

Kardiyovasküler Hastalıklarda Tiroid Hormonu Kullanımı

THYROID HORMONE USING IN CARDIOVASCULAR DISEASE

Mustafa GÖKÇE*, Burhan KARAHAN**, Cihan ÖREM**, Cevdet ERDÖL***

* Uz.Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,

** Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, Araştırma Görevlisi,

*** Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, Öğretim Görevlisi, TRABZON

Özet

Tiroid hormonunun kalbi ve sistemik sirkülasyonu etkilediği, yıllardan beri bilinmektedir. İlk çalışmalarda, atriyal fibrilasyon gelişimi, angina pectoris ekzaserbasyonu ve nadir vakalarda, kalp yetmezliği şeklinde tiroid hastalığının zararlı etkileri vurgulanmışken, yapılan son çalışmalarda hormonun kardiyovasküler hemodinamik durum üzerinde yararlı etkileri de belirtilmiştir. Hormon miyokardiyal inotropiyi, kalp hızını artırabilir ve periferik arterleri dilate ederek kardiyak outputu artırır. Tiroid hormonunun aşırı eksikliği kardiyovasküler hastalığa sebep olabilir ve önceden mevcut birçok patolojiyi ağırlaştırabilir. Ciddi sistemik hastalıklarda ve majör cerrahi prosedürlerden sonra, ötiroid hasta sendromuna sebep olan tiroid fonksiyon değişiklikleri oluşabilir. Bu hastalar normal ya da azalmış tiroksin, azalmış serbest ve total triiyodotironin ve genellikle de normal tiroid stimulan hormon seviyelerine sahiptir. Bu durum sistemik hastalığa bir uyum cevabı olabilir; genellikle hastalık durumunun düzelmesiyle birlikte, hormon desteğine gerek kalmadan, normale döner. Tiroid hormonunun kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri, onu bozulmuş hemodinamik durum ve düşük triiyodotironin düzeyi ile ilgili bu tür hastalarda ilginç bir tedavi haline getirmiştir. Tiroid hormonu konjestif kalp yetmezliğinde, kardiyopulmoner bypass ve kalp transplantasyonu geçiren hastalarda ve ayrıca hiperlipidemili hastalarda da düşünülmüştür. Günümüzde, belirlenen hipotiroidik hastalar dışında, tiroid hormonları herhangi bir sistemik hastalık durumunda uygun bir tedavi şekli olarak tavsiye edilmemektedir.

Anahtar Kelimeler: Tiroid hormonu,
Kardiyovasküler hastalık

T Klin Kardiyoloji 2000, 13:35-44

Summary

It has long been recognized that thyroid hormone exerts effects on the heart and systemic circulation. Whereas initial studies emphasized the deleterious effects of thyroid disease, including the development of atrial fibrillation, exacerbation of angina pectoris and in rare cases heart failure, recent work has characterized the beneficial effects of thyroid hormone on cardiovascular hemodynamics. The hormone can increase myocardial inotropy and heart rate and dilate peripheral arteries to increase cardiac output. An excessive deficiency of thyroid hormone can cause cardiovascular disease and aggravate many preexisting conditions. In severe systemic illness and after major surgical procedures changes in thyroid function can occur, leading to the "euthyroid sick syndrome". Patients will have normal or decreased levels of thyroxine, decreased free and total triiodothyronine, and usually normal levels of thyroid stimulating hormone. This syndrome may be an adaptive response to systemic illness that usually will revert to normal without hormone supplementation as the illness subsides. Thyroid hormone's effects on the cardiovascular system make it an attractive therapy for those patients with impaired hemodynamics and low triiodothyronine. Thyroid hormone has also been considered a treatment for patients with congestive heart failure, for patients undergoing cardiopulmonary bypass and heart transplantation, and for patients with hyperlipidemia. At present there is no evidence suggesting a favorable treatment outcome using thyroid hormone supplementation for any systemic condition except in those patients with documented hypothyroidism.

Key Words: Thyroid hormone, Cardiovascular disease

T Klin J Cardiol 2000, 13:35-44

Geliş Tarihi: 28.05.1999

Yazışma Adresi: Dr.Mustafa GÖKÇE
Karadeniz Teknik Üniversitesi
Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi
Kardiyoloji AD, TRABZON

T Klin J Cardiol 2000, 13

Tiroid hormonunun kalbi ve periferik vasküler sistemi direkt olarak etkilediği yıllardır bilinmektedir. Tirotoksikozun sonuçları ilk kez 1786'da, çarpıntı, düzensiz nabız ve nefes darlığı şeklinde tanımlanmıştır (1). Daha sonra Graves (2) diffüz

35

toksik guatrın tanımını yapmıştır. 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 (3). 1918'de ilk kez dilate olmuş kardiyak silüet, düşük elektrokardiyografik voltaj ve yavaş kalp hareketi ile karakterize miksödem kalbi tanımlanmıştır (4). Bu tip hastaların semptomları, hipotiroidik hastalarda sık bir antite olan perikardiyal efüzyona bağlanabilir. Angina pectoris tedavisinde tiroid ablasyonunu da içermek üzere, tiroid hastalığı ve kardiyovasküler sistem arasında eskiden beri ilişki olduğu bilinmesine rağmen, tiroid hormonunun kardiyovasküler hastalıklarda potansiyel terapötik bir ajan olduğu ancak yakın zamanlarda kabul edilmiştir. Diğer taraftan, birçok rapor kalp hastalığının değişik tiplerinde kısa ve orta dönem tiroid hormonu kullanımının güvenli olduğunu göstermektedir; fakat kardiyak oksijen tüketimi ve ritim bozuklukları üzerine tiroid hormonunun yan etkileri olduğunun bilinmesi, bu hormonun yaygın olarak kullanılmasını azaltmaktadır (5).

Potansiyel kullanımı nedeniyle, bu derlemede tiroid hormonunun normal durumlarda fizyolojik etkilerini ve kardiyovasküler hastalıklarda terapötik kullanımını inceleyeceğiz.

Moleküler Fizyoloji

Tirotoksin (T4) ve triiodotironin (T3) sentezi tiroid glandında olur. Primer sekreter ürün olan T4 relatif olarak inaktiftir. Biyolojik olarak aktif kısmı oluşturan T3'ün %85'i, T4'ün 5' monodeiyodinaz enzimiyle periferik dönüşümünden elde edilir (6). Tiroid hormonunun etkileri genellikle T3'ün nükleer reseptörlere bağlanmasıyla oluşur (7-9). Bu reseptörler tiroid hormonuna duyarlı genlerin ekspresyonu ile kontrol edilir. Reseptörlere T3, T4'ten daha yüksek bir affiniteyle bağlandığından, bu analog daha yüksek biyolojik aktiviteye sahiptir (10). α ve β olmak üzere iki adet T3 reseptör geni (10) ile her bir gen için, en azından, iki mesajcı -RNA (m-RNA) bağlayıcı ürün vardır: α_1 ve α_2 (9) ile β_1 ve β_2 (11). T3, α_2 'ye bağlanmaz (9). T3 aynı zamanda, nükleer reseptörlere bağlanmadan bağımsız olan ekstranükleer bazı etkilere de sahiptir (12). Ekstranükleer etkiler aminoasitlerin, şekerin (13)

ve kalsiyum transportunun (14) hızlı stimülasyonu ile sonuçlanır.

Kardiyak fonksiyonlardaki değişiklikler kardiyak spesifik genlerin T3 tarafından regülasyonu vasıtasıyla olur (9). Hayvanlarda, T3 verilmesi, hızlı α miyozin ağır zinciri sentezini stimüle ederek ve yavaş β izoform ekspresyonunu inhibe ederek miyokardiyal kontraktileti artırır (12). Hayvanlarda T3 verilmesi, aynı zamanda sarkoplazmik retikulum (SR) Ca^{2+} adenozin trifosfaz (ATPaz) artışına ve Ca^{2+} ATPaz regülatuar proteini fosfolambanın ekspresyonunda azalmaya yolaçar (15). T3 aynı zamanda kardiyak sodyum-potasyum ATPaz (16), malik enzim (17), atriyal natriüretik faktör (18), kalsiyum kanalları (19) ve β adrenerjik reseptörlerin (20) fonksiyonlarını da düzenler. Walker ve ark. (21) T3'ün miyokardiyal kontraktileti, β adrenerjik reseptör stimülasyonunu potansiyalize ederek artırdığını gösterdiler. Söz konusu stimülasyon siklik adenozin monofosfat (cAMP) seviyelerini artırır; bu durum miyosit Ca^{2+} seviyelerinde ve L tipi Ca^{2+} kanal dansitesinde artışa yolaçar.

İnsan kalbi ventrikülleri ağırlıklı olarak miyozin ağır β zinciri içerir (8) ve bu nedenle de T3 verilmesinden sonra miyozin zincirinde değişim olmaz (22). İnsanlarda artmış kontraktilete, SR Ca^{2+} ATPaz ekspresyonundaki artma sonucu oluşur (12). İnsan kalbinde β izoformunun baskın olmasına rağmen bazı araştırmacılar, T3 verildikten sonra α izoformunun arttığını gösterdiler (23). Landenson ve ark. (23) tedavi sırasında onbir kez artmış α miyozin ağır zinciri mRNA'sı içeren hipotiroidizmli ve kalp yetmezlikli bir hasta tanımladılar. Sonuç olarak, tiroid hormonu ATP'yi artırır, böylece daha fazla miktarda ısı ve daha az miktarda kontraktil enerji oluşur (24). Bu yetersizlik, uzamış hipertiroidizmde gelişen kalp yetmezliğini izah edebilir.

Kontraktile performans aynı zamanda hemodinamik faktörler tarafından da dolaylı olarak etkilenir. Sol ventrikül fonksiyonu ön yük, art yük ve kalp hızındaki değişikliklere bağlı olarak değişir (25). Kardiyak yük altındaki sıçanlarda β miyozin ağır zincirinde α 'ya değişim izlenmiştir (26).

Sonuç olarak, kardiyak spesifik genler ve hemodinamik değişkenler üzerine T3 etkisinin kombinasyonunun kardiyak kontraktileti artırabileceği söylenebilir.

Tiroid Hormonunun Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Periferik hemodinamik değişiklikler: Tiroid hormonunun en erken etkilerinden biri periferik vasküler rezistansta düşmedir (27). Bazı araştırmacılar, tiroid hormonu verilmesinin metabolik aktiviteyi ve oksijen tüketimini artırdığını, bu suretle de lokal vazodilatörlerin salındığını öne sürmektedirler (28). Bu faktörler sırayla düşük sistemik vasküler rezistans oluşumuna neden olurlar. Düşük sistemik vasküler rezistans bu durumda diyastolik kan basıncını düşürür, bunu takiben de kardiyak output artar (29). Artmış kardiyak output periferik oksijen dağıtımını artırarak (30) artmış oksijen tüketimi ve artmış bazal metabolik hızı (27) destekler. T3 verilmesi total kan volümünü de artırır. Bu durum sağ atriyal basınçta yükselme, ön yükte artma ve böylece kardiyak outputta artış oluşturur (29,31).

Düşük periferik vasküler rezistans aynı zamanda tiroid hormonunun arteriyolar düz kas tonusu üzerine direkt etkisinin de bir sonucu olabilir. Park ve ark. (32) T3'ün periferik rezistans damarları üzerine vazodilatör etkilerini gösterdiler: Bu durum, hormonun vasküler düz kas hücreleri ve endotelial hücrelerin herikisi üzerine oluşan etkileri yoluyla da olabilir. T3 düz kas hücrelerine sodyum ve potasyum girişini değiştirebilir, böylece düz kas kontraktilesinde ve vasküler tonusda azalma oluşur (33). Yapılan bir başka çalışmada T3 verilmesinden sonra normal hayvanlarda kardiyak outputta ve atım volümünde artma ile periferik vasküler rezistansta azalma gösterilmiştir (34).

Hipotiroidik hastalar hemodinamik olarak düşük kardiyak output, azalmış atım volümü, azalmış intravasküler volüm, artmış vasküler rezistans, artmış sirkülasyon zamanı ve uzamış diyastolik relaksasyon süresine sahiptirler (28). Hipertiroidik hastalar ise, bu durumun aksi bir manzara sergilerler (28). Gerçekten, hipotiroidik hastalara T3 verilmesi, artmış periferik vasküler rezistansı düşürür (31). Her ne kadar son zamanlarda yapılan bir çalışmada postiskemik köpek modellerinde T3 verilmesinden sonra koroner vasküler rezistansta azalma bulunmuşsa da, T3'ün koroner vasküler yatağa etkileri bugün için ayırddilememiştir (35).

Sempatoadrenal sistemle etkileşim: Hipertiroidik hastalar, hiperadrenerjik durumdaki hastalara benzer klinik semptomları gösterirler; oysa hipotiroidik hastalar sempatik tonusta azalma izlenimi verirler (36). Birçok araştırmacı katekolamin sensitivitesinin hipertiroidik hastalarda arttığını (37), hipotiroidik hastalarda ise azaldığını (36) belirtmektedir. Katekolamin seviyeleri hipertiroidizmde azalmış ya da normal, hipotiroidizmde ise artmıştır (38).

Tiroid hormonu verilmesi β adrenerjik reseptör ekspresyonunu ve sonuçta β adrenerjik sensitiviteyi artırabilir. Hormon verilmesi aynı zamanda guanozin trifosfat bağlayıcı protein (Gs)in stimuluvar subünitesinin yapımını da artırır (39). Bununla birlikte insanlarda tiroid hormonu ile artmış sempatik cevabı ispatlamak zordur. Bir çalışmada hormon verilmesi ile β reseptör sensitivitesinde değişiklik bulunmamıştır (40). Deneysel modellerde hem izole miyositlerde (41) ve hem de bütün kalp preparatlarında (42) tiroid hormonu verilmesi β adrenerjik reseptör stimülasyonundan bağımsız olarak etki göstermiştir. Diğer bazı araştırmacılar ise, hipertiroidik hastalarda β adrenerjik sitmülasyon sebebiyle sol ventrikül kısılmasında artma bulmuşlardır (43).

Ventriküler fonksiyon: Hipertiroidik hastalar hipertrofik kalbe sahiptir. Hayvanlarda hipertiroidizmin deneysel modelleri bu bulguyu tekrar açığa çıkarmıştır (44). Kardiyak hipertrofinin sebebi, tiroid hormonunun kardiyak protein sentezini artırmaya bağlanmıştır (45). Bu hipotezi desteklemek için Klein (46) hayvanlara propranolol ile T4 vermiş ve propranolol ilavesinin kalp hızını ve hipertrofik cevaptaki artışı önlediğini saptamıştır.

Hem insanlarda, hem de deney hayvanlarında tiroid hormonu verilmesi kardiyak inotropide artış ve sistemik vasküler rezistansta düşüş göstermiştir (47). Hipertiroidik hastaların aksine, hipotiroidik hastalarda kardiyak outputta ve sol ventrikül kontraktilesinde azalma, sistemik vasküler rezistansta ise artma olmuştur (27). Postiskemik, reperfüze olmuş hayvan kalplerinin T3 ile tedavisi normotermik (35) ve hipotermik (48) modellerin herikisinde de sol ventrikül performansını artırmıştır. Bununla birlikte T3'ün hasara uğramış hayvan kalplerinde intrinsek kontraktilite üzerine etkisi bulunmamıştır (35,48).

Tiroide Bağlı Kalp Hastalığının Klinik Belirtileri

Hipertiroidik kalp hastalığı: Hipertiroidik hastalarda kardiyak semptomlar sıklıkla görülür. Bu hastalar sıklıkla aritmiyle birlikte. Hastalarda atriyal prematür kontraksiyonlar, paroksizmal atriyal taşikardi, atriyal flutter, atriyal fibrilasyon (49), uzamış PR intervalleri, ST segment elevasyonu ve kısalmış QT intervalleri (29) bulunabilir. En sık aritmi olan atriyal fibrilasyonun komplikasyonları (50) arteriyel tromboembolizmi ve konjestif kalp yetmezliği (KKY)ni içerir (49). Graves hastalığı olan bayanlarda mitral valv prolapsusu sendromları daha siktir (51). Bununla birlikte komplikasyonlar nadirdir (52). Aynı zamanda hipertiroidik hastalar, koroner arter hastalığı olmaksızın, angina semptomlarını gösterebilirler (53).

Birçok hipertiroidik hasta hipertansiftir, fakat bugün için, tam anlamıyla hipertiroidik hastalarda kan basıncı değişikliklerini içeren yapılmış geniş bir çalışma yoktur (54). 65 yaş üstü tirotoksik hastalarda sistolik hipertansiyon sıklığında artış gözlemlenmiştir (55). Hipertansiyon muhtemelen vasküler yatağın artmış kardiyak outputa ve atım volümüne yetersiz uyumundan kaynaklanmaktadır (54). Bu mekanizma aynı zamanda diyastolik hipertansiyonun sık olmamasının nedenini de açıklar (56).

Forfar ve ark. (57) hipertiroidinin reversibl kardiyomiyopati ile ilişkili olduğunu ileri sürdüler. Bu araştırmacılar hipertiroidik ve ötiroidik durumlarda egzersizin ve β adrenoseptör blokajın sol ventrikül fonksiyonları üzerine olan etkilerini incelediler. Hipertiroidik hastalar istirahat halinde artmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon (EF)una sahiptiler; fakat egzersizle EF'unda anlamlı düşüş olduğu gözlemlendi. Diğer taraftan, ötiroidik hastalar sol ventrikül EF'unda egzersizle artış gösterdiler, Propranolol ile ön tedavi hastaların herikisinde de istirahat sol ventrikül EF'unda benzer azalmalar gösterdi. Propranolol hipertiroidik hastalarda egzersiz sırasında sol ventrikül EF'undaki azalmaya etkili değilken, ötiroidik hastalarda egzersiz sırasında sol ventrikül EF'unu anlamlı derecede düşürdü. Söz konusu araştırmacılar sonuç olarak egzersiz sırasındaki anormal sol ventrikül fonksiyonunu reversibl fonksiyonel kardiyomiyopatiye

bağladılar. Kardiyomiyopati β adrenoseptör aktivasyonundan bağımsız olarak, aşırı tiroid hormonu verilmesinin direkt sonucu olarak belirlendi. Bununla birlikte tirotoksik hastalar dilate kardiyomiyopatiden başka sebeplere bağlı olarak da yüksek outputlu kalp yetmezliği semptomlarını gösterebilirler. Normalin üzerinde EF'u olan, kalp yetmezliği olmaksızın egzersiz dispnesinden şikayet edenlerin solunum kaslarında güçsüzlük olabilir (29). Hastalar artmış kan volümü ve total vücut sodyumu ile sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı yüksek outputlu kalp yetmezliği semptomlarını gösterebilirler (58).

Hipotiroidik kalp hastalığı: Uzun süreli hipotiroidizm hastalarda değişik kardiyak belirtilere sebep olabilir. Hastalarda egzersiz dispnesi, bitkinlik ve ödem olabilir; bunlar perikardiyal efüzyonun ya da KKY'nin sonucu olabilir. Sık olarak, perikardiyal efüzyon yanlılıkla KKY olarak tanımlanır (49). Hipotiroidik hastalar genellikle bradikardiktir (49) ve birlikte plevral efüzyon da olabilir (27). Bu hastalar aynı zamanda artmış hiperkolesterolemi (59) ve hipertrigliseridemi (29,54,60) insidansına sahiptirler. Bu hastalarda düşük dansiteli lipoprotein(LDL),çok düşük dansiteli lipoprotein(VLDL),yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) (54), apolipoprotein B-71 (Apo B) (60) ve lipoprotein [a] (Lp[a])(61) seviyeleri artmıştır. Bu hastalara tiroid hormonu replasmanı yapıldığında plazma kolesterol seviyeleri düşer (62). Hipotiroidizmli hastalarda, hormon replasmanı ile düzelen reseptör aracılı LDL katabolizmasında intrinsek defekt gösterilmiştir (63). Hem semptomatik, hem de subklinik hipotiroidizm prematür koroner arter hastalığı için risk faktör olabilir (64). Şaşırtıcı bir şekilde, hipotiroidik hastalar miyokard infarktüsü (MI) ve angina için düşük insidans taşırlar (29). Bu durum, kalbin metabolik ihtiyaçlarının (29) ve trombosit adhezyonunun (65) azalmasından kaynaklanabilir.

Hipotiroidik hastalar MI ve angina için düşük insidans taşımakla birlikte, artmış hipertansiyon prevalansına sahiptirler (28). Daha önceden yayınlanmış 12 çalışmanın yeniden gözden geçirilmesinde tüm hipertansiyon prevalansı %21 olarak bulunmuştur (54). Hipotiroidizmdeki hipertansiyonda renin seviyesi düşüktür, bu durum periferik vasküler rezistansın artmasının bir sonucu olarak

gelişir (29). Tiroid hormonu direkt olarak vasküler sistemi etkileyecek olursa (66) tiroid hormonu ihtiyacı periferik sirkülasyon damarlarında düz kas kontraksiyonuna sebep olacaktır. Artmış vasküler rezistans, artmış kan basıncı ile sonuçlanacaktır (54).

Terapötik Uygulamalar

Ötiroid hasta sendromu: Ciddi sistemik hastalıklarda ve cerrahi prosedürler sonrası oluşan tiroid fonksiyon değişiklikleri ötiroid hasta sendromu olarak adlandırılır. Hastalar normal veya azalmış serbest ve total T4, azalmış serbest ve total T3 ile genellikle normal tiroid stimulan hormon (TSH) tablosuna sahiptirler (67). Genel medikal varsayım, T3 ve T4'te azalma ile rT3'te artmanın patofizyolojik sonuçlarının olmadığıdır (68). Birçok inanis, hastalık durumlarında enerjiyi korumada sendromun adaptif metabolik bir cevap olduğu şeklindedir (68). Genellikle, hastalık durumunun düzelmesiyle birlikte, hormon desteğine gerek kalmadan normale döner. Bununla birlikte T3 verilmesiyle ilgili son zamanlardaki deneysel veriler bu varsayımı sorgulamaktadır.

Konjestif kalp yetmezliği: KKY'li hastalarda tiroid hormon metabolizması çoğunlukla anormaldir. KKY'li bazı hastalarda ötiroid hasta sendromu tanımlanmıştır (69). Yoğun bakım ünitesindeki ciddi hastalarda hipotiroksinemi yüksek mortalite göstergesidir (70). Düşük tiroid hormonu seviyelerinin kötü prognostik etkileri nedeniyle, değişik araştırmacılar T3 verilmesinin klinik sonuçlar üzerine düzeltici etkilerinin olup olmadığını merak etmişlerdir. KKY'li hastalarda düşük kardiyak output ve yüksek sistemik vasküler rezistans vardır. Tiroid hormonu verilmesi, eksiklik olan hastalarda bu patolojileri düzeltir. Böylece, tiroid hormonunun KKY'ni iyileştirip iyileştirmediği sorusuna cevap verilmiş olacaktır.

Hayvan çalışmaları insanlardaki çalışmalardan önce yapılmıştır. L-tiroksin verilen KKY'li sıçanlar, kalp hızında değişme olmaksızın, sol ventrikül performansında düzelme göstermişlerdir (71). L-tiroksinin düşük ve yüksek dozlarda kısa süreli verilmesi benzer sonuçlar ortaya koymuştur. Sonuçta hiçbir doz, kardiyak miyozin izoenzim dağılımını değiştirmemiştir. Bir tiroid hormonu analogu olan 3,5-diiodotiropropionik asid (DITPA) ile tedavi

edilen MI sonrası dönem KKY'li tavşanlarda sol ventrikül performansında düzelme ile diyastol sonu basınçta azalma gösterilmiştir (72). Tavşanlar aynı zamanda kalp hızında ya da miyozin izoenzim dağılımında önemli bir değişiklik göstermemişlerdir. Mahaffey ve ark. DITPA'nın anormal kalsiyum işleyişini düzeltebileceğine inanmışlardır; fakat düzelmiş performansın en olası izahı SR CA²⁺ ATPaz gibi tiroid hormonuna duyarlı genlerin up-regülasyonudur (72).

Hamilton ve ark. (69) ilerlemiş kalp yetmezlikli 84 hasta üzerinde çalıştılar (Ortalama EF %18±5). Hastalarda düşük T3 ya da artmış rT3 ile normal serbest tiroksin (FT4) seviyeleri mevcuttu. Araştırmacılar düşük FT3/rT3 indeksini negatif prognostik faktör olarak değerlendirdiler. İndeks, düşük EF, yüksek dolum basıncı, düşük serum sodyumu ve kötü beslenmeyle ilgiliydi; KKY'nin süresi ve sebebiyle ilişkisi yoktu.

Otörler değişmiş tiroid hormon metabolizmasının hastalığın ciddiyeti ile ilgili klinik sonuçlar hakkında bilgi verebileceğini öne sürmektedirler.

T3'e azalmış dönüşüm, azalmış katabolizmaya bir uyum mekanizması olabilir (69). Son zamanlarda Hamilton ve ark. (73) klas III ya da klas IV KKY'li ve düşük outputlu kalp yetmezlikli 23 hasta üzerinde çalıştılar. Hastalara 6 saat süreyle intravenöz (IV) T3 tedavisi verildi. Kardiyak output arttı ve vasküler düz kas hücreleri relaksasyonunun sebep olduğu düşünülen periferik vazodilatasyon gelişti (74). Kalp hızında ve bazal metabolik hızda değişme olmadı, ayrıca hiçbir hastada angina ya da ventriküler ektopiye rastlanmadı. Kardiyak output, dolum basınçlarında ya da sol ventrikül EF'unda anlamlı bir değişiklik olmaksızın, %50 hastada 1.0 L/mm.nin üzerinde artış gösterdi (73,74). Araştırmacılar, KKY'li hastaların T3 tedavisini iyi tolere ettiği, hemodinamik etkilerin analizi içinse daha ileri çalışmaların gerektiği sonucuna vardılar.

Hipertiroidik hastalarda hem yüksek, hem de düşük outputlu kalp yetmezliğine bağlı olarak dilate kardiyomiyopati de gelişebilir. Uzun süreli taşikardi ve yüksek output durumunun er geç sol ventrikül dilatasyonuna sebep olacağı düşünülür. Sistolik fonksiyonda progresif düşüş, düşük kardiyak outputlu yetmezliğe sebep olur. Aşırı hormon seviyelerinde azalma bu yetmezliği tersine çevirebilir. Umpierrez ve ark.(75) hipertiroidik, dilate

kardiyomiyopatili ve düşük outputlu kalp yetmezlikli yedi hasta üzerinde çalıştılar ve onları propiltiourasil ya da metimazol ile tedavi ettiler. Yedi hastanın beş tanesi ekokardiyografik olarak dilate kardiyomiyopatide düzelme gösterdi ve sol ventrikül fonksiyonları normale döndü. Buradan, hipertiroidizmin tedavisinin kalp yetmezliğiyle ilgili durumu da düzeltebileceği sonucu çıkarılabilir.

Moruzzi ve ark.(76) idiopatik dilate kardiyomiyopatili 20 hastada tiroksin kullanımının pozitif ve negatif etkilerini araştırdılar. Plaseboya karşı 100 mg/kg oral yolla L-tiroksin verildi ve ekokardiyografik parametreler, kardiyopulmoner egzersiz testi ve hemodinamik parametreler tedavi öncesi ve sonrası incelendi. L-tiroksin tedavisi sol ventrikül EF'unu ve kardiyak outputu artırırken, sol ventrikül diyastolik çaplarını ve sistemik vasküler rezistansı düşürdü; fonksiyonel kapasite ve pik egzersiz kardiyak output düzeldi. Uzun süreli tedavi rejimi ile yararlı etkiler devam etti.

Çeşitli çalışmalar kalp yetmezliğinin miyokardiyal β adrenerjik reseptör down regülasyonu ile ilişkisi olduğunu göstermiştir (77). Belirtilen bu hususun kardiyak kontraktilitiyi sürdürmedeki önemi nedeniyle, bu patofizyolojik bulgunun tersine çevrilmesi yararlı olacaktır (78). Tiroid hormonu β adrenerjik reseptör dansitesini artırıcı gözükmektedir (27). β adrenerjik reseptörlere uç organ sensitivitesindeki bu değişim aynı zamanda T3 tedavisinin sonucunda oluşan sistemik vasküler rezistansta azalma ve kardiyak kontraktilitede artış ile izah edilebilir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda kalp hızı ve oksijen tüketiminde istenmeyen etkilerden kaçınılırken, pozitif inotropik etkileri maksimum hale getirmek için tiroid hormonu analogları kullanılmıştır (72). Tiroid hormonu analogları, hormonun kemik, iskelet kası ve kalp hızına uzun süreli etkileri minimum düzeye indirilecek olursa, terapötik yararlılıkta olacaktır (27,72). Kalp yetmezliğinin tedavisinde yeni tasarımlar denenmektedir. Yakın zamanlarda yapılan çalışmalarda dilate kardiyomiyopatili hastaları tedavi etmek için büyüme hormonu kullanılmıştır (79). Büyüme hormonu tiroid hormonuna benzer şekilde, ventrikülün mekanik verimliliğinin düzelmesi sonucunda kardiyak outputta önemli artış sağlamış ve klinik semptomları düzeltmiştir (79).

Tiroid hormonunun klinik etkilerinin başlangıcında, bu hormonun klasik nükleer etkileri tarafından açıklanamayan bir T3 etki mekanizması öne sürülmektedir (8). İzole kardiyak miyositler kullanılarak yapılan bir çalışmada hem inotropik, hem de kronotropik değişikliklerdeki gözlemler hesaba katılarak T3'ün sodyum akımlarını değiştirebileceği rapor edilmiştir (80). Bu, sellüler repolarizasyon hızını etkileyen (80) ve kontraktilite artışına yolaçan (81) sodyum-kalsiyum değiş-tokuşundaki değişiklikleri içerir. Voltaj bağımlı potasyum kanallarının tiroid hormonuna hızlı cevabı T3 tedavisinin koroner arter by-pass greft sonrası hastalarda atriyal fibrilasyon prevalansını düşürmesini izah edebilir (82). Önemli bir nokta olarak, akut T3 tedavisi kullanılan çalışmalarda hem insanlarda, hem de büyük hayvanlarda taşiaritmi oluşumu rapor edilmemiştir. Böylelikle T3 ve T4'ün kronik yüksek seviyeleri sinüs taşikardisi ve atriyal fibrilasyon yaparken (27), akut tedavilerin görünüşe göre böyle bir etkisi yoktur.

İdiopatik dilate kardiyomiyopatili ve ötiroid hasta sendromlu KKY'li hastaların tedavisine ilgi olmakla birlikte, klinisyenler kalp yetmezlikli tiro-toksik hastaların tedavisinin önemini de unutmamalıdır.

Kardiyopulmoner baypas cerrahisi: Tiroid hormonu kardiyopulmoner baypas sonrası hemodinamik durumu düzeltmede kullanılmıştır. Postoperatif dönemdeki hastalar, hipotiroidik hastalarda gözlenen duruma benzer şekilde sıklıkla düşük kardiyak outputa ve artmış sistemik vasküler rezistansa sahiptirler. Ek olarak, hastaların yaklaşık %50-75'i cerrahiden sonra 1 günden 4 güne kadar ötiroid hasta durumuna sahiptir (83). Eğer T3 güçlü bir vazodilatör ve inotropik ise, bu hastalar T3 tedavisinden faydalanabileceklerdir. Bazı kimseler cerrahi olarak meydana gelen hipotermi, hemodilüzyon, kalorik eksiklik ve inflamatuvar medyatörlerin aktivasyonunun (84) T3 seviyesini düşürdüğüne (85) inanırlar. Bir çalışmada domuzlara kardiyopulmoner by-pass sırasında 6 mg T3 verilmiş ve sonuç olarak yararlı inotropik etkiler ve sürvinin tamamında düzelme görülmüştür (86).

Hsu ve ark.(87) miyokardiyal hasar ile hemodinamik bozulma sonrası T3 replasmanının etkilerini araştırdılar. Hemen ve reperfüzyondan 30,60,90 ve 120 dakika sonra T3 (0.2 μ g/kg) ya da

salin solüsyonu verildi. T3, miyokardiyal oksijen tüketimini ya da infarkt büyüklüğünü etkilemeksizin, ventriküler indeksi ve kardiyak outputu artırdı. Otörler domuzlarda kardiyak cerrahi sonrası ötiroid hasta sendromunda T3 destek tedavisinin yararlı olduğu sonucuna vardılar. Baypas cerrahisi sonrası T3 verilmesi koyunlarda da, oksijen tüketimini negatif yönde etkilemeksizin, kardiyak performansı artırmıştır (88).

Novitzky ve ark.(89) iki randomize, plasebo kontrollü çalışmada kardiyak revaskülarizasyon cerrahisi geçiren hastalarda T3 tedavisini incelediler. İlk çalışmada EF'u %30'un altında olanlar, ikinci çalışmada ise EF'u %40'ın üzerinde olanlar değerlendirildi. İlk çalışmada intraoperatif ve postoperatif T3 tedavisi gören hastalarda diüretik ve inotropik ajanların kombine kullanımına daha az gereksinim oldu. İkinci çalışmada intraoperatif ve postoperatif T3 tedavisi gören hastalarda atım volümü ve kardiyak outputta artma ile sistemik ve pulmoner vasküler rezistansta azalma görüldü. Otörler açık kalp cerrahisi geçiren tüm hastalarda T3 verilmesinin yararlı olduğu sonucuna vardılar; fakat preoperatif kardiyovasküler durumu daha iyi olanlar daha fazla yarar gördüler. Günümüzdeki çalışmalar by-pass hastalarında T3 verilmesinin yararlı inotropik ve hemodinamik etkileri olduğunu göstermekle birlikte bu uygulama henüz tavsiye edilmemektedir.

T3'ün miyokardiyal performans üzerine minör iyileştirici etkilerine rağmen, kardiyopulmoner by-passlı hastalarda kullanımı önerilmemiştir.

Özetle kardiyopulmoner by-pass hastalarında yüksek doz T3 replasman tedavisi çağdaş görüşe göre tavsiye edilmemektedir.

Kardiyak transplantasyon: Hem deney hayvanlarında (90) ve hem de insanlarda (91) beyin ölümünden sonra düşük serbest ve rT3 oluşmaktadır. Beyin ölümü gerçekleşmiş organ donörlerine T3 verildiğinde, organ canlılığını başarılı bir şekilde sürdürdüğü ispatlanmıştır. Potansiyel organ donörlerinde T3 terapısından sonra hemodinamik stabilite, azalmış inotropik ajan ihtiyacı ve metabolik bozuklukta normalleşme bildirilmiştir (91,92). Beyin ölümü anterior ve posterior pituitar fonksiyonlarda kayba yolaçar; böylece, kortizol, antidiüretik hormon ve aktive tiroid stimulan hormon seviyeleri düşer (92).

Organ transplantasyonundan önce, T3 tedavisini değerlendirmek için büyük ölçekli, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu tedavi potansiyel donör organ sayısını artırabilecektir.

Hiperlipidemi: Tiroksin hormonu ötiroid hastalarda hiperkolesterolemik bir ajan olarak kullanılmıştır. Metabolizma üzerine levotiroksinden daha selektif etkileri olduğu belirtildiği için steroizomer dekstro tiroksin (d-tiroksin) başlangıç tedavisi olarak kullanılmıştır. d-tiroksin LDL-kolesterol konsantrasyonunu %10-%20 düşürür; fakat plazma trigliseridleri veya HDL-kolesterol konsantrasyonu üzerine etkisi azdır (93). Bununla birlikte alışılmış dozlar olan 4-6 mg/dl d-tiroksin ötiroid hastalarda kardiyak aritmilere ve hipermetabolik etkilere neden olabilir (94). Koroner İlaç Projesi'nde plaseboyla karşılaştırıldığında akut MI'nden sağ kalan erkeklerde d-tiroksinin daha yüksek kardiyovasküler yan etki insidansına sahip olduğu (mortalite hızında artışı da içeren) izlenmiştir (95). Bu nedenle bu çalışmada d-tiroksin tedavisine devam edilmemiştir.

Arem ve Patsch (96) subklinik hipotiroidizmi hastalarda levotiroksin replasmanının lipidler, lipoproteinler ve apolipoproteinler üzerine etkisini değerlendirdiler. Ötiroid durumdaki hastaların, dört aylık tedaviden sonra, LDL-kolesterolinde ve apoprotein B seviyelerinde azalma oldu. Total kolesterol/HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol/HDL-kolesterol oranlarının herikisinde de düşme oldu. Buradan, tiroksin replasmanının sınırda ve aşık hipotiroidizmi hastalarda lipid ve lipoprotein seviyelerini iyi yönde değiştirebileceği sonucuna varılabilir. Böylece, lipid anomalili hastalar değerlendirilirken bu durumların taranması da önem kazanır. Bununla birlikte ötiroid hastalarda LDL-kolesterol seviyelerinin daha da düşürülmesi ve HDL-kolesterol seviyelerinin yükseltilmesi rutin olarak tavsiye edilemez. Kardiyak toksisite potansiyeli yararlı etkilerden daha ağır basmaktadır

Sonuç

Tiroid hormonu tedavisi kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde umut verici olabilir. Hemodinamik anormalliklerin ve ötiroid hasta durumunun her ikisine de sahip kardiyovasküler hastalarda replasman tedavisi yararlı olabilir.

Bununla birlikte bu hastalarda ötiroid hasta durumunun yararlı bir adaptasyon durumu olup olmadığı bilinmemektedir. Organ transplantasyonu ihtiyacı gösteren ya da KKY'li hastalarda rutin replasman tedavisi önerilmeden önce başka çalışmalara ihtiyaç vardır. Tüm yeni tedavilerde olduğu gibi, bu yeni ve potansiyel olarak yararlı tedavi şekli hakkında geniş bilgi sahibi olana kadar tedbirli bir yaklaşım sürdürmek gerekir.

KAYNAKLAR

1. Parry CH. Collections from the unpublished works of the late Caleb Hillier Parry. London Underwood, 1825: 1:478.
2. Graves RF. Newly observed affliction of the thyroid gland in females. Lond Med Surg J 1835; 7: 516-7.
3. Ginsberg AM. The historical development of the present conception of cardiac conditions in exophthalmic goiter. Ann Intern Med 1931; 5: 505-17.
4. Zondek H. Das myxodemherz. Muench Med Wochenschr 1918; 65:1180-83.
5. Moruzzi P, Doria E, Agostini PG. Medium term effectiveness of I-thyroxine treatment in idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Med 1996; 101: 461-7.
6. Levey GS, Klein I. Disorders of the thyroid. In: Stein J, editor. Stein's textbook of medicine. 2nd ed. Boston: Little Brown, 1994: 1383-97.
7. Glass CK, Holloway JM. Regulation of gene expression by the thyroid hormone receptor. Biochem Biophys Acta 1990; 1032: 157-76.
8. Brent GA. The molecular basis of thyroid hormone action. N Engl J Med 1994; 331: 847-54.
9. Brent GA, Moore DD, Larsen PR. Thyroid hormone regulation of gene expression. Ann Rev Physiol 1991; 53: 17-35.
10. Koerner D, Schwartz H, Surks MI et al. Binding of selected iodothyronine analogues to receptor sites of isolated rat hepatic nuclei: high correlation between structural requirements for nuclear binding and biological activity. J Biol Chem 1975; 250: 6417-23.
11. Lazar MA. Thyroid hormone receptors: multiple forms, multiple possibilities. Endocr Rev 1993; 14: 184-93.
12. Dillman WH. Biochemical basis of thyroid hormone action in the heart. Am J Med 1990; 88: 626-30.
13. Segal J, Schwartz H, Gordon A. The effect of triiodothyronine on 2-deoxy-D-(1-3H) glucose uptake in cultured chick embryo heart cells. Endocrinology 1977; 101: 143-9.
14. Mylotte KM, Cody V, Davis PJ et al. Milrinone and thyroid hormone stimulate myocardial membrane Ca²⁺-ATPase activity and share structural homologies. Proc Natl Acad Sci USA 1985; 82: 7974-8.
15. Kiss E, Jakab G, Kranias EG et al. Thyroid hormone-induced alterations in phospholamban protein expression. Regulatory effects on sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ transport and myocardial relaxation. Circ Res 1994; 75: 245-51.
16. Kamitani T, Ikeda U, Muto et al. Regulation of Na-K-ATPase gene expression by thyroid hormone in rat cardiocytes. Circ Res 1992; 71: 1457-64.
17. Dozin B, Manguson MA, Nikodem VM. Thyroid hormone regulation of malic enzyme synthesis. J Biol Chem 1986; 261:10290-2.
18. Landenson PW, Block KD, Seidman JG. Modulation of atrial natriuretic factor by thyroid hormone: messenger ribonucleic acid and peptide levels in hypothyroid, euthyroid, and hyperthyroid rat atria and ventricles. Endocrinology 1988; 123: 652-7.
19. Kim D, Smith TW, Marsh JD. Effect of thyroid hormone on slow calcium channel function in cultured chick cells. J Clin Invest 1987; 80: 88-94.
20. Stiles GL, Lefkowitz RJ. Thyroid hormone modulation of agonist-beta adrenergic receptor interactions in the rat heart. Life Sci 1981; 28: 2529-36.
21. Walker JD, Crawford RA Jr, Mukherjee R et al. The direct effects of 3,5,3' triiodo-L-thyronine (T3) on myocyte contractile processes. Insights into mechanisms of action. J Thoracic Cardiovasc Surg 1995; 110: 1369-79.
22. Manger JA, Clark W, Allenby P. Congestive heart failure and sudden death in a young woman with thyrotoxicosis. West J Med 1990; 8: 555-9.
23. Landenson PW, Sherman SI, Baughman KL et al. Reversible alterations in myocardial gene expression in a young man with dilated cardiomyopathy and hypothyroidism. Proc Natl Acad Sci USA 1993; 89: 5251-5.
24. Alpert NR, Nulieri LA. Thermomechanical energy of hypertrophied hearts. In: Alpert NR, editor. Perspectives in cardiovascular research: myocardial hypertrophy and failure. New York: Raven, 1983: 619-30.
25. Guyton AC. The relationship of cardiac output and arterial pressure control. Circulation 1981; 64:1079-88.
26. Ojamaa K, Klein I. In vivo regulation of recombinant cardiac myosin heavy chain gene expression by thyroid hormone. Endocrinology 1993; 132: 1002-06.
27. Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. Am J Med 1990; 88:631-7.
28. Klein I. Thyroid hormone and high blood pressure. In: Laragh JH, Brenner BM, Kaplan NM eds. Endocrine mechanisms in hypertension. New York: Raven Press, 1989: 2:61-80.
29. Klein I. Thyroid hormone and blood pressure regulation. In: Laragh JH, Brenner BM, Kaplan NM, editors. Endocrine mechanisms in hypertension. New York: Raven Press, 1989: 2:1661-74.
30. Dillman WH. Cardiac function in thyroid disease: clinical features and management considerations. Ann Thorac Surg 1993; 56: 59-515.
31. Morkin E, Flink IL, Goldman S. Biochemical and physiologic effects of thyroid hormone on cardiac performance. Prog Cardiovasc Dis 1983; 25: 435-64.
32. Park KW, Dai HB, Ojamaa K et al. Direct vasomotor effect of thyroid hormones on rat skeletal muscle resistance arteries. Anesth Analg 1997; 85:734-8.

- 33.Haber RS, Loeb JN. Effect of 3,5,3'triiodothyronine treatment on potassium efflux from isolated rat diaphragm: role of increased permeability in the thermogenic response. *Endocrinology* 1983; 3: 1217-23.
- 34.Kapitola J, Vilimovska D. Inhibition of the early circulatory effects of triiodothyronine in rats by propranolol. *Physiol Bohemoslov* 1981; 30: 347-52.
- 35.Dyke CM, Yek T Jr, Lehman JD et al. Triiodonine-enhanced left ventricular function after ischemic injury. *Ann Thorac Surg* 1991; 52: 14-9.
- 36.Polihar R, Kennedy B, Zeigler M et al. Plasma norepinephrine kinetics, dopamin, b-hydroxalase and chromogranin-A5 in hypothyroid patients before and following replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 277-81.
- 37.Levey GS. Catecholamine sensitivity, thyroid hormone and the heart: a reevaluation. *Am J Med* 1971; 50: 413-20.
- 38.Polihar R, Burger AG, Sherner U et al. The thyroid and the heart. *Circulation* 1993; 87: 1435-41.
- 39.Williams LT, Lefkowitz RJ, Wafanabe AM. Thyroid hormone regulation of b-adrenergic number. *J Biol Chem* 1977; 252: 2787-89.
- 40.Liggett SB, Shah, SD, Cryer PE. Increased fat and skeletal muscle b-adrenergic receptors but unaltered metabolic and hemodynamic sensitivity to epinephrine in vivo in experimental human thyrotoxicosis. *J Clin Invest* 1989; 83: 803-9.
- 41.Walker JD, Crawford FA, Mukherjee R, et al. Direct effects of acute administration of 3,5,3'triiodo-L-thyronine on myocyte function. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 851-6.
- 42.Ririe DG, Butter Worth JF IV, Royster RL, et al:Triiodothyronine increases contractility independent of β -adrenergic receptors of stimulation of cyclic-3',5'-adenosine monophosphate *Anesthesiology* 1995; 82: 1004-12.
- 43.Martin WH, Spina RJ, Korte E. Effect of hyperthyroidism of short duration on cardiac sensitivity to β -adrenergic stimulation. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1185-91.
- 44.Klein I, Hong C. Effects of thyroid hormone on the cardiac size and myosin content of the heterotopically transplanted rat heart. *J Clin Invest* 1986; 77: 1694-98.
- 45.Ojamaa K, Samarel A, Kupfer T et al. Thyroid hormone effects on cardiac gene expression independent of cardiac growth and protein synthesis. *Am J Physiol* 1992; 263: 534-40.
- 46.Klein I. Thyroxine-induced cardiac hyperrophy: time course of development and inhibition by propranolol. *Endocrinology* 1988; 123: 203-10.
- 47.Ojamaa K, Klemperer J, Klein I. Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle. *Thyroid* 1996; 6: 505-12.
- 48.Klemperer JD, Zelano J, Helm R et al. Triiodothyronine improves left ventricular function without oxygen wasting effects following global hypothermic ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 457-65.
- 49.Landenson PW. Recognition and management of cardiovascular disease related to thyroid dysfunction. *Am J Med* 1990; 88: 638-41.
- 50.Agner T, Abundal T, Thorsteinsson B et al. A reevaluation of atrial fibrillation in thyrotoxicosis. *Dan Med Bull* 1984; 31: 157-9.
- 51.Channick BJ, Adlin EV, Marks AD et al. Hyperthyroidism and mitral valve prolapse. *N Engl J Med* 1981; 305: 497-500.
- 52.Devereux RB, Kramer Fox R, Kligfield P. Mitral valve prolapse: causes, clinical manifestations, and management. *Ann Intern Med* 1989; 11: 305-17.
- 53.Rowe GG, Huston JH, Weinstein AB et al. The hemodynamics of thyrotoxicosis in man with special reference to coronary blood flow and myocardial oxygen metabolism. *J Clin Invest* 1956; 35: 272-6.
- 54.Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and blood pressure regulation. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension, pathophysiology, diagnosis, and management*. 2 nd ed. New York: Raven Press, 1995: 2247-62.
- 55.Bing RF, Swales JD. Thyroid disease and hypertension. In: Robertson JIS, editor. *Handbook of hypertension*. Vol. 2. *Clinical aspects of secondary hypertension*. Amsterdam: Elsevier, 1983: 276-90.
- 56.Merillion TP, Passo P, Chastre J et al. Left ventricular function and hyperthyroidism. *Br Heart J* 1981; 46: 137-43.
- 57.Forfar JC, Muir AL, Sawers SA et al. Abnormal left ventricular function in hyperthyroidism: evidence for a possible reversible cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1982; 307: 1165-70.
- 58.Klein I, Ojamaa K. Cardiovascular manifestations of endocrine disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 339-42.
- 59.Wantanakunakorn C, Hodges RE, Evans TC. Myxedema. *Arch Intern Med* 1965; 116: 183-90.
- 60.Valdemarsson S, Mansson P, Hedner P et al. Relations between thyroid function, hepatic and lipoprotein lipase and plasma lipoprotein concentrations. *Acta Endocrinol (Copenhagen)* 1983; 104: 50-6.
- 61.Mohr-Kahaly G, Meyer J. Cardiovascular effects of thyroid hormones. *Z Cardiol* 1996; 85 (Suppl 6): 219-31.
- 62.Dullart RP, van Doormall JJ, Hoogenberg K, et al. Triiodothyronine rapidly lowers plasma lipoprotein (a) in hypothyroid subjects. *Neth J Med* 1995; 46: 179-84.
- 63.Frlishman WH, Derman MP, Mitchell J et al. Other medical approaches for managing hyperlipidemia: past, present and future. In: Frishman WH. *Medical management of lipid disorders: focus on prevention of coronary artery disease*. Mt. Kisco, (NY): Futura Publishing, 1992: 230-1.
- 64.Bastenie PA, Vanhaelst L, Bonnyns L et al. Preclinical hypothyroidism: a risk factor for coronary heart disease. *Lancet* 1971; 1: 203-4.
- 65.Edson JR, Fecher DR, Doe RP. Low platelet adhesiveness and other hemostatic abnormalities in hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1975; 342-6.
- 66.Ojamaa K, Balkman C, Klein I. Acute effects of triiodothyronine on arterial smooth muscle cells. *Ann Thorac Surg* 1993; 56 (Suppl): 61-7.

67. Wartofsky L, Burman KD. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the euthyroid sick syndrome. *Endocrin Rev* 1982; 3: 164-217.
68. Utiger RD. Altered thyroid function in nonthyroidal illness and surgery. To treat or not to treat? *N Engl J Med* 1995; 333: 1562-63.
69. Hamilton MA, Stevenson LW, Luu M et al. Altered thyroid hormone metabolism in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 91-5.
70. Elson MK, Crowson TW, Nuttall FQ et al. Hypothyroxinemia in critically ill patients as a predictor of high mortality. *JAMA* 1981; 245: 43-5.
71. Gay R, Gustafson TA, Goldman S, et al. Effects of I-thyroxine in rats with chronic heart failure after myocardial infarction. *Am J Physiol* 1987; 253: 341-6.
72. Mahaffey KW, Raya TE, Pennock GD et al. Left ventricular performance and remodeling in rabbits after myocardial infarction. Effects of thyroid hormone analogue. *Circulation* 1995; 91: 794-802.
73. Hamilton MA, Stevenson LW, Fonarow GC et al. Intravenous triiodothyronine in patients with advanced heart failure [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 417.
74. Hamilton MA, Stevenson LW. Thyroid hormone abnormalities in heart failure: possibilities for therapy. *Thyroid* 1996; 6: 527-9.
75. Umpierrez GE, Challapalli S, Patterson C. Congestive heart failure due to reversible cardiomyopathy in patients with hyperthyroidism. *Am J Med Sci* 1995; 310: 99-102.
76. Moruzzi P, Doria E, Agostoni PE. Medium-term effectiveness of I-thyroxine treatment in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Med* 1996; 101: 461-7.
77. Schwinn DA, Leone BJ, Spahn DR, et al. Desensitisation of myocardial beta-adrenergic receptor during cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1991; 84: 2259-67.
78. Eber B, Schumacher M, Langsteger W et al. Thyroid status in patients suffering from acute myocardial infarction-clinical implications. In: Braverman L, Eber B, Langsteger W, eds. *Heart and thyroid*. Austria, Blackwell, 1994: 112-9.
79. Fazio S, Sabatini D, Capaldo B et al. A preliminary study of growth hormone in the treatment of dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1996; 334: 809-14.
80. Dudley SC, Baumgarten CM. Bursting of cardiac sodium channels after acute exposure to 3,5,3'triiodo-L-thyronine. *Circ Res* 1993; 73: 301-13.
81. Walker J, Crawford F, Kato S et al. The novel effects of 3,5,3'-triiodo-L-thyronine on myocyte contractile function and beta-adrenergic responsiveness in dilated cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 672-9.
82. Sakaguchi Y, Cui G, Sen L. Acute effects of thyroid hormone on inward rectifier potassium channel currents in guinea-pig ventricular myocytes. *Endocrinology* 1996; 137: 4744-51.
83. Holland FW, Brown PS, Weintraub BD et al. Cardiopulmonary bypass and thyroid function: a "euthyroid sick syndrome." *Ann Thorac Surg* 1991; 52: 46-50.
84. Bartalena L, Brogioni S, Grasso L et al. Interleukin-6 and the thyroid. *Eur J Clin Endocrinol* 1995; 132: 386-93.
85. Klempner JD, Klein I, Gomez M et al. Thyroid hormone treatment after coronary artery bypass surgery. *N Engl J Med* 1995; 333: 1522-27.
86. Novitzky D, Human PA, Cooper DKC. Inotropic effect of triiodothyronine (T3) following myocardial ischemia and cardiopulmonary bypass: an experimental study in pigs. *Ann Thorac Surg* 1988; 45: 50-5.
87. Hsu RB, Huang TS, Chen YS, et al. Effect of triiodothyronine administration in experimental myocardial injury. *J Endocrinol Invest* 1995; 18: 702-9.
88. Di Pierro FV, Bavaria JE, Lannford EB, et al. Triiodothyronine optimizes sheep ventriculoarterial coupling for work efficiency. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 662-9.
89. Novitzky D, Copper DKC, Barton Cl et al. Triiodothyronine as an inotropic agent after open heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98: 972-8.
90. Novitzky D, Wicomb WN, Copper DKC. Improved cardiac function following hormonal therapy in brain-dead pigs. Relevance to organ donation. *Cryobiology* 1987; 24: 1-10.
91. Novitzky D, Copper DKC, Reichert B. Hemodynamic and metabolic responses to hormonal therapy in brain-dead potential organ donors. *Transplantation* 1987; 43: 852-4.
92. Jeevanandam V, Todd B, Regillo T, et al. Reversal of donor myocardial dysfunction by triiodothyronine replacement therapy. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 681-7.
93. Burman KD. Is long-term levothyroxine therapy safe? *Arch Intern Med* 1990; 150: 2010-12.
94. Illingworth DR. Lipid-lowering drugs. *Drugs* 1987; 33: 259-79.
95. Coronary Drug Project. Findings leading to further modification of its protocol with respect to d-thyroxine. *JAMA* 1972; 220: 996-1008.
96. Arem R, Patsch W. Lipoprotein and apolipoprotein levels in subclinical hypothyroidism. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2097-100.