiroidi grubunun ort. QTc intervallerini kontrol grubununkine kıyasla uzun, kalb vuru sayısını da kontrol grubundan yüksek bulduk. Özder ve ark.'nın bulguları da bizim bulgularımız doğrultusundadır (28). Hipertiroidilerde mitral prolapsusunun görülmesi QT interval uzunluğunun nedeni olabileceğini düşündürürse de hipertiroidide mitral prolapsusunun görülme sıklığının % 6-7 olması bu olasılığı pek haklı çıkarmamaktadır (4).

Hipertiroidide hiperkakseminin sık görülmesi (4, 17) aksiyon potansiyel süresinin, dolayısıyla QT intervalinin uzamasına değil, kısalmasına neden olabilir (17).

Hipotiroidi grubunun ort. QTc intervali kontrol grubununkinden anlamlı uzun bulunmuştur. Bu bulgumuz diğer araştırmacıların bulgularıyla uyuşmaktadır (8, 10, 18).

Çalışmamızda ötiroidik multinodüllü, ötiroidik hipoaktif ve normoaktif nodüllü grubun ort. QTc intervali kontrol grubununkinden hafifçe uzun bulunmakla birlikte; bu fark anlamlı bulunmamıştır. Buna karşılık ötiroidik non fonksiyonel nodüllü grubun ort. QTc intervali kontrol grubununkinden ileri derecede anlamlı uzun bulunmuştur. Literatürde nodüller guatr ve nonfonksiyonel nodüllü guatrlıların QTc intervaline ait bir bilgiye rastlamadık. Nonfonksiyonel nodüllü grubun kalb vuru sayısı ile kontrol grubunun kalb vuru sayısı arasında anlamlı bir fark görülmedi. Buna göre bu grubun QTc intervalinin uzun bulunması kalb vuru sayısı ile açıklanamamaktadır. Multinodüllü, hipoaktif ve normoaktif nodüllülerin, kontrol grubuna kıyasla (istatistiksel düzeyde anlamlı bir fark görülme de) daha uzun bulunuşu, şimdiye kadar bilinmeyen bir nedenle nodüllü guatrlılarda ventrikül hücrelerinin aksiyon potansiyel sürelerinde uzama yaparak depolarizasyon ve repolarizasyon süreleri uzamakta, dolayısıyla QT intervalinin uzaması şeklinde EKG ye yansımaktadır.

Çalışmamızda nonfonksiyonel nodüllü guatrlılarda QT nin belirgin şekilde uzaması görülmüştür.

Olgu sayımızın az olması bu hususta kesin kaniya varmamızı engellediğinden daha geniş çalışmalara gereksinim olduğu inancındayız.

KAYNAKLAR

1. Abboud, C.F., Giuliani, E.R.. *Endocrines and heart In : Cardiology. Fundamentals and practice. ed. Brandenburg RO, Fuster V, Giuliani ER, McGoon DC. Chicago: Year Book Med. Publishers Inc. 1987; p: 1848.*

2. **Blizzard, J.J., Rupp, J.J.:** *Prolongation of the P-R interval as a manifestation of thyrotoxicosis.* J. Am Med. Association 1960; 13: 1945.
3. **Campus, S, Rappelli, A., Malavasi, A., Satta, A.:** *Heart block and hyperthyroidism.* Arch Intern Med. 1975; 135: 1091-1095.
4. **Goldman, S., Morhin, E.:** *Cardiomyopathy in hyperthyroidism.* N. Eng. J. Med 1983; March: 780.
5. **Gordan, C., Soley, M.H., Chamberlain, F.L.:** *Electrocardiographic features associated with hyperthyroidism.* Arch Int Med 1944; 73: 148-153.
6. **de Groot, W.J., Leonard, J.J.:** *Hyperthyroidism as a high cardiac output state.* Am. Heart J. 1970; 79: 265-275.
7. **Grossman, W., Braunwald, E.:** *High cardiac output states. Hyperthyroidism.* In: Heart disease. ed Braunwald E, Third edn. Philadelphia: WB Saunders comp 1988; 783-784.
8. **Guthrie, Jr, G.P., Hunsaber, III. Jc., O'Sonnor, W.N.:** *Sudden death in hypothyroidism.* N Engl. J. Med 1987; 317 (2): 1291.
9. **Hanson, J.E.:** *Paroxysmal ventricular tachycardia associated with myxedema.* Am. Heart J. 1961; 61: 692-697.
10. **Hoffman, I., Lowrey, R.D.:** *The electrocardiogram in thyrotoxicosis.* Am. J. Cardiol, 1960; 893-904.
11. **Jaeger, J.M., Houser, S.R., Freeman, A.R., Spann, J.F.,;** *Effect of thyroid hormone on canine cardiac Purkinje fiber transmembran potential.* Am J. physiol 1981; 240: 934-940.
12. **Levey, G.S.:** *Catecholamine sensitivity, thyroid hormone and the heart.* Am. J. Med 1971; 50: 413-20.
13. **Macaulay, M.B., Shepherd, R.J.:** *Syncopz in myxedema due to transient ventricular fibrillation.* Postgrad Med. J. 1971; 47: 361-367.
14. **Mc. Devitt, D.G., Shanks, R.G., Harden, D.R., Montgomery, D.A.D., Weaver, J.A.:** *The role of the thyroid in the control of heart-rate.* Lancet 1968; May 11: 998-1000.
15. **Marcuson, R.W.:** *Ventricular fibrillation in myxedema heart disease with spontaneous reversion.* Brit Heart J. 1965; 27: 455-457.
16. **Muggia, A.L., Stjernholm, M., Houle, T.:** *Complete heart block with thyrotoxic.* N. Eng J. Med. 1970; 12: 1099-1100.
17. **Özbay, G.:** *Hipertiroidide serum kalsiyum ve serum fosfor düzeyleri, klirensleri ve tübüler geri emilmelerinin incelenmesi.* TKL Tıp Bil. Araş. Dergisi. 1987; S. 111-118.
18. **Özder, A., Öztürk, M., Demiroğlu, C, Hatemi, H.:** *Hipertiroidide atriyumun ve atriyocentriküler iletim sisteminin elektrofizyolojik özelliklerinin incelenmesi.* Endokrinoloji yillığı. İstanbul: Özgür Matbaacılık ve Reklamcılık. 1984; 110-119.
19. **Parry, C.H.:** *Diseases of the heart. Enlargement of the thyroid gland in connection with enlargement or palpitation of the heart, in collections from the unpublished medical writing's of the Late Caleb Hillier Parry,* London, Underwood 1825 vol 1, p. 478; cited by Major RH: *Classic descriptions of disease.* ed 2, Springfield, III. Charles C Thomas Publisher, 1939 in: Gordon C.

20. **Pechter, R.A., Osborn, L.A.:** *Polymorphic ventricular tachycardia secondary to hypothyroidism.* Am J Cardiol 1986; 57: 882-884.
21. **Sandler, G.:** *The effect of thyrotoxicosis on the electrocardiogram.* Br. Heart J 1959; 21: 111-116.
22. **Sataline, L., Donaghy, C.:** *Hypercalcemia heart block and hyperthyroidism.* JAMA 1970; 213: 1342.
23. **Shelton, C.L. Sonnenblick, E.H.:** *The cardiovascular system.* In: Werner's the thyroid. Ed. Ingbar SH, Braverman LE. Fifth edn. Philadelphia: JB Lippincott Comp. 1986; p: 859.
24. **Soley, M.H., Chamberlain, F.L.:** *Electrocardiographic features associated with hyperthyroidism.* Arch. Int. Med. 1944; 73: 148-153.
25. **Stern, M.P., Jacobs, R.L., Duncan, G.W.:** *Complete heart block complicating hyperthyroidism.* JAMA 1970; 212: 2117-2119.
26. **Velicangil, S.:** *Biyoloji, Tıp ve Eczacılık bilimlerinde İstatistik Metodları İstanbul: Formül Matbaası 1979 S: 164.*
27. **Wenger, N.K.:** *Cardiovascular disorders in systemic diseases in: Quick Reference to cardiovascular diseases ed. Chung EK, second edition.* Philadelphia: Lippincott comp 1983; p: 375.
28. **Williams, G.H., Braunwald, E.:** *Endocrine and nutritional disorders and heart disease. Thyroid disease In: Heart disease. Ed. Braun Wald E, Third edn. Philadelphia: WB Saunders comp. 1988; 1083-1808.*
29. **Wilkin, J.T.:** *Hyperthyroidism and the heart.* Br. Med. J. 1983; May: 1459-1460.
30. **Zullo, M.A., Deveraux, R.B., Kramer-Fox, R., Lutas, E.M., Brown, W.T.:** *Mitral valve prolapse and hyperthyroidism effect of patient selection.* Am Heart J 1985; 110: 977-980.