

Tiroid Hastalıkları ve Kalp

G. ÖZBAY

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

ÖZET :

Tiroid hastalıkları ile kalb arasındaki ilişki gözden geçirilmeli;

SUMMARY:

THYROID DISEASES AND HEART

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

Tiroidin biyolojik olarak aktif hormonları Titoksin (T_4) ve triyodotitonin (T_3) dir. T_3 'ün periferik etkin mediator (hormon) ve T_4 'ün de prohormon olduğu düşünülmektedir. Her iki hormonun metabolik etkileri iki hipotezle açıklanmaya çalışılmıştır.

1. *Hipoteze göre*: Tiroid hormonları (TH) direkt olarak mitokondrilerde oksidatif fosforilasyonu etkileyerek hücre metabolizmasını değiştirir.
 2. *Hipoteze göre ise*; (TH)'nın hücre nükleusuna direkt etkisi vardır. T.H'ları nükleusta kromatin dokusuna bağlanır, protein sentezinde değişiklikler yapar. T.H'larının nükleusa etkisi ile mitochondrial protein sentezi ve O₂ kullanımı artar. Nitekim nükleislarda T₃ ve T₄'ün spesifik olarak bağlandığı reseptör yerlerinin varlığı bu görüşü desteklemektedir.

Son zamanlarda ise TH'nin Na, K-ATP ase aktivitesini artttirdiği ortaya konulmuştur¹⁴. Sarkolemmada Na pompasında ATP hidrolizinin artması mitokondrilerin O₂ kullanımının artttırır. Mitokondriler protein sentez yerleridir.

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

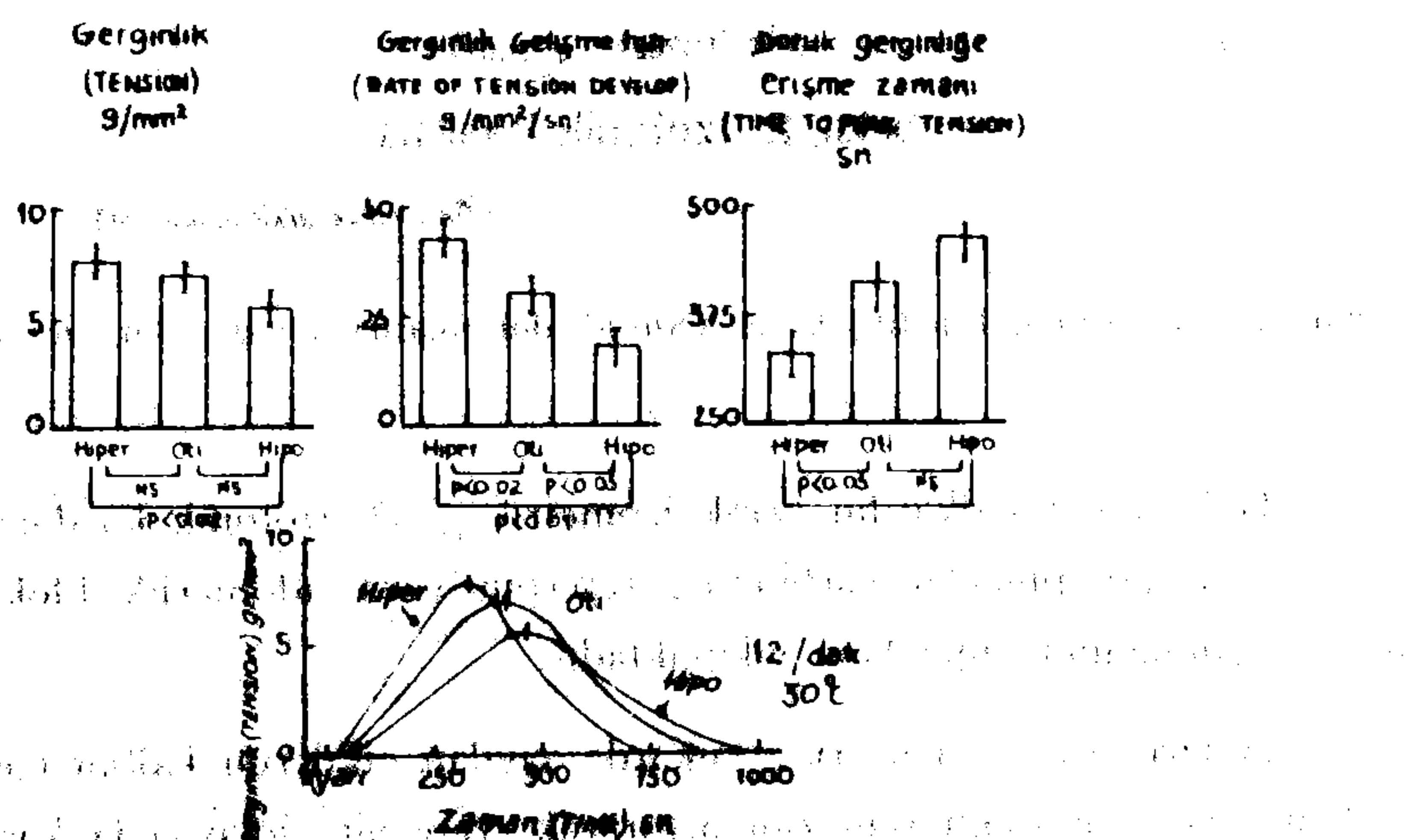
Kalb ve dolaşım sistemi T.H'ların etki gösterdiği target organdır. Bir asır önce hipertiroidinin kalb hastalığı olarak dikkati çekmesi ile tiroid ve kalb arasındaki sıkı ilişki ortaya konmuştur.

TIROID HASTALIKLARINDA KALB

T.H. larin ve kafatasının etkileşimi 'ya direkt olarak veya indirekt yolla sempatik sistem aracılığıyla, ya da sempatik sisteme kaçı myokardın duyarlığını artırarak yaptığına inanılmaktadır^{28, 18}.

Buccino ve ark. izole kedi papiller testisler üzerinde ve 'intakt' hayvanlarda T_4 hormonu ile hiper, ötiroid ve hipotiroid düzeylerinde miyokard mekanığını incelediler³.

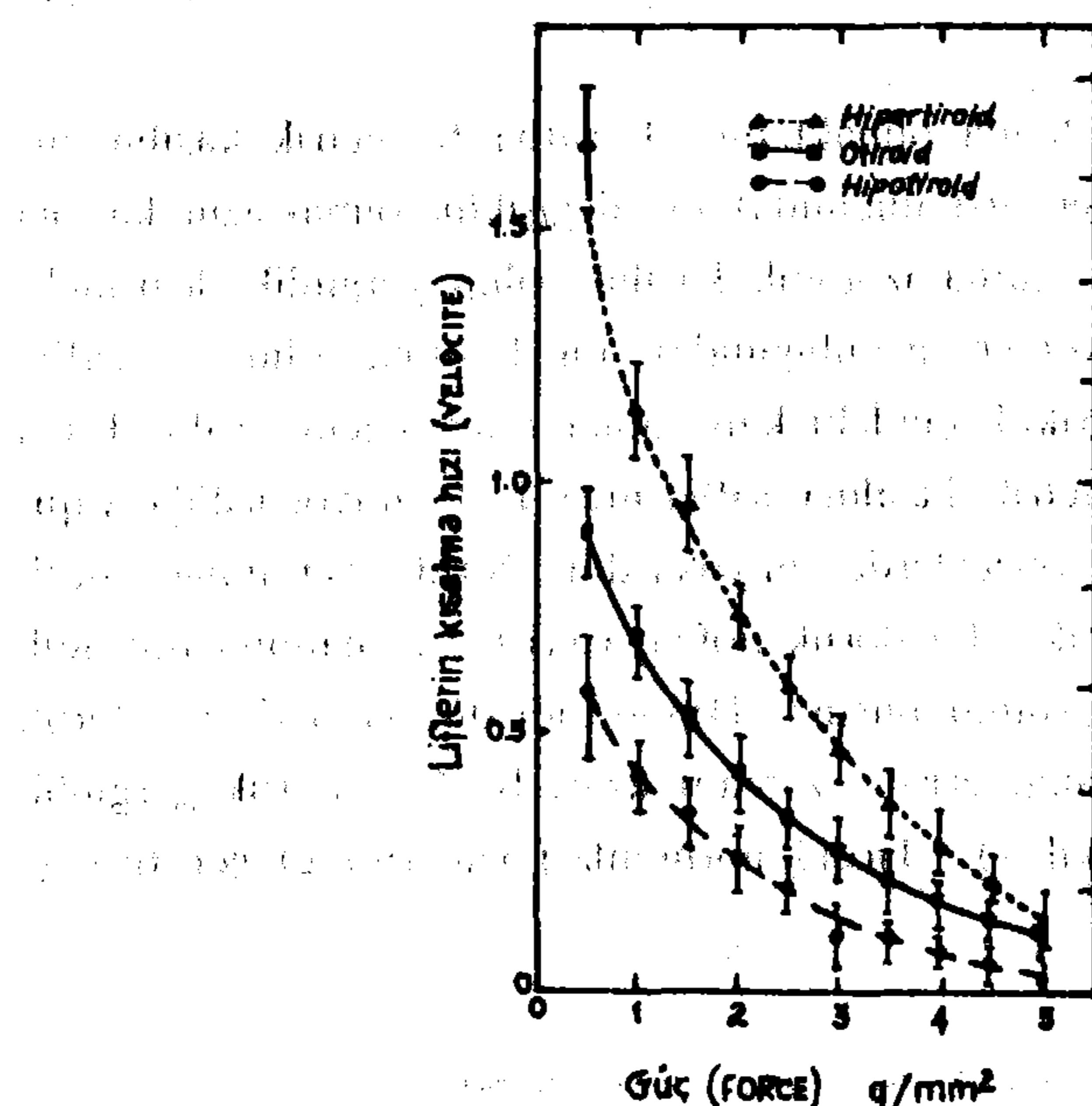
Miyokard kasılması iki safhada olmaktadır. I. safha izometrik kasılmadır. Burada kas boyunda (sarkomer uzunluğunda) bir değişiklik olmaksızın kas içi gerginliği (tansiyonu) artar. II. safha izotonik kasılma olup gerginlik deşismek- sizin kasın uzunluğunda (sarkomer uzunluğunda) bir kısalma olur. I. safha bitip II. safha başlayınca ventrikül içindeki kan damar sistemi içine atılır. Buna ise ejeksiyon fazı denir. Izometrik kasılma safhasında izole miyokard'da yapı- lan çalışmalarda hipertiroidik düzeylerde miyokardın doruk gerginlige (peak tension) erişme hızının arttiği fakat bu doruk noktaya erişme zamanının ötiroidik düzeyde olanlara oranla uzadığı bulunmuştur. Hipotiroidi düzeylerinde ise doruk gerginlige erişme hızı azalır, fakat erişme zamanı tazır, böylece doruk gerginlik değeri pek fazla değişmez (Şekil 1). Tiroid hormonları güç (force) geliştirmeyi çok az etkiler³.



Sekil 1 Izometrik Kasıma (Baccino et al. dan)

Sekil. 1 Hipertiroidi, Hipotiroidi ve Ötiroid durumlarında miyokardın fizometrik kasılması

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



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 myosin etkileşimini artırarak kasılmayı artırır. Ca^{+} miyofibrillere bağlanarak kasılma üzerine etki eder⁶.

TİROID HASTALIKLARINDA KALB

T.H'ları miyokardda yüksek enerjili fosfat depolarını değiştirirler.¹⁷ Hipertiroidide kreatinin fosfat (CP) ve ATP kullanım ortasında artınecek düzeye varır. Buna karşılık tiroksinin etiyomı adalesinde ATP depolarını ve dolayısıyla enerji kullanmasını koruduğu da bildirilmiştir¹⁸.

T.H'ların kasılma özelliği olan miyokard hücrelerinin yanısıra ileti hücreleri üzerine de etkisi vardır. S-A düğümde diyastolik depolarizasyon hızını artırır, aksiyon potansiyel süresini kısaltır, atriyum hücrelerinin refrakter periyodunu kısaltır, purkinje liflerinin aksiyon potansiyel süresini uzatır^{15, 21}.

T.H'ların kalb üzerine etkisinin sempatik sistem aracılığıyla indirekt olduğunu gösteren II. hipotezi hipertiroidiye dayanan gözlemler desteklemektedir. T.H'ları sempatik sistem ile kardiyovasküler sistem arasındaki ilişkiyi değiştirir. Bunu ya kardiyovasküler sistemin sempatomimetik uyarılara yanıtını¹¹ veya sempatoadrenal sistemin aktivitesini artırarak yapar²². Kardiyovasküler sistemin fonksyonları üzerine T.H'ların ve sempatik sistem mediatörlerinin (catekolaminler) additif (toplam) etkisi olduğu söylenilmektedir³. Nitekim T.H'ların verilmesinden sonra kardiyak B reseptörlerin sayı ve bağlanma kabiliyetinde (affinitesinde) artma sağlanmıştır. Belki de T.H'ları α ve B reseptörler arasındaki dönüşümü etkileyerek kardiyovasküler sistem üzerinde etkilerini göstermektedir². Nitekim hipotiroidi oluşturulan farelerin atriyum adalesinde α reseptörlerin artıp B reseptörlerin azalmış olduğu, buna karşın hipertiroidilerde tersi bulunmuştur². Deneysel olarak B blokerlerin T_3 nün $R T_3$ e dönüşümünü artırmak suretiyle T_3 'un metabolik ve kronotropik etkinliğini önlediği gösterilmiştir¹⁹.

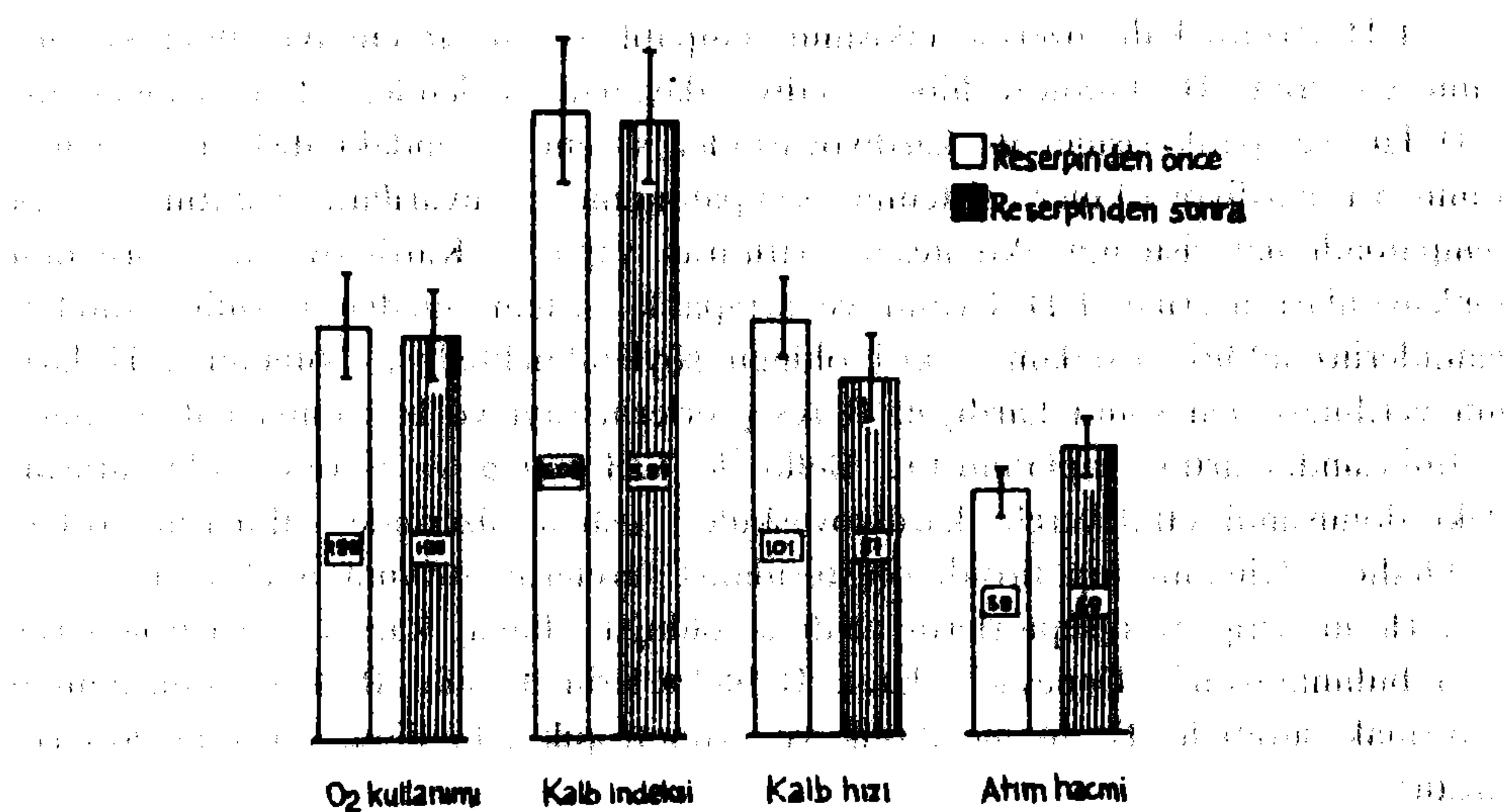
Kardiyo - vaskuler sistemi etkileyen başlıca tiroid hastalıkları hipertiroidi, hipotiroidi ve ender olarak tiroid tümörlerinin kalb ve perikarda metastazlardır.

HİPERTİROİDİ DE KARDİYOVASKÜLER SİSTEM:

Hipertiroidi hiperkinetik dolaşım sendromudur. Hiperkinetik dolaşım sendromlarında yüksek kalb debisi yanında periferik direnç düşüktür. O_2 kullanımını artmıştır. Sistolik hipertansiyon hemen her hastada bulunmakla beraber % 30 olguda diyastolik kan basıncı da yüksektir. Bu yüzden nabız aralığı geniş, nabız basıncı yüksektir. Nabız sayısı yüksektir. Bu sempatik aktivite artışıın kalbin kronotropisini artırmamasına 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 Dinitro fenol verilerek O_2 kullanımının 4-5 misli artırılmasına karşın, kalb debisinin bir misli artış göstermesi ile ortaya konulmuştur²⁰.

Hipertiroidide görülen metabolik ve dolaşım değişimlerinin epinefrin infüzyonu ile ortaya çıkan değişimlere benzerlik göstermesi dolaşım sistemin 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 azalmayışi sempatik nörotransmitterlerin tiroid hormonu aktivitesinin mediatörleri olmadığını göstermektedir²⁵. (Şekil: 3). Otonomik inervasyonun yokluğunda da kronotropik etkinin görülmesi bu görüşü destekler³. Karşıt çalışmalar da vardır^{21, 22}.



Şekil. 3 Reserpin kullanımından önce ve sonra hipertiroid hastalarında hemodinamik değişimler

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

Hipertiroidide görülen hiperkinetik dolaşının oluşmasında sempatik sistemin primer rolü yoktur¹⁸. Sempatik sistemin hipertiroidide kardiyovasküler sistemi ötiroidi durumunda olduğu gibi etkilediği kabul edilmektedir.

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

TIROID HASTALIKLARINDA KALB

Hipertiroidde bolgesel kan akimi yönü degismezdir. Beyin ve karaciğer kan akimi normaldir. Böbrek kan akimi normal veya hafifce artmaz. Koroner kan akimi ve miyokardın O_2 kullanmasi artar. Isisler kan ve deri kan akimi ileri derecede artmaz. Fazla mi bu yolla kaybolur.

Kalb hızı artmıştır. Kalb debisinin hafif artışı 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^{10, 14}.

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

Nabız sayısının artışı nedeni çogu kez sinusal taşikardidir. Atriyal fibrilasyon (AF) % 14-20 oranında görülür (10-21). AF yaşlarında bağıca 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 düzeltilebilir¹⁰. Çogu kez AF hastalığın uzun sürdüğünü gösterir.

% 7-8 oranında çeşitli derecelerde A-V ileti bozukluklarına rastlanmaktadır^{9, 1, 20, 24, 23, 4, 21}. 1° A-V blok ileti bozukluklarının içinde en sık rastlananıdır. Çok ender olarak A-V tam bloklar da bildirilmiştir^{20, 6}. A-V ileti bozukluklarına bağlı A-V bloklarının daha ziyade Basedow - Graves tipi hipertiroidiklerde görülmesi oluşmasında immunolojik mekanizma ile selluler infiltrasyonuna, veya hipertiroidi sonucu gelişen hiperkalsemiye bağlanmıştır².

Intraventriküler ileti bozukluklarından özellikle sağ dal blokuna ender olarak rastlanılmaktadır⁹.

Hipertiroidi tedavisile fonksiyonların kontrol altına alınması ve metabolik bozuklukların ortadan kaldırması bu tür bozuklukların hipertiroidiye (ne sebep olursa olsun) bağlı olduğunu gösterir. Hipertiroidide QT intervalı kısalır^{2, 10}. Bunun karşı tezini ileri sürenlerde vardır²¹.

Ender olarak ventriküler erken atımlara da rastlanılmaktadır. Kalb mekaniginin değişmesi sonucu ortaya çıkan hemodinamik değişikliklere bağlı olarak kalb debisinin, miyokard O_2 kullanımının, sempatik stimulasyonun, veya direkt olarak T.H larının kronotropik etkisi ile kalb hızının artması, ileti bozuklukları periferik vasküler direncin düşmesi^{2, 10, 20, 23, 7}, miyokardın immunolojik olarak mononükleer hücre infiltrasyonu ile hipertiroidide kalb yetmezliği oluşur. Bazılara göre miyosin ATP ase enzim değişiklikleri miyokardiyopati nedenidir⁶.

Hipertiroidik kalp yetmezliğine hemodinamik özelliği nedeniyle yüksek debili kalp yetmezliği denir. Aslında hipertiroidiye bağlı kalp yetmezliğinde kalp debisi artmıştır, atım hacmi çoğu kez yüksektir. Bu yüzden istirahat sırasında kalp yetmezliği yoktur. Ancak ekzersiz ve efor sırasında kalp yetmezliği ortaya çıkar. Efor sırasında atım hacmi ve kalp debisi artmış olsa bile ejeksiyon franksiyonu düşüktür¹³.

Özellikle AF'nın olduğu, diğer metabolik belirtilerinin aşikar olmadığı, appetitik şekil denilen yaşlıların hipertiroidisinde çoğu kez kalp yetmezliği başlica yakına ve hekime başvuru nedeni olur.

Akciğerde konjestion görülmemesi dolaşının hızlı olması ile açıklanmaktadır.

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

Ya genetik veya otoimmun mekanizmalar veya adrenerjik aktivitenin hipertiroidide artmasıyla normal populasyondan daha sıkılıkla mitral prolapsus olgularına rastlanabileceği, bunun da hipertiroidi olgularında rastlanan taşikardi nedeni olabileceğinin hatırlanması geregi bildirilmiştir²⁸.

TEDAVİ :

- a — B adrenerjik blokerleri veya reserpin gerek sinuzal taşikardiyi gerek AF hızını azaltmaya yardımcı olursa da en kısa zamanda metabolizma hızını normale gevirmeye gayret etmelidir. Bazan B adrenerjik ilaçlarla tedavi AF'u sinuzal ritme çevirebilir.
- b — Hipertiroidi nedeniyle olan kalp yetmezliğinde ve AF'un ventriküler yanıtını azaltmak için kullanabilirse de çoğu kez kalp 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 gelişliğinde pacemaker kullanılması gereklidir.
- d — Koroner yetmezliği tedavisi klasik şekilde yapılır.
- e — Gerek ritm bozuklukları, gerek kalp yetmezliği esas hastalığın yanı hipertiroidinin tedavisi ile kontrol altına alınır. Hipertiroidi tedavisi antitiroïdlerle, radyoaktif iyotla, subtotal tiroidektomi ile yapılır.

TIROİD HASTALIKLARINDA KALB

Özellikle kadınların ve komşar yetmezliği olanlarla hipertiroidi tedavisi radyoaktif iyot ile, nodüler toksik goatr olanları ise subtotal tiroidektomi ile yapılmalıdır. Kalp yetmezliği olan taşikardili hastalarda B bloker tedavisini dijital tedavisi ile birlikte doktor kontrolü altında hastanede yapmış hem hekim hem hasta açısından daha güvenlidir.

NEONATAL TİROİDOKSİKOZİS :

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

Doğumu izleyen ilk üç ayda görülür². Taşikardi, sıçrayıcı nabız, konjestif kalp yetmezliği belirtileri, paroksismal atriyal taşikardi başlica kalb belirtileridir. Antitiroid tedavisi yanında kardiyotoniklerle kalp yetmezliği tedavisi yapılmalıdır.

HİPOTİROIDİ'DE KARDİYOVASKÜLER SİSTEM :

Hipotiroidi sistet peimer, ister hipofizer kökenli sekonder olsun kardiyovasküler sistem üzerinde etkilerini gösterir.

Hipotiroidide kardiyak katekolamin seviyesi azalmamıştır. Katekolamindeleri 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, myosin ATP ase aktivitesinin azalması ile protein sentezinin azalması uyarı - kasılma gevşeme (eksitasyon - kontraksiyon - relaksasyon) süresini bozar². Şöyleki: Gerginlik gelisme zamanı (süresi), gerginlik gelisme hızı azalır, kasılma hızı uzar. Bunun sonucunda izometrik gevşeme (relaksasyon) zamanı, preejeksiyon zamanı uzar³.

Metabolik faaliyetin azalması sonucu O_2 kullanımının ve kalb hızının az olması ile kalb debisi ve atım hacmi düşüktür. Bu değişiklikler sonucu kalp yetmezliği ortaya çıkabilir. Özellikle metabolik olaylar sonucu ortaya çıkan hipercolesterolemii, hipertriglisitidemi ve serbest yağ asitlerinin mobilizasyonuna azalma ve hiperlipoproteinemi III'ün etkisi ile erken arteriosklerotik sürecin gelişmesi ile kalp yetmezliği gelişebilir, fakat sık görülmez. Kalb içi basıncları çoğu kez normaldir. Kardiyo - vasküler sistem bozuklukları daha sıkılıkla görülen perikardite bağlıdır^{10, 11}. Perikarditle birlikte veya miyokardin mukopolisakkarit infiltrasyonu da kalp yetmezliğini kolaylaştırır ve miyokardiyopati nedeni olabilir.

Yukarda da anlatıldığı gibi arterioskleroz ve özellikle koroner sklerozu normal kimiselerde oranla hipotiroidilerde⁷ misli sık görülmeye Karşın angina pektoris ve miyokard infarktüsü sık degildir. Bunun sebebi miyokardin O₂ gereksiniminin ve kalb işinin az olmasıdır. Miyokard infarktüsü çoğu kez hipotiroidinin T.H'ları ile tedavisi sırasında görülür.

Fizik muayenede: Hipotiroidinin diğer bulguları yanında, bradikardi, normal kan basıncı, düşük nabız basıncı, röntgende de boynuzluluğunu saptatıldır. (Çoğu kez perikardit sonucudur).

EKG fik olarak düşük volajlı sinusak bradikardi, T dalgalarının yassilaşıp bazan (—) oluşu, QT intervalının uzantısı görülür^{2,3,5}. QT intervalının uzantısı sonucu ventriküler taşikardi^{2,12} ve ventriküler fibrilasyon bildirilmiştir^{17,18}. İleti bozuklukları çok ender görülmektedir. Nadir olarak sağ dal bloku bildirilmiştir².

Ekokardiyografide perikard boşluğunda sıvı görülmesi kesin tanı koymaktadır.

Koroner angiografide geçili derecede koroner arter daralması saptırılır.

TEDAVİ:

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

Hipotiroidi nedeniyle oluşan kalb yetmezliği çoğu kez kardiyak glikozid lere az cevaplıdır. Ufak dozlarla dijital intoksikasyonu gelişebilir. Bu yüzden mümkünse dijital tedavisini hastahede uygulamamalıdır.

Kalb yetmezliğinde direktik tedavinin yararı sınırlıdır. Kalb yetmezliğinin hipotiroidinin tedavisi ile kaybolur.

Perikarditte kalb tamponatı nadir görülmekte birlikte gerektiğinde perikardiyal sentez uygulamak hayatı kurtarıcı olur. Perikardit esas hastanın tedavisile 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. Mizrahi. J. J., Rupp. J. J.: Prolongation of the P — R interval as a manifestation of thyrotoxicosis. *JAWA*, 173 : 1845, 1960.

1. Mizrahi. J. J., Rupp. J. J.: Prolongation of the P — R interval as a manifestation of thyrotoxicosis. *JAWA*, 173 : 1845, 1960.
2. Braunwald. E.: Cardiovascular Manifestations 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 Hyperthyroidism. *Arch. Intern. Med.* 135 : 1090 — 1095, 1975
5. Cohen. F., Whitbeck. A. A., Karch. F. E.: Coaserving 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 ATPase Activity in the Rat Heart is influenced by Fructose Feeding and Triodothyronine. *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.* 280, 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 Maintaining 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., Hakki. A. H., Segal. B. L., Kane. S. A.: Cardiac Performance in Thyrotoxicosis : Analysis of 10 Untreated Patients. *Am. J. Cardiol* 51 : 349 — 52, 1983.
14. Ismail — Beilgi. F., Edelman. I. S.: The mechanisms of calorigenic 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 Yıllığı 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 du 377
26. Wilkin. T. J.: Hyperthyroidism and the heart. Brit. 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.