

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI
Anabilim Dalı Başkanı
Doç. Dr. Başar Cander

Acil Servise Akut Koroner Sendrom Tanısı Konmuş Hastalarda
Troid Hormonlarının Ani Kardiyak Ölüm ve Majör
Kardiyovasküler Risk Stratifikasyonu İçin Değerlendirilmesi

Dr. Ayşe Bayrak

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Ayşegül Bayır

KONYA

2010

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. EPİDEMİYOLOJİ	3
2.2. KORONER ARTER HASTALIĞI RİSK FAKTÖRLERİ	4
2.2.1. Sigara	5
2.2.2. Dislipidemiler	5
2.2.3. Hipertansiyon	6
2.2.4. Diabetes mellitus (DM)	7
2.2.5. Yaş ve Cinsiyet	7
2.3. Akut Koroner Sendrom Tipleri	7
2.3.1. ST Elevasyonlu Mİ	7
2.3.2. Non ST Elevasyonlu Mİ	7
2.3.3. Unstabil Anjina Pektoris	8
2.4. TANI	9
2.4.1. Elektrokardiyografi (EKG).....	9
2.4.2. Kardiyak Enzimler	10
2.4.3. Ekokardiyografi	13
2.5. UAP/NSTEMI'da risk belirlenmesi	14
2.6. TROİD BEZİ VE HORMONLARI	18
2.6.1. Tiroid Hormonlarının Etkileri	19
2.6.2. Troid Fonksiyon Testleri	19
2.6.3. Troid Hormonlarının KVS Üzerine Etkileri	20
2.6.4. Tiroid Hormonun Miyositler Üzerine Etkileri	21
2.6.5. Troid Hastalıkları Epidemiyolojisi	23
2.6.6. Kalp Hastalıklarında Troid Hormonlarının Değerlendirilmesi ..	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Çalışma Protokolü	29
3.2. Biyokimyasal Metot	30

3.3. İstatistiksel Analiz	31
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ.....	45
7. ÖZET	47
8. ABSTRACT	49
9. KAYNAKLAR	51

ŞEKİLLER

Şekil 1: Akut koroner sendrom sınıflaması	2
Şekil 2: AKS tanı ve tedavi algoritması	17
Şekil 3: Dokularda oksijen tüketimi ve termogenezisde tiroid hormon aracılı etkilerin kardiyovasküler sistem üzerinde değişiklikler oluşturduğunu gösteren bir model	22

TABLolar

Tablo 1: Aterosklerozun Risk Faktörleri	4
Tablo 2: Akut Mİ' de EKG bulgularına göre infaktüs lokalizasyonu	10
Tablo 3: ACC/AHA Klavuzuna göre UAP'li hastalarda kısa dönem ölüm veya non fatal Mİ riski	15
Tablo 4: Avrupa Kardiyoloji Derneği Klavuzuna göre akut koroner sendromlarda risk sınıflaması	16
Tablo 5: Tiroid Hormonlarının kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri ..	22
Tablo 6: Subklinik Hipertiroidinin KVS üzerine etkisi	25
Tablo 7: KVS üzerine etkileri açısından hipertiroidi ve hipotiroidinin karşılaştırılması	27
Tablo 8: Subklinik Hipotiroidinin KVS Üzerine Etkileri	27
Tablo 9: Hastaların demografik özellikleri	31
Tablo 10: Troid hormonlarında değişiklik olan hastaların sayıları	32
Tablo 11: Vaka ve hasta gruplarında ortalama Troid hormon düzeyleri	34
Tablo 12:Cinsiyete göre troid hormon düzeyi	35
Tablo 13:Hasta grubu Eko bulguları ile troid hormonları arasındaki ilişki ..	36
Tablo 14: Hasta grubu KAG bulguları ile troid hormonları arasındaki ilişki	36
Tablo 15: 3 aylık prognoz ile başvurudaki troid hormon düzeyi, kardiyak enzim ve EF bulguları arasındaki ilişki	37
Tablo 16: 6 aylık prognoz ile hastaların tiroid hormon düzeyi, kardiyak enzim ve EF arasındaki ilişki	37

GRAFİKLER

Grafik 1: Kadın ve erkek hastalarda TSH seviyelerinde değişiklik.....	32
Grafik 2: Kadın ve erkek hastalarda FT3 seviyelerinde değişiklik.....	33
Grafik 3: Kadın ve erkek hastalarda FT4 seviyelerinde değişiklik.....	34
Grafik 4: AKS' lu hastalarda tiroid hastalıkları açısından klinik tanı dağılımı.....	35

KISALTMALAR

İKH İskemik Kalp Hastalığı
AMİ Myokard İnfarktüsü
KAH Koroner Arter Hastalığı
UAP Unstabil Angina Pektoris
AKS Akut Koroner Sendromlar
STEMİ ST Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü
NSTEMİ ST Yükselmez Miyokard İnfarktüsü
UAP Stabil Olmayan Angina Pektoris
EKG Elektrokardiyografi
SV Sol Ventrikül
CCS Kanada Kardiyovasküler Topluluğu
CK Kreatinin Kinaz
AHA American Heart Association
LDH Laktat Dehidrogenaz
KKY Konjestif Kalp Yetersizliği
KBY Kronik Böbrek Yetersizliği
ÖHS Ötroid hasta sendromu
PTCA Perkütan trans lümen koroner anjiyoplasti
ARB Anjiotensin Reseptör Blokörleri
TH Tiroid Hormonları
T4 Tiroksin
T3 Triiyodotironin
rT3 Reverse T3
TBG Tiroksin Bağlayıcı Globulin
TSH Tiroid Stimüle Edici Hormon

TRH Tirotropin Salgılatıcı Hormon

LDL Düşük Dansiteli Lipoprotein

DM Diabetes Mellitus

HT Hipertansiyon

TG Trigliserid

AF Atriyal Fibrilasyon

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Acil Servislere (AS) en sık başvuru nedenlerinden birisi Akut Koroner Sendromdur (AKS). Göğüs ağrısı AKS'un temel semptomudur. AKS terimi, myokardiyak iskemi ile bağlantılı olarak ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMİ), unstabil anjina pektoris (UAP), non ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsünü (NSTEMİ) kapsar. Amerika Bileşik Devletleri'nde her yıl acil servislere yaklaşık olarak 1,36 milyon akut koroner sendrom tanısı ile başvuru olmaktadır. Bu hastaların 0.81 milyonu akut myokard infarktüsü (AMİ), geri kalanları ise UAP'tır. Kabaca Mİ'lerin üçte ikisi NSTEMİ, geri kalanı ise STEMİ'dir.

Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları Amerika ve Avrupa'da ölüme yol açan hastalıklar içinde ilk sıralarda yer almaktadır. Ayrıca bu hastalıklarda tanı ve tedavi maliyeti oldukça yüksektir. AKS nedeni ile hastaneye yatış ve tedavi maliyeti gün geçtikçe artmaktadır. Tekrarlayan akut kardiyak problemlerde mortalite, morbidite ve tedavi maliyeti daha da yüksek değerlere ulaşmaktadır. Bu hastalıklardan korunma, morbidite, mortalite ve tedavi maliyetinin azaltılması için risk faktörlerinin belirlenmesi büyük önem taşımaktadır. Amerikan Kalp Derneği, AMİ'li hastaların bakımında erken dönem risk belirlenmesinin önemini vurgulamaktadır. Bu nedenle araştırmacılar bu risk faktörlerine yönelik çalışmalar yapmaktadırlar.

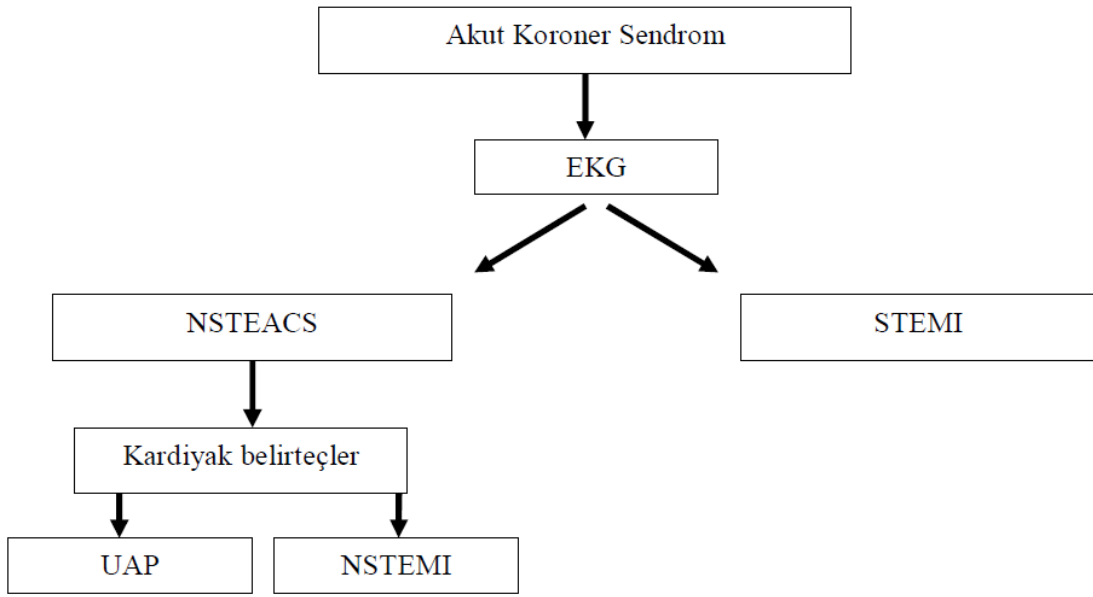
Tiroid fonksiyon bozukluklarının kardiyovasküler sistem üzerindeki olumsuz etkileri daha önce yapılan çalışmalarla ayrıntılı olarak belirlenmiştir. Tedavi edilmeyen tirotoksikozis artmış kalp hızı, sol ventrikül kontraktilitesinde bozukluk, sistolik hipertansiyon ve atrial fibrilasyona neden olabilir. Hipotroidizm ise hiperkolestrolemi, artmış diastolik kan basıncı ve kalp yetmezliği ile ilişkilidir. Bu değişikliklerin tiroid fonksiyonlarının normale dönmesi ile geri dönüştürülebildiği düşünülmektedir. Ancak subklinik ya da tedavi edilmiş tiroid hastalıkları ile artmış kardiyovasküler risk ilişkisi indirekt kanıtlara dayanmaktadır. Subklinik hipertroidizm ve hipotroidizmin kardiyak sonuçları bazı durumlarda semptomları aşikar hastalıktan daha da belirgindir ve kolaylıkla tanı konabilir. Bu semptomların olmaması tanının gecikmesi ve komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olur.

Bu çalışmada amaç; AS'de AKS tanısı konulan hastalarda başvurudaki tiroid hormonları düzeyi ile hastaların hastaneden taburcu olduktan sonraki 3 aylık ve 6 aylık zaman süreci içinde ani kardiyak ölüm veya tekrar majör kardiyovasküler hadise geçirmesi arasındaki ilişkiyi ve tiroid hormonlarının risk faktörü olabilirliliğini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

AKS myokardial iskemi nedeni ile oluşan semptomlar topluluğudur. AKS genel olarak STEMI, NSTEMİ ve UAP olarak sınıflandırılır (1).

NSTEAKS terimi UAP ve NSTEMİ tanımlarını içerir. Çoğunlukla UAP ve NSTEMİ ortak bir patogeneze ve klinik prezentasyona sahip olmaları nedeniyle klinik olarak birbiriyle yakın ilişkili durumlar gibi değerlendirilmektedir, ancak önemleri farklıdır (1,2). Özellikle NSTEMİ, UAP'tan geri dönüşümsüz myokardiyal hasara (myozit nekrozu) neden olacak yeterli derece ve sürede iskemi olması ile ayrılır. Klinik olarak bu durum myokardiyal hasarı gösteren belirteçler ile teşhis edilir (2).



Şekil 1: Akut Koroner Sendrom sınıflaması

UAP ve NSTEMİ; EKG'de ST segment yükselmesi olmayan ve uygun klinik tablosu olan (göğüs ağrısı ya da eş değer semptom) bir hastada EKG'de ST segment depresyonu veya belirgin T dalga inversiyonu ve/veya nekroz varlığını gösteren belirteçlerin (troponin gibi) yüksek olması olarak tanımlanır.

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

AKS farklı etiyolojilerden kaynaklanırlar (3). Bununla birlikte en sık neden aterosklerotik koroner arter hastalığıdır Bu durum aterosklerotik plağın rüptürü veya erozyonunu takiben intrakoroner trombus oluşumu ile karakterizedir. AKS ile gelen hastaların büyük çoğunluğunda trombus kısmi ya da geçici tıkanıklık yapar ve oluşan koroner iskemi persistan ST segment yükselmesine yol açmaz. Bu olay klinikte UAP veya NSTEMİ olarak tanımlanır. Kalan %30 AKS'lu hastada intrakoroner trombus damarı tamamen tıkararak STEMİ gelişmesine neden olur (4).

AKS'un beş ana nedeni akut trombozla beraber plak rüptürü, progresif mekanik obstrüksiyon, inflamasyon, ikincil stabil olmayan angina, dinamik obstrüksiyondur (koroner vazokonstrüksiyon). Bu etkenlerden birinin tek başına bulunması nadir görülür (5). Kesin AKS tanısı alan hastalarda tedaviye erken başlanması myokardiyal hasarı azaltır. Bu nedenle hastalığın erken tanınması ve tedavinin erken başlaması temel prensip olmalıdır.

Myokard iskemisi sıklıkla hastanın öykü ve EKG'si ile tanımlanabilir. Olası iskemik şikayetler; egzersiz veya istirahat esnasında oluşan göğüs, üst ekstremiteler, çene veya epigastrik bölgede ağrıdır. AMİ'ne bağlı ağrı genelde en az 20 dk sürer, yaygındır, lokalize edilemez, pozisyonla ya da hareket etmekle değişmez. Bu ağrıya nefes darlığı, terleme, bulantı veya senkop eşlik edebilir. Bu şikayetler kalp kası iskemisi için özgün değildir. Gastrointestinal sistem, pulmoner, nörolojik veya kas iskelet sistemi hastalıklarında da görülebilir.

Mİ tipik olmayan şikayetlerle veya hiç şikayet olmadan da meydana gelebilir. Bu durumda sadece EKG, kardiyak belirteçler veya kardiyak görüntüleme ile tanı konabilir (6).

Daha önceleri göğüs ağrısı, iskemik tipte kardiyak hastalığı olanlarda ortak semptom olarak düşünülür ve güvenilir bir tanı aracı olarak görülürdü. Ancak AMİ'lü hastaların yaklaşık %33'ünün acil servise başvurduklarında göğüs ağrısı yakınması yoktur (9) ve %5'inde ise keskin, bıçak saplanır şekilde ya da anlık süren tipik olmayan iskemik ağrı vardır (10). Kadın cinsiyet, diyabetik hastalar ve yaşlı erkekler tipik olmayan yakınmalar için risk grubudur. Yaşlı hastalarda AKS şikayetleri genel halsizlik, güçsüzlük, bilinç değişikliği, senkop, tipik olmayan göğüs ağrısı, nefes darlığı şeklinde olabilir. Seksen beş yaş üstü hastalarda tek başına nefes darlığı anginanın en sık görülen başvuru kliniğidir (11). AKS ile başvuran kadınların erkeklere göre ortalama yaşları daha büyük, DM ve

hipertansiyon gibi eşlik eden hastalıkları daha fazla ve şikayetlerin başlaması ile acil servise başvuru arasında geçen süre daha uzundur (12).

2.2. KORONER ARTER HASTALIĞINDA RİSK FAKTÖRLERİ

KAH için risk faktörlerinden majör kardiyovasküler risk faktörleri veya geleneksel risk faktörleri olarak da bahsedilmektedir.

1-Yaş (erkeklerde 45 yaş ve üzeri, kadınlarda 55 yaş ve üzeri)

2-Kişinin birinci derece akrabalarından erkekte 55, kadında 65 yaşından önce KAH bulunma öyküsünün olması

3-Sigara içiciliği

4-Hipertansiyon öyküsünün olması (kan basıncı 140/90 mmHg ya da antihipertansif tedavi görüyor olmak.)

5-Hiperkolestrolemi varlığı (total kolesterol \geq 200 mg/dl ve LDL kolesterol düzeyinin \geq 130 mg/dl üzerinde olması)

6-HDL-kolesterol değerinin 40 mg/dl düzeyinin altında olması

7-Diabetes Mellitus olması (13)

Tablo 1: Aterosklerozda Risk Faktörleri

Majör Risk Faktörleri		Minör Risk Faktörleri
a) Değiştirilebilir Olanlar	b) Değiştirilemeyenler	
*Dislipidemi:LDLkolesterol yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü, *Hipertrigliseridemi, Lipoprotein (a) yüksekliği * Sigara * Diabetes Mellitus * Hipertansiyon * Obezite * Fiziksel inaktivite	*Genetik yatkınlık-aile öyküsü * Cinsiyet * Yaş	* Stres * Kişilik yapısı * Hiperürisemi * Hiperkoagülabilité * Hiperkalsemi * Homosistein * Alkol *Antioksidan düzeyinin düşüklüğü * Eser elementler * Vazektomi * Kalp transplantasyonu

2.2.1. Sigara

Dünyada her yıl yarım milyara yakın sayıda insan sigarayla ilişkili hastalıklar nedeni ile ölmektedir (14). Sigara ve koroner kalp hastalığı arasındaki ilişki ilk olarak 1950'lerde bildirilmiştir. Daha sonraki yıllarda yapılan prospektif çalışmalarda, sigaranın kardiyovasküler hastalık riski üzerine etkileri açıkça ortaya konmuştur. Bu çalışmalarda gösterilmiştir ki; günde 20 veya daha fazla sigara içmek koroner kalp hastalığı oranını 2-3 kat artırmaktadır. Sigaranın kan basıncı, sempatik tonus üzerindeki istenmeyen akut etkileri ve miyokardiyal oksijen sunumunu azaltmasının ötesinde aterotromboz üzerinde farklı mekanizmalar aracılığıyla da etkileri vardır. Aterosklerozun ilerlemesini hızlandırdığı gibi, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oksidasyonunu artırır ve endotel bağımlı koroner arter vazodilatasyonunu bozar (15). Ayrıca sigaranın zararlı hemostatik ve inflamatuvar etkileri vardır; C reaktif protein (CRP), çözünebilir intersellüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1), fibrinojen ve homosistein düzeylerini artırır (16,17). Sigara spontan trombosit agregasyonunda, monositlerin endotel hücrelerine adezyonunda artma ve endotel kaynaklı fibrinolitik ve antitrombotik faktörlerin işlevlerinde veya düzeylerinde bozulmalarla ilişkilidir (18,19).

Sigara içiciliği HDL'nin kardiyoprotektif etkilerini ortadan kaldırır. Bu etkiler, karbonmonoksit ve nikotinin direkt etkileri ile birlikte endotel hasarı oluşturur. Bu mekanizmalar yolu ile sigara içenlerde vasküler reaktivite artar. Kanın oksijen taşıma kapasitesinin azalması miyokardiyal iskemi eşiğini düşürür ve koroner spazm riskini artırır. Sigara içiciliği aynı zamanda artmış fibrinojen seviyeleri ve artmış trombosit agregasyonu ile birlikte (20,21).

2.2.2. Dislipidemiler

LDL Kolesterol Yüksekliği

Çeşitli tipteki kanıtlar LDL'nin primer aterojenik faktör olduğunu desteklemektedir ve kontrollü çalışmalar LDL'nin düşürülmesinin koroner kalp hastalığı riskini azalttığını göstermiştir (21). Buna göre Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP), lipid düşürücü tedavide LDL kolesterolü primer hedef olarak belirlemiştir. Yıllar boyunca LDL 'nin esas fonksiyonunun arter duvarında kolesterol depozisyonu olduğu düşünülmüştür. Son zamanlarda LDL'nin proinflamatuvar bir ajan olduğu bulunmuştur ve aterosklerotik lezyonun en önemli belirtisi olan kronik inflamatuvar cevabı harekete geçirmektedir (22). Yüksek LDL seviyeleri aterosklerozun tüm evrelerinde; endotel disfonksiyonu, plak formasyonu ve büyümesi, kararsız plak, plak yırtılması ve tromboz evrelerinde rol

almaktadır. Plazmada yüksek LDL kolesterol seviyelerinin mevcudiyeti LDL partiküllerinin arter duvarında retansiyonunun artmasına, oksidasyonuna ve çeşitli inflamatuvar mediyatörlerin sekresyonuna neden olur (23). Bu olayların bir sonucu okside LDL tarafından endotel hücre fonksiyonlarının bozulması ve bunun sonucunda nitrik oksid üretiminin azalmasıdır. Hem primer hem de sekonder koruma çalışmalarının toplu sonuçları kolesterol düşürücü tedavinin koroner kalp hastalığı riskini azalttığını göstermiştir (24).

Belirlenmiş koroner kalp hastalığı olan hastalarda NCEP, LDL kolesterol seviyelerini <100mg/dl olarak hedeflemektedir (25). Amerika Kalp Birliği (American Heart Association;AHA) LDL kolesterol seviyeleri >130 mg/dl olan tüm koroner kalp hastalarında kolesterol düşürücü tedavinin başlatılmasını önermektedir (26).

HDL kolesterol Düşüklüğü

En küçük lipoprotein olan HDL-kolesterol damar duvarından kolesterolü uzaklaştırarak koruyucu etki yapmaktadır (27). HDL-kolesterol ile ateroskleroz arasında ters yönde sıkı bir ilişki mevcuttur. HDL kolesterolün her 1 mg/dl azaldığı durumda koroner kalp hastalığı olayları riskinin % 2 ile % 3 arasında artışı bildirilmektedir (28).

2.2.3. Hipertansiyon

Sistemik hipertansiyon kolesterole bağımlı olarak ateroskerozu hızlandırmakla beraber KAH için bağımsız major risk faktörüdür. Hem yüksek riskli hem de düşük riskli toplumlarda KAH'a bağlı ölümlerin 1,5–2 kat artmasına sebep olur (29). Hipertansiyonun ateroskerozu doğrudan kan basıncının artmasıyla hızlandırdığı genel olarak kabul edilen görüştür. Ama sistemik ve/veya bölgesel renin-anjiyotensin sistemleriyle üretilen anjiyotensin II gibi eşlik eden hormonal değişikliklerin de rolü olabileceği ileri sürülmektedir(30). Hipertansiyonun koroner olaylara neden oluşundaki olası mekanizmalar, bozulmuş endotel fonksiyonu, endotel lipoprotein geçirgenliğinin artışı, artmış oksidatif stres, akut plak rüptürünü tetikleyen hemodinamik stres, artmış myokardiyal duvar stresi ve artmış myokardiyal oksijen ihtiyacını içerir. Arteriyel katılığın (stiffness) bir işareti olan geniş nabız basıncı, koroner kalp hastalığı için prediktif bir faktör olarak önem kazanmaktadır (31).

Yüksek Kan Basıncının Belirlenmesi Değerlendirilmesi ve Tedavisinde Ulusal Komite (The Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure) tedavi hedefini < 140/90 mmHg olarak belirlemiştir. Diyabet veya kronik böbrek yetersizliği olan hastalar için ise < 130/80 mmHg uygun bir hedefdir (32).

2.2.4. Diabetes mellitus (DM)

KAH için bağımsız bir risk faktörü olmakla beraber eş zamanlı hiperkolesterolemi varlığı koroner ateroskleroz gelişimini artırır (33). Koroner arter hastalığı riski DM'li kadınlarda yedi, erkeklerde ise üç kat fazladır (34). Diyabetik hastalarda endotel disfonksiyonu sıklıkla gözlenir ve koroner tromboz nedeni olarak plak yırtılmasından çok endotel erozyonu ön plandadır (35). Diyabetin, sistolik kan basıncı, santral obezite ve dislipidemiden bağımsız olarak kardiyak olayları yaklaşık %70 arttırdığı prospektif olarak gösterilmiştir. Hiperinsülinemi diyabetli olmayan erkek ve kadınlarda koroner kalp hastalığının önemli bağımsız bir etkenidir.

2.2.5. Yaş ve Cinsiyet

AKS yaşla birlikte artış göstermektedir. Özellikle 40-70 yaş arası hastalarda erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir. Ancak 70 yaşından sonra erkek ve kadın hastalarda AKS görülme olasılığı eşitlenmektedir (36).

2.3. Akut Koroner Sendrom Tipleri

2.3.1. ST Elevasyonlu Mİ

İskemik kalp hastalığı olanların çoğunda ilk belirti Mİ'dir. Geçtiğimiz yıllara göre Mİ'a bağlı olan mortalite oranlarında düşüş sağlanmıştır. Ancak günümüzde hala ana ölüm sebepleri arasında %25'lik bir orana sahiptir (37).

Uzamış iskemi sonucunda geri dönüşümsüz kalp kası nekrozuna myokard infarktüsü denir (40,41). Meydana gelen nekrozun yaygınlığı ve şiddeti, myokardın oksijen talebi ile koroner kan sunumu arasındaki dengesizliğin derecesi ve süresine bağlılık gösterir. Miyokard infarktüsünün en sık nedeni %85 oranında aterosklerozla daralmış koroner lümenin trombüs ile tıkanmasıdır. Hastalarda tipik göğüs ağrısı vardır ve EKG de ST segment elevasyonu saptanır (40).

Kanda miyokardial nekrozu gösteren belirteçlerle birlikte EKG'de yeni veya yeni olduğu düşünülen ardışık iki veya daha fazla derivasyonda V1, V2 veya V3 derivasyonları için 0,2 mV, diğer derivasyonlar için 0,1 mV'a eşit ya da daha büyük bir ST segment elevasyonu olması miyokard infarktüsünü göstermektedir (38).

2.3.2. Non ST Elevasyonlu Mİ

Akut göğüs ağrısı bulunan ve ST segment elevasyonu olmayan hastalar bu grupta yer alır. Bu hastalarda sürekli ve daha çok geçici ST segment çökmesi veya T dalgasının tersine dönmesi, düz T dalgaları, T dalgalarının yalancı normalleşmesi görülür ya da başlangıçta hiçbir EKG değişikliği gözlenmez. Bu hastalarda seri EKG takibi ya da kalp

kası nekrozunun belirteçlerinin takibi sonucu Non-ST Segment Elevasyonlu Mİ (NSTEMİ) ya da Unstabil Anjina Pektoris (UAP) şeklinde sınıflandırılır.

Myokardial nekrozun biyokimyasal belirteçlerinin pozitifliği ile birlikte EKG 'de ST segment elevasyonu olmaksızın şu özelliklerden birini içermelidir;

- ST segment depresyonu veya T dalgası anormalliği
- Göğüs ağrısının varlığında ya da yokluğunda iskemik semptomlar
- Açıklanamayan bulantı, kusma ve terleme
- Açıklanamayan güçsüzlük, baş dönmesi ve sersemlik veya senkop
- Sol ventrikül yetmezliğine bağlı gelişen devamlı nefes darlığı (38).

2.3.3. Anstabil Anjina Pektoris

Hastada miyokardiyal nekrozun biyokimyasal belirtileri olmaksızın;

- İstirahatte oluşan ve genellikle 20 dakikadan uzun süren anjina olması.
- Canadian Cardiovascular Society (CCS) sınıflamasına göre en az Class-3 şiddetinde yeni başlangıçlı anjina olması.
- Son günlerde hastada var olan anjina şiddetinde artma olması (en azından CCS Class-1 den Class 3'e)

UAP yeni başlayan istirahat ve düşük eforla olan anjina pektoris ile daha önceden var olan stabil anjina pektoris sıklığının ve şiddetinin artmasıdır. UAP'ta plak yırtılması sonucu oluşan trombüs, iskemi ile ilişkili arterde ciddi darlığa neden olmaktadır. Darlığın derecesi %70 den fazla %100 den azdır (39).

Mİ hastalarının 15-30 dakika süren şiddetli anjinal ağrıları vardır. Yaşlı ve diyabetik hastaların sessiz iskemileri olabilir ya da atipik belirtiler (retrosternal olmayan göğüs ağrısı, güçsüzlük, baş dönmesi, nefes darlığı) görülebilir.

Inferior Mİ'larda karın ağrısı, bulantı ve kusma olabilir. Hastalarda UAP ile birlikte KAH da bulunmaktadır.

CCS' e göre UAP sınıflaması:

- CCS-1 anjina yalnızca ağır, tekrarlayıcı veya uzamış efor sonrası gözlenir.
- CCS-2 anjinada günlük rutin aktivitelerin hafif kısıtlanması söz konusudur. Anjina hızlıca merdiven çıkmak, yokuş yukarı yürümek, yemek sonrası yürürken rüzgar ve soğukta, emosyonel stres durumlarında oluşur.
- CCS-3 anjinada günlük aktivitenin göze çarpan kısıtlanması sözkonusudur. Anjina alışılmış, hızda düz zeminde 1-2 blok yürümekle veya 1 kat merdiven çıkmakla oluşur.
- CCS-4 anjinada rahatsızlık olmaksızın fiziki aktivitenin kendi ağırlığını taşıyamaması bu hastalarda anjina istirahatte oluşabilir (38).

2.4. TANI

2.4.1. Elektrokardiyografi (EKG)

Göğüs ağrısı gibi teşhise yardımcı semptomların varlığında EKG kaydı değerlidir. AKS ile gelen ve EKG'sinde iki ya da daha fazla ardışık derivasyonda 1 mm veya daha fazla ST segment elevasyonu tespit edilen hastalar zamanında tedavi edilmezler ise ağrı başlangıcından 2-4 saat sonra miyokard nekroz belirteçleri yükselmesi ile beraber EKG de Q belirecektir. AKS şüphesi olan hastalarda prekordiyal derivasyonlarda belirgin simetrik T dalga inversiyonu ($>0.2\text{mV}$) akut iskemiye, patolojik Q dalgası çoğunlukla eski Mİ bulgusunu göstermektedir. Normal koşullarda izole Q dalgası D3'de olabilir. Sıklıkla ST elevasyonunun karşı derivasyonlarında resiprokal ST depresyonları izlenir. İskemik ataklar sırasında LBBB görülebilir.

Semptomatik periyotta kaydedilip, daha sonra düzelen geçici ST-segment değişiklikleri ($>0.05\text{ mV}$) altta yatan bir KAH olduğunu kuvvetle düşündürür ve prognostik değeri vardır (43).

ST segmenti ve T dalgası değişikliklerinin diğer nedenleri sol ventrikül anevrizması, perikardit, Prinzmetal anjina, erken repolarizasyon, Wolff-Parkinson-White sendromu, trisiklik antidepresanlar, fenotiazinler gibi bazı ilaçların kullanılmasıdır (43). Akut iskemisi olan hastalarda erken tanının temel aracı olan EKG'nin duyarlılığı düşüktür ve hastaların %40'ında ilk EKG tanısız değildir (44). Bu nedenle belirgin ST segment yükselmesi olmayan AMİ'li hastalarda erken tanı halen problemlidir. AKS şüphesi olan durumlarda tek bir EKG'den ziyade seri EKG çekilmelidir.

EKG'de peşpeşe 2'den fazla derivasyonda, 0.1mV 'dan fazla ST segment elevasyonu akut transmural iskeminin bulgusu olup ST segment depresyonu olan vakalar UAP ya da NSTEMİ olabilirler. Bu ayırımı kardiyak belirleyiciler sayesinde yapılabilir.

Göğüs ağrısı ya da iskemi ile ilişkili olabilecek semptomları olan bir hastada yeni gelişen LBBB, ST elevasyonu olarak kabul edilir ve kontrendikasyonu yoksa hastalar fibrinolitik tedavi ya da kateter ile reperfüzyon tedavisi için değerlendirilmeye alınır.

Tablo 2: Akut Mİ' de EKG Bulgularına Göre İnfaktüs Lokalizasyonu

Lokalizasyon	EKG bulgusu
Anteroseptal	V1-2-3 ve olası V4 QS defleksiyonu
Anterior	V2-4 Q dalgası ile V1 de rS defleksiyonu veya V1-4 de başlangıç R dalgası amplitüdünde kayıp
Anterolateral	V4-6 , D1 ve AVL de Q dalgası
Lateral	D1 ve AVL de Q dalgası
İnferior	DII-III ve AVF de Q dalgası
İnferolateral	DII-III , AVF de ve V5-6 Q dalgası
Gerçek posterior	V1'de başlangıç R dalgası ve V2 de $> 0,04$ s ve R/S oranı ≥ 1
Sağ ventrikül	DII-III, AVF de Q dalgası ve V4R da ST segment elevasyonu

2.4.2. Kardiyak Enzimler

Göğüs ağrısı ve EKG bulguları tanısal olmayan hastalarda klinik olarak AMİ tanısı konması için kalp kası hücrelerinin hasarının gösterilmesi gerekir. AKS'u düşündüren şikayetlerle gelen tüm hastalarda miyokardiyal belirteçlerin gönderilmesi sınıf I öneridir. Kardiyak-spesifik troponinler sağlıklı insanların kanında tespit edilemez bununla beraber kardiyak miyozitlerdeki hasarın erken tespiti için oldukça özgüldür. Kalp kası nekrozu göstermede yaygın olarak kullanılan belirteçler;

- Troponin T ve I
- Kreatin kinaz (CK)
- Kreatin kinaz MB formu (CK-MB)
- Myogloblin.

AMİ tanısında tercih edilen belirteç troponindir. Ancak troponin yoksa CK-MB tercih edilen alternatif belirteçdir (45).

CK ve CK-MB

Kreatin kinaz moleküler ağırlığı 86,000 dalton olan dimerik bir enzimdir. Kalp ve iskelet kasında bol miktarda bulunur. Kapiller damarlardan geçemeyecek kadar büyüktür. Bu nedenle kalp kasından seruma salınabilmesi için kardiyak lenfatik sistemden geçmesi gerekir. Lenfatik dolaşım ile taşınması nedeniyle dokudan salınması ile serumda artışı arasındaki süre gecikir. Tipik olarak kalp kası hasarından 3-8 saat sonra serumda

ölçülebilir. Hasardan 12-24 saat sonra en üst seviyeye çıkar ve 3-4 günde normale döner. Duyarlılığı %40 ve özgüllüğü yaklaşık %80'dir. Başka dokularda da bulunmasından dolayı toplam CK ölçmenin tanısai yararı kısıtlıdır. Kalpten başka beyin, iskelet kası, böbreklerde ve az miktarda akciğer ve gastrointestinal sistemde de bulunur. Bu organ ve sistemleri ilgilendiren hastalıklarda da seviyesi yükselir (11). MI tanısı için tek başına kullanılmamalıdır (45).

CK'nın iki alt ünitesi vardır; B ve M üniteleri. B ünitesi ağırlıklı olarak beyin dokusunda, M ise kas dokusunda bulunur. Kalp dokusunda CK'nın %85'i CK-MM formunda, %15'i ise CK-MB formunda bulunur. Kalp kası hücreleri en çok bulunduğu yerdir ve serumda saptanması myokardiyal hasarlanmayı büyük ölçüde destekler. İskelet kası az miktarda CK-MB içerir. Travma, musküler distrofiler, myozit, rabdomiyoliz, aşırı egzersiz durumlarında da anormal yüksek CK-MB değerleri saptanabilir. CK-MB de CK gibi önce lenfatik sisteme salınır. Bu nedenle serumda saptanması 4-6 saat gecikir. 12-24 saatte tepe değerine ulaşır ve 2-3 günde normale döner. Tepe CK-MB değeri, CK gibi infarkt alanının büyüklüğü ile bağlantılı değildir. Tek bir CK-MB değeri ile AMİ tanısı koymanın duyarlılığı, göğüs ağrısı ile CK-MB ölçümü arasında geçen zamana bağlıdır. Göğüs ağrısı başladıktan sonra ilk dört saatte duyarlılığı düşüktür (11). Yaklaşık tüm hastalarda 12. saatte kan düzeyi artmıştır. Bu nedenle 8-12 saatte bir kan örneği alınması önerilir. Ek kan örneği alınması tanısai duyarlılığı yükseltir (45). Akut Mİ'nin erken döneminde ise (1-3 saat) miyokardial nekrozu göstermede etkili değildir (11).

Myoglobin

Myoglobin, kalp ve iskelet kasında bulunan 17.800 Dalton büyüklüğünde düşük molekül ağırlıklı oksijen taşıyıcı bir proteindir (45). Hücresel hasar sonrası sitoplazmadan salınır. Küçük bir protein olması nedeniyle kardiyak hasar sonrası kapiller damarlardan hızla dolaşıma salınır ve diğer kalp hasarı belirteçlerine göre erken dönemde kanda saptanabilir. Serumdaki patolojik yükselmeler şikayetlerin başlamasından sonra 1-4 saatte saptanır, 6-9 saatte tepe değerine ulaşır ve 18-24 saatte normale döner. Kalp kasından hızla salındıktan sonra böbrekler yoluyla hızla atılır. Serumda hızla yükselip ve sonrasında hızla atılımı AMİ erken tanısında avantaj sağlar. Ancak özgüllüğü olmadığı için pozitif prediktif değerinden ziyade negatif prediktif değeri daha güvenilirdir (45). Ancak hızla yükselme ve ardından hızla serumdan temizlenmesi nedeni ile kanda saptanabilir olduğu süre kısadır ve şikâyetlerinin üzerinden 6 saatten fazla geçen hastalarda dikkatli olunmalıdır. Serum myoglobin düzeyleri böbrek yetmezliği, iskelet kasının kronik hastalıklarında veya travma hastalarında yüksek ölçülebilir. Ancak myoglobinle ilgili

yapılan çalışmaların çoğunda bu hastalar dışlandığı için özgüllüğü sanılandan düşük olabilir.

Troponinler

Kardiyak troponinler, aktin ve myozinin kalsiyuma bağlı etkileşimini düzenlerler. Üç tip kardiyak troponin vardır; Troponin I (cTnI), troponin T (cTnT), troponin C (cTnC). Troponin C düz kasta bulunan troponin izoformu ile aynı olduğundan kardiyak özgüllüğü yoktur. Kalp kasında bulunan troponin I ve T iskelet kasında bulunanlardan genetik olarak farklıdır ve kardiyak özgüllükleri yüksektir. Kardiyak özgüllük en çok troponin I'da belirgindir. Günümüzde troponin I kalp dışında hiçbir dokuda bulunamamıştır. Troponin salınımı proteinin kas hücresindeki yerleşimi ile ilişkilidir. Normalde az miktarda troponin stoplazmada serbest olarak bulunurken, çoğunluğu kas fiberlerine yapısal olarak bağlıdır. Bu nedenle bifazik salınım söz konusudur. Myokardiyal iskemi sonrası sitoplazmadaki serbest formların erken dönemde salınımı sonrası, doku nekrozu ve dejenerasyonu ile yavaş fakat büyük miktarlarda salınım olur. CK-MB ile yaklaşık aynı zamanda serumda ölçülebilir konsantrasyona ulaşır. Fakat daha uzun süre yüksek kalır. Bu nedenle AMİ'nin geç dönem tanısında iyi bir belirteçdir.

Kardiyak troponin T sağlıklı bireylerde serumda bulunmayan 37.000 dalton büyüklüğünde bir proteindir. Fakat polimyozit, dermatomyozit gibi kronik kas hastalığı bulunan hastalar ve böbrek yetmezliği olan hastalarda serumda ölçülebilir. Akut koroner bir olay sonrası yaklaşık dört saatte yükselir ancak bazı hastalarda semptomdan 10 saat sonrasında kadar yükselmeyebilir. AMİ sonrası seviyesi 4-8 gün kadar yüksek kalır. Semptomlar başladıktan sonra sensitivitesi ilk 4 saatte %50, ilk 6 saatte %75, 12 saatte %100'e yakındır. Akut kardiyak bir olay sonrası serumda yavaş yükselmesi, acil serviste AMİ tanısını dışlamadaki faydasını ciddi şekilde kısıtlamaktadır. cTnI 21.000 dalton büyüklüğünde kalsiyum yokluğunda aktine bağlanarak myositlerin kontraksiyonunu engelleyen bir inhibitör proteindir. cTnT'nin aksine cTnI myokardiyal hasarı olmayan hastalarda serumda bulunmaz. Hastaların kronik kas hastalığı olmasından etkilenmez. Troponin I myokardiyal hasar sonrası 4-6 saatte yükselir, 12-18 saatte tepe değerini yapar ve 6 gün kadar yüksek kalır. Semptomların başlamasından itibaren ilk dört saatte duyarlılığı oldukça düşük olmakla beraber 6 saatten sonra hastaların %96'sından fazlasında saptanır. AMİ tanısında duyarlılığı yaklaşık %100'dür. AMİ için cTnT'den daha özgül bir belirteçdir (11,45)

Erken dönemde bakılan kardiyak belirteçler normal bulunabileceği için, kan örnekleri hem hastaneye başvuruda ve hem de izlemin 6-9. saatlerinde alınmalıdır. AMİ olan

hastaların %98'i semptom başlangıcından 6 saat sonra Troponin I kullanılarak doğru teşhis edilebilmektedir.

Troponin artışı bulunan koroner olmayan durumlar

Ağır konjestif kalp yetersizliği

Akut veya kronik aort disseksiyonu

Aort kapak hastalığı veya hipertrofik kardiyomiyopati

Kardiyak kontüzyon, ablasyon, pacing, kardiyoversiyon

Enflamatuvar hastalıklar (örn.miyokardit, endokardit)

Hipertansif kriz

Taşiaritmi ve bradiaritmiler

Pulmoner emboli, ağır pulmoner hipertansiyon

Hipotroidi

Apikal balonlaşma sendromu

Kronik veya akut böbrek işlev bozukluğu

İnme veya kanama dahil nörolojik hastalıklar

İnfiltratif hastalıklar, örn.amiloidoz, hemakromatoz, sarkoidoz

İlaç toksisitesi, örn.adriamisin, 5FU, herceptin, yılan zehiri

Beden yüzey alanının >%30'unu etkileyen yanıklar

Rabdomiyoliz

Özellikle solunum yetersizliği veya sepsis gibi kritik hastalıklar (49).

2.4.3. Ekokardiyografi

Bozulmuş duvar hareketleri ve Mİ'nin anatomik komplikasyonlarını göstermede oldukça yararlıdır. Sol ventrikül sistolik işlevi İKH olan hastalarda önemli bir prognostik değişkendir ve ekokardiyografi (EKO) ile kolayca ve doğru olarak değerlendirilebilir (42).

Deneyimli ellerde, iskemi sırasında sol ventrikül duvarının çeşitli bölümlerinde geçici lokalize hipokinezi ya da akinezi saptanabilir. İskemi geçtiğinde duvar hareketleri normalleşir. Ayrıca aort darlığı, aort disseksiyonu, pulmoner emboli ya da hipertrofik kardiyomiyopati gibi ayırıcı tanılar konulabilir. Yine stres EKO iskemiye ilişkin objektif kanıt elde etmek amacıyla stabil hastalarda yararlı olabilir (46).

2.5. UAP/NSTEMİ'da risk belirlenmesi

AKS'lar hızlı karar verilip tedavi planı yapılması gereken klinik durumlardır. İlk değerlendirme sırasında öncelikli olarak üzerinde durulması gereken konu reperfüzyon tedavisi gerektiren Mİ hastalarının belirlenmesidir. STEMİ olan hastaların hiç zaman kaybetmeden trombolitik tedavi alması veya perkütan girişimle damarın açılması gerekir. Geriye kalan NSTEMİ hastalarında ise risk belirlenmesi yapıp tedavi yaklaşımı ona göre planlanmalıdır. ACC/AHA klavuzu AKS'li hastaları düşük, orta ve yüksek kategorilerine, ESC klavuzu ise yalnızca düşük ve yüksek risk kategorilerine ayırır (Tablo 4). Risk ayırımının birden fazla amacı vardır:

- 1- Hastanın ölüm ve diğer koroner olayların gelişmesi açısından ne gibi bir risk altında olduğunu ve prognozu belirlemeye çalışmak
- 2- Bu belirlemeye göre tedavi merkezinin seçimi ve hastanın yönlendirilmesini yapmak
- 3- İlaç seçimi ve revaskülarizasyon yapmak
- 4- Hastaya en ideal yaklaşımı yaparak maliyeti olumlu yönde etkilemek.

Hastaların AKS açısından değerlendirilmesinde anamnez, KAH risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve fizik muayene oldukça yarar sağlar. Daha sonra 12 derivasyonlu EKG kaydı, Tn'ler ve CK-MB gibi kardiyak belirteçlerin bakılması, acil servis şartlarında hastalarda risk sınıflaması yapılmasını sağlar. Bu durumda semptomları olasılıkla AKS'e bağlı olanlar ile olası/kesin AKS'li hastalar içerisinde ölüm, Mİ için yüksek ve düşük risk taşıyanlar belirlenebilir (48).

Risk sınıflandırılması hastaların nerede takip edileceklerinin belirlenmesi ve tedavi yönteminin belirlenmesi açısından önemlidir. Yüksek riskli hastalar koroner yoğun bakım ünitesinde, orta riskli hastalar Acil Serviste veya yataklı bir serviste monitörizasyonun mümkün olduğu bir yerde takip edilmelidir. Düşük riskli hastalar ise ayaktan takip edilebilir (6,46). Düşük riskli hastalarda 30 günde ölüm veya Mİ izlenmezken; orta riskli grupta %1,2 yüksek riskli grupta ise %1,7 oranında ölüm izlenmiştir.

ACC/AHA ve ESC klavuzlarında belirtilen risk sınıflaması dışında, Antman ve arkadaşları **TIMI Risk Skoru** olarak isimlendirilen risk skorlama sistemini geliştirmişlerdir (43, 48).

Bu skorlama sistemine göre hastalardaki kriterler:

- 1) Yaşın 65'ten büyük olması
- 2) 3 veya daha fazla risk faktörü olması
- 3) Objektif olarak gösterilmiş KAH öyküsü olması
- 4) Son 7 gün içinde aspirin kullanımı
- 5) Son 24 saat içinde 2 veya daha fazla anjinal atak

6) Yükselmiş kardiyak belirteçler sorgulanır

Yukardakilerden her birine 1 puan verilir.

Risk grubu	hafif	orta	ağır
Skor	0-2 puan	3-4 puan	5-7 puan

Tablo 3: ACC/AHA Klavuzuna göre UAP'li Hastalarda Kısa Dönem Ölüm veya Non Fatal Mİ Riski

	Yüksek olasılıklı	Orta olasılıklı	Düşük olasılıklı
Özellik	Aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı	Yüksek olasılık özelliklerinin yokluğunda aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı	Yüksek ve orta olasılık özelliklerinin yokluğunda aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı
Öykü	Göğüs yada sol kol ağrısı ya da daha önce belirlenmiş anjina benzeri yakınma, MI dahil bilinen koroner arter hastalığı	Esas olarak göğüs ya da sol kol ağrısı Yaş > 70 Erkek cinsiyet Diabetes Mellitus	Herhangi bir orta olasılık özelliğinin yokluğunda muhtemel iskemik semptomlar
Fizik muayene	Geçici mitral yetmezliği hipotansiyon, aşırı terleme, pulmoner ödem ya da raller	Ekstra kardiyak vasküler hastalık	Palpasyonda ortaya çıkabilen göğüs ağrısı
EKG	Yeni ya da büyük olasılıkla yeni semptomlarla birlikte ST segment deviasyonu ($\geq 0,05$ mV) ya da T dalga inversiyonu ($\geq 0,2$ mV)	Sabit Q dalgaları Yeni olduğu gösterilmemiş ST segment yada T dalgaları	R dalgalarının belirgin olduğu derivasyonlarda T dalga düzleşmesi ya da inversiyonu Normal EKG
Kardiyak enzimler	Artmış kardiyak TnI, TnT ya da CK-MB	Normal	Normal

* Kumar A, Cannon P. Acute Coronary Syndromes: Diagnosis and Management, Part I Mayo Clinic Proc. october 2009;84(10):917-938

Tablo 4: Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Klavuzuna göre AKS’ da risk sınıflaması

Yüksek Risk	Düşük Risk
<ul style="list-style-type: none">• Tekrarlayan iskemi• Tekrarlayan göğüs ağrısı• Dinamik ST değişikliği• Troponin yüksekliği• Hemodinamik bozukluk gelişmesi• Tekrarlayan VT/VF	<ul style="list-style-type: none">• Gözlem süresinde iskeminin tekrarlamaması• Troponin enzim yüksekliğinin olmaması• ST değişikliği olmaması (normal EKG veya yalnızca T değişikliği)

2.6. TİROİD BEZİ VE HORMONLARI

Tiroid bezinin fonksiyonel birimleri, kolloidle dolu 15-500 µm çapındaki küresel foliküllerdir. Folikül tek sıralı kübik epitelle çevrilidir ve bu hücreler kolloidin başlıca maddesi olan tiroglobulini sentezler. Bu hücrelerin hemen yanında seyrek olarak kalsitonin salgılayan parafoliküler hücreler bulunur. Tiroid hormon sentezi, ön hipofizden salgılanan Tiroid Stimulan Hormon (Tirotropin, TSH) tarafından bir negatif feed-back mekanizmasıyla kontrol edilir. TSH salgılanması ise hipotalamustan salınan Tirotropin Serbestleştirici Hormon (TRH) ile ayarlanır. Ayrıca tiroid hormon sentez aşamasında otopregülatuar mekanizmalar da önemli rol oynamaktadır. Tiroid hormonlarının ana maddesi tirozin ve iyottur. İyot ince barsaklardan iyodür olarak emilir, dolaşım ile tiroide gelir. Hormonların sentez ve metabolizması kısaca şu aşamalardan geçer (50-52).

- 1) İyodürün tutulması, peroksidaz ile oksidasyonu ve serbestleştirilmesi
- 2) Tirozin içeren tiroglobulin sentezi
- 3) İyodun tirozine bağlanması ve organifikasyonu
- 4) Monoiodotironin (MİT) ve diiodotironin (DİT)' in birleşerek Triiodotironin (T3) ve tiroksin (T4) oluşturması
- 5) Kolloid tiroglobulinin hidrolizi ile MİT, DİT, T3, T4'in serbestleşmesi ve dolaşıma salgılanması
- 6) MİT ve DİT'lerin deiodinasyonu ve iyodun tekrar tiroid içinde kullanımı.

Plazmada total T4 konsantrasyonu 5-12 µg/dl, total T3 konsantrasyonu ise 80-200 µg/dl kadardır. Bu hormonların büyük kısmı, tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), tiroksin bağlayıcı prealbumin (TBPA) ve albumine bağlı olarak bulunur. Normalde kandaki T4'ün yaklaşık %0.04'ü, T3'ün ise %0.4'ü serbest şekilde bulunur. Aktif olan kısım serbest kısımdır. Tiroid bezinin salgıladığı asıl hormon T4'dür. T3'ün % 96-98'i periferde T4'ün 5'- Monodiodinaz (5'-MDI) enzimi ile deiodinasyonu sonucunda oluşur. T3 yapımının asıl yolu T4'deki dış zincirinden enzimatik deiodinasyondur. Alternatif olarak T4 iç halkasından deiodinize olur ve revers T3 (rT3) meydana gelir, bu T3'ün inaktif formudur. Üç tip iodoironin deiodinaz enzimi mevcuttur. Bu enzimler karaciğer, böbrek, beyin, tiroid, fetal dokular, plasentada bulunurlar. Birçok ilaç ve fizyolojik durum yanında siroz, kronik böbrek yetmezliği, sepsis gibi ağır sistemik hastalıklar, açlık ve cerrahi girişimlerin periferdeki T4'ün T3'e dönüşümünü inhibe ettiği bilinmektedir. Deiodinasyonlar devam eder ve metabolitler idrarla atılır, bir kısmı ise safra yoluyla atılır. T4'ün yarılanma süresi 8 gün, T3'ün yarılanma süresi ise 24 saattir.

2.6.1. Tiroid Hormonlarının Etkileri

Tiroid bezinin salgıladığı hormonlar anabolik hormonlardır. Hemen tüm hücrelerde, nükleusa ve mitokondrial spesifik reseptörlere etkiyerek, hücre enzim sistemlerini, aktif iyon transportunu ve protein sentezini artırır. Membranlardaki Na-K-ATPaz enzimi üzerinden oksijen tüketimini ve ısı oluşumunu, sonuçta da bazal metabolizmayı artırır. Somatik ve mental gelişimi artırıcı etkileri vardır. Karbonhidrat metabolizmasında, glikozun absorpsiyonundan glikojenolize kadar tüm aşamaları artırır. Yağ metabolizmasında artışa neden olur. Serbest yağ asitleri artar, kolesterol, fosfolipid ve trigliseridlerin miktarı azalır. Solunum sisteminde, oksijen tüketimi ve karbondioksit oluşumu artar, solunum frekansı ve derinliği değişir. Gastrointestinal kanalda motilite artışına neden olur. Hormon fazlalığında ileri derecede sinirlilik, anksiyete, paranoya gibi psikonörotik eğilimler gelişir. Kaslarda hormonların az miktarda artışı sert kasılmalara neden olur. Aşırı hormon salınımında ise katabolizmanın artmasına bağlı kaslarda zayıflık oluşur. Hormon eksikliğinde ise kaslarda tembellik, kasılmalardan sonra yavaş gevşeme olur. Özetle; kan akımı ve kalp debisini artırır. Kalp hızını artırır. Kardiyak kontraksiyon gücünü artırır. Kan hacmini ve arteriyel basıncı artırır. Adrenerjik reseptör aktivitesini ve postreseptör yanıt yeteneğini artırarak katekolaminlerin etkilerini şiddetlendirir (52).

Diğer endokrin bezler üzerine etkisi: İnsülin, ACTH, glikokortikoid artışına neden olur. Hormonların azlığı da çokluğu da seksüel disfonksiyona, libido kaybına yol açar.

2.6.2. Tiroid Fonksiyon Testleri

Plazma Total T4 (TT4): Tiroid bezi fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılır. Normal değerleri 5-12 µg/dl. Gebelikte, östrojen alımında, TBG yüksekliğinde, salisilat alımında yüksek seviyeler ölçülür. Androjen, kortikosteroid, antikonvülzan alanlarda, kronik böbrek ve karaciğer hastalıklarında düşük seviyeler saptanır.

Plazma Serbest T4 (FT4): Radyoimmünassay yöntemiyle yapılan test tiroidin fonksiyonel durumunu belirten en iyi testtir. Gebelik ve TBG'yi etkileyen faktörlerden etkilenmez. Normal seviyesi 0.7-2.1 ng/dl 'dir.

Plazma Total T3 (TT3): TBG 'deki değişikliklerden etkilenir. Normal düzeyi 80-200 ng/dl' dir.

Plazma Serbest T3 (FT3): Radyoimmünassay yöntemiyle seviyesi tespit edilebilir. Gebelik ve TBG'yi etkileyen diğer faktörlerden etkilenmez. Normal düzeyi 0.2-6.5 ng/dl' dir.

T3 resin uptake testi (RT3U): Tiroid hormonları bağlayan proteinlerdeki hormonlar

tarafından doldurulmamış bağlayıcı uçların ölçülmesidir. Serbest hormon düzeyi hakkında dolaylı bilgi verir. Hipertiroidi ve ötiroid hasta sendromunda artar, hipotiroidi ve hamilelikte azalır. Normalde % 23-35'tir.

TSH düzeyi: Normali 0.3-5.0 mU/L'dir. Primer hipotiroidide daima yüksek bulunur.

2.6.3. Tiroid Hormonlarının Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Tiroid hormonlarının kardiyovasküler sistem üzerinde belirgin etkileri vardır (50-52). Aşık hipotiroidizm ve hipertiroidizm tiroid hormonlarının eksikliği ya da fazlalığı nedeniyle kalp ve vasküler sistem üzerinde ve ilgili hemodinamik düzenlenme ile ilişkili olarak pek çok semptom ve bulgu gösterir (53). Geçtiğimiz yıllarda subklinik tiroid disfonksiyonlarının kardiyovasküler sistem üzerinde artmış risk oluşturduğu ortaya konmuştur. Akut ve kronik kardiyovasküler hastalıklarda tiroid hormon metabolizmasındaki değişiklikler ve kardiyovasküler sisteme etkileri giderek daha da belirginleşmiştir (52).

Tiroid hormonlarındaki değişiklikler kardiyak etkilerini 3 farklı yoldan oluşturmaktadır.

1. Kardiyak miyositlerdeki nükleer T3 reseptörlere direkt bağlanma ile oluşan etkiler.
2. T3 ün sempatik sistem duyarlılığı üzerine olan direkt etkisi
3. T3 ün periferde oluşturduğu hemodinamik değişiklikler sonrası artmış kardiyak dolum ve kardiyak kontraktilitedeki modifikasyonlar (50,51).

Tiroid hastalıkları toplumda oldukça yaygın olarak görülmekte, tiroid hormonu kardiyovasküler sistemi belirgin olarak etkilemektedir. Bu etkiler miyosit nükleus ve reseptörleri yoluyla doğrudan, hemodinami ve otonomik sinir sistemi yoluyla dolaylı olarak karşımıza çıkar. Nükleer düzeyde gen ekspresyonu üzerinden miyozin ağır zincir alfa/beta oranını, kalsiyum ve glukoz alımını değiştirerek miyokardiyal kontraktiliteyi, sistemik vasküler rezistans, termogenez ve laktat üretimi üzerinden artyükü, kan hacmi ve eritrosit kitlesini, anjiyotensin aldosteron sistemi aktivasyonu ve renal sodyum atılımını değiştirerek önyükü etkilemektedir. Hipertiroidide kardiyovasküler ve serebrovasküler morbidite ve mortalite artmış, hipotiroidide ise ateroskleroz ve kardiyovasküler mortalite artmıştır. Ayrıca kardiyak yapıda ve fonksiyonlarda bozukluklar görülmektedir. Tedavi kardiyovasküler bozuklukları ve artmış riski geri döndürmektedir. Subklinik hipertiroidide hipertiroididekine, subklinik hipotiroidideyse hipotiroididekine benzer kardiyak bozukluklar ve risk artışı olduğu bildirilmekte, son zamanlarda subklinik hipertirodi ve hipotiroidide de tedavi verilmesi görüşü giderek ağırlık kazanmaktadır. Kardiyovasküler sistemde fonksiyonel ve yapısal bozukluklara yol açan, mortalite ve morbidite artışı yapan

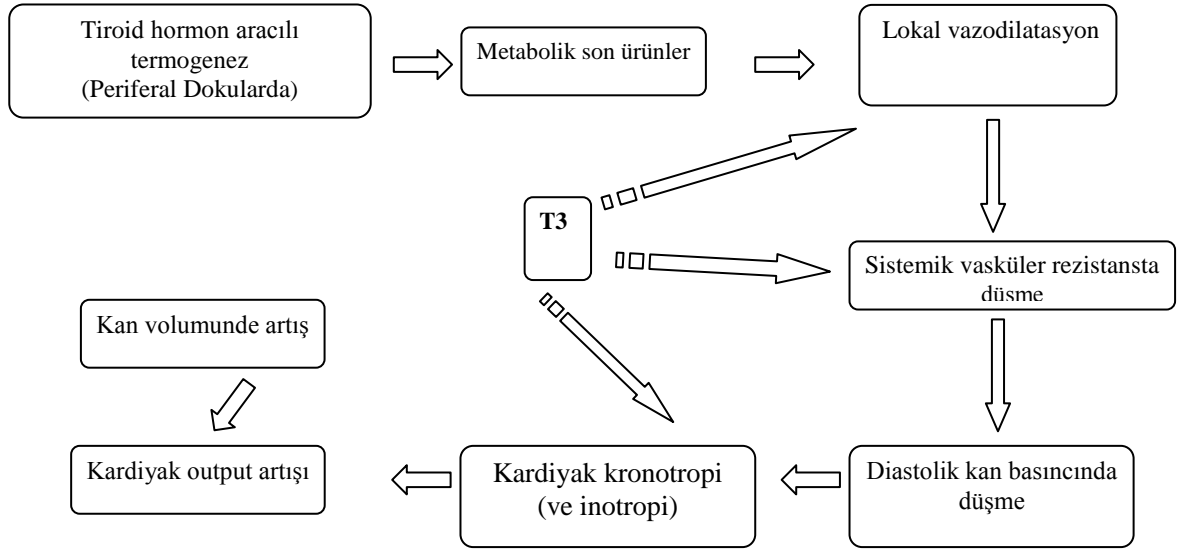
tiroid hastalıklarının tanı ve tedavisine gerekli önem verilmeli, hastalığın ve hormon düzeylerinin takibi dikkatli ve sıkı bir şekilde yapılmalıdır (52).

Tiroid bezi, hipofizden salınan tiroid stimulan hormonu (TSH) etkisiyle tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) olmak üzere iki hormon salgılamakta, etkilerini bu iki hormon vasıtasıyla göstermektedir. T3, T4'e göre çok daha kuvvetli etkiye sahiptir. T4 periferde monodeiodinizasyonla T3'e dönüştürülür (54). T3 etkilerini nükleer ve nükleer olmayan düzeyde gösterir. Nükleer düzeydeki etkileri gen ekspresyonunun düzenlenmesi üzerindedir. Tiroid hormonu hemen hemen tüm dokularda ve metabolik süreçlerde etkin olmasına rağmen etkileri en belirgin olarak kardiyovasküler sistemde karşımıza çıkmaktadır. Tiroid-kardiyovasküler sistem ilişkisi 200 yılı aşkın zamandır bilinmektedir (55). Tiroid hormonu kardiyovasküler etkilerini doğrudan ve dolaylı olarak göstermektedir. Doğrudan etkilerini miyositlere reseptör ve nükleer düzeyde etkileyerek, dolaylı etkilerini ise hemodinamiyi ve otonomik sinir sisteminde sempatik tonusu değiştirerek gösterir (52).

Tiroid hormonu periferik oksijen kullanımını ve substrat gereksinimini artırır, kardiyak kontraktiletiyi doğrudan ve dolaylı olarak etkiler, arteriyollerde dilatasyon yaparak sistemik vasküler rezistansı azaltır. Bu vasküler düz kaslarda gevşeme başlatıcı etkisine ve termogenezdaki artışa bağlıdır. Sistemik vasküler rezistanstaki azalma efektif arteriyel dolum azalmasına yol açar. Renin seviyesinde artış, anjiyotensin-aldesteron sisteminde aktivasyona yol açar, sonuçta renal sodyum ve su tutulumu olur, plazma hacmi artar. Ayrıca eritropoetin salınmasındaki artış da eritrosit kitlesini artırır (56).

2.6.4. Tiroid Hormonun Miyositler Üzerine Etkileri

Miyosit çekirdeğinde tiroid hormonu reseptörleri vardır. T3 bu nükleer reseptörlere ve steroid hormonları reseptör ailesinden diğer reseptörlere bağlanarak etki eder (57). Diğer koaktivatörler yardımıyla etkilerini ideal düzeyde tutar. Tiroid hormonu eksikliğinde bu reseptörlerin sayısı (T3 nükleer reseptör alfa 1) artarken, fazlalığında azalır (58). Tiroid hormonu miyositlerde ve düz kas hücrelerinde gen ekspresyonunu değiştirir. Miyositlerde yapısal ve fonksiyonel protein yapım oranlarını değiştirmesi kardiyak yapıda ve fonksiyonlarda değişikliğe yol açar. Miyozin ağır zincir alfa oranını artırıp, beta oranını azaltarak kardiyak kontraktilete artış sağlar. Sarkoplazmik retikulum proteinlerinden kalsiyum ATPase 2a'yı (SERCA 2a) artırırken, fosfolambanı azaltır. Bu proteinler sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınım ve aktif geri alım hızını düzenler. Bu yolla kasılma ve gevşeme hızında ve fonksiyonunda değişiklik oluşturur.



Şekil 3: Dokularda oksijen tüketimi ve termogenezisde tiroid hormon aracılı etkilerin kardiyovasküler sistem üzerinde değişiklikler oluşturduğunu gösteren bir model (Endocrin mechanisms in hypertension. Vol.2.New York: Raven Press 1989).

Ayrıca beta 1 adrenerjik reseptörleri ve guanin nükleotid düzenleyici proteinleri pozitif, adenilaz siklaz aktivitesini negatif yönde değiştirerek adrenerjik aktivitede artış yapar. Miyosit hücre zarında sodyum-potasyum ATPase (Na-K ATPase), sodyum-kalsiyum değiştiriciyi ve voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını etkileyerek hücre içi kalsiyum ve potasyum seviyelerini değiştirir, inotropi ve kronotropiyi etkiler (58). Uyarılabilirlik artışı ve ritim bozukluklarına zemin hazırlar.

Hayvan deneylerinde kalp yetersizliği ve infarktüs sonrası kısa süreli ve düşük dozda tiroid hormonu verilmesinin olumlu etkileri gösterilmiş, bu etkinin esas olarak miyozin ağır zincir alfa oranını artırmasından kaynaklandığı, SERCA 2a artışının daha az etkili olduğu gösterilmiştir (59). Tiroid hormonu kardiyovasküler sistemi fizyolojik ve patolojik koşullarda etkilemektedir.

Tablo 5: Tiroid Hormonlarının Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri

Direkt	İndirekt
Myosit spesifik genlerin regülasyonu	Artmış adrenerjik aktivite
Tiroid hormon reseptörlerinin regülasyonu	Artmış kardiyak iş
Artmış kardiyak kontraktilite	Kardiyak hipertrofi
Düşük vasküler resistans	Artmış kan volümü

2.6.5. Tiroid Hastalıkları Epidemiyolojisi

Tiroid hastalıkları toplumda oldukça yaygın olarak görülmekte, iyot eksikliğinin olduğu bölgelerde endemik olarak karşımıza çıkmaktadır. Hipertiroidi %0.3-3, hipotitroidi %1-4 oranında görülmektedir. İleri yaşlarda ve kadın cinsiyette hipotitroidi sıklığı artmaktadır. Subklinik hipertiroidi insidansı %0.5-3.9 görülürken yaşlılarda %11.8'e kadar arttığı bildirilmiştir (60). Subklinik hipotitroidi insidansı %5-15 civarındadır (10). Son yıllarda subklinik hipertiroidi ve subklinik hipotitroidi de kardiyovasküler etkilenmeler olduğu, bu nedenle tedavi edilmesi gerektiği görüşü giderek ağırlık kazanmaktadır.

Hipertiroidi

Artmış tiroid hormonu yapımı ve baskılanmış TSH düzeyi mevcuttur. En sık sebebi diffüz toksik guatr olarak bilinen Graves hastalığıdır (Diffüz Toksik Guatr). İkinci sıklıkla toksik nodüler guatr (otonomik nodül) gelmektedir.

Hipertiroidi ve Kardiyovasküler Sistem

Sinüzal taşikardi en sık görülen kardiyovasküler bulgudur. Sıklıkla kalp hızı 100/dakikanın üzerindedir ve geceleri de devam etmektedir. Sempatik tonus artışı, parasempatik tonus azalması ve miyokardiyal hücrelerin aksiyon potansiyeli ve depolarizasyon sürelerinin kısalmasına bağlı olarak karşımıza çıkmaktadır. Atriyal aritmilerin sıklığı da artmaktadır. Sinus taşikardisinden sonra ikinci sıklıkla atriyal fibrilasyonla (%10-15) karşılaşılır (61).

Kardiyak atım hacmi, plazma hacmi ve sempatik tonus artışlarına, sistemik vasküler rezistanstaki azalmaya bağlı olarak sistolik hipertansiyon ve nabız basıncında genişleme görülebilir, üfürümler duyulabilir.

Miyozin ağır zincir alfa/beta oranı ve SERCA 2a'nın artışına, kalsiyum ve glukoz alımındaki iyileşmelere bağlı olarak miyokardiyal kontraktilite artmaktadır. Doğrudan sistemik vasküler rezistans azalmasına, termogenez ve laktat artışına bağlı olarak artyük azalmaktadır. Ayrıca kan hacmi ve eritrosit kitlesi artışına, anjiyotensin-aldosteron sistemi aktivasyonuna ve renal sodyum atılımı azalmasına bağlı önyük artmaktadır (58).

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

Hipertiroidide kardiyovasküler semptomlar

- Çarpıntı (sinüs taşikardisi, başta AF olmak üzere SVT)
- Egzersize intolerans
- Nefes darlığı
- Anjina benzeri göğüs ağrısı
- Periferik ödem
- Konjestif kalp yetmezliği
- Nabız basıncında artış

Tedavi Yaklaşımı

Hipertiroidili hastalarda kardiyovasküler ve serebrovasküler morbidite ve mortalite artmıştır (52). Tedavi yaklaşımı sebebin ortadan kaldırılması, ötiroidinin sağlanmasıdır. Semptomların ortadan kaldırılmasında beta bloker ilaçlar kullanılabilir. Beta bloker ilaçlar kalp hızını ve periferik T4-T3 dönüşümünü azaltmasına rağmen sistolik ve diyastolik kontraktıl performansı değiştirmemektedir. Sistolik ve diyastolik performans ancak hormon düzeyinin kontrolüyle düzelmektedir.

Hipertiroidideki düzelme atriyal fibrilasyonunda 8-10 haftada normale dönmesini sağlayabilmektedir (52,58,61). Ötiroidi sağlandıktan sonra sinus ritmine dönmeyen hastalarda elektriksel ya da medikal kardiyoversiyon uygulanmalıdır. Bu hastalarda atriyal fibrilasyonda antikoagülasyon yapılması tartışmalıdır. Emboli riskini artıran eşlik eden durumların varlığında antikoagülasyon önerilmekteyken ek risk olmaması durumunda kanama riski artacağından dikkatli olunmalıdır. Antikoagülan ilaçların metabolizmalarının hipertiroidiye bağlı değişmesi kullanımlarını zorlaştırmaktadır.

Subklinik Hipertiroidi

TSH düzeyinin düşük, serbest T3 ve T4 düzeylerinin normal olması ile teşhis edilir. Hastalarda hipertiroidi semptomları yoktur ya da çok hafiftir. Ancak hipertiroidi de olduğu gibi kalp hızında, supraventriküler aritmi riskinde ve sol ventrikül kitlesinde artma, diyastolik fonksiyonlarda bozulma, egzersiz toleransı ve sistolik performansda azalma olabilmektedir. Ayrıca kardiyak yapıda değişiklikler, atriyal fibrilasyon riski ve kardiyovasküler mortalitede artış bildirilmiştir (60). Tiroid replasman ya da süpresyon tedavisinin uygunsuzluğu en sık karşılaşılan nedendir. Olumsuz sonuçları önlemek için 8-12 haftalık hormon takipleri önerilmektedir. Ayrıca altta yatan bir tiroid bozukluğu varsa tedavi edilmelidir. TSH düzeyi 0.1 mU/L'in altında olduğunda antitiroid tedavi önerilmektedir. Oluşan kardiyovasküler bozukluklar erken tedavi ile geri

döndürülebilmektedir. TSH düzeyi 0.1-0.4 mU/L arasında olduğunda rutin tedavi verilmesi önerilmemektedir (60, 61).

Tablo 6: Subklinik Hipertiroidinin KVS üzerine etkisi (86)

<ul style="list-style-type: none">• Artmış kalp hızı, sol ventrikül kitlesi ve kardiyak kontraktilite• Diyastolik disfonksiyon, ventriküler ejeksiyon fraksiyonunda düşme• Atrial aritmiler• Atrial fibrilasyon insidansında artış• Emboli riskinde artış• Sol ventriküler hipertrofi• Otonomik disfonksiyon (kalp hızındaki azalma gibi)

Hipotiroidi

Tanı TSH düzeyinin yüksek, serbest T4 ve/veya T3 düzeylerinin düşük olmasıyla konur. Sıklıkla tiroid hastalıklarının cerrahi ya da radyoaktif iyot ile tedavisi sonrası ya da Haşimoto hastalığına bağlı ortaya çıkmaktadır. Klinik bulgular hipertiroidinin tersidir. Kalp hızında, atım hacminde ve kardiyak atım hacminde azalma, sistemik vasküler rezistansta artma görülür. Nabız basıncında daralma ve hafif hipertansiyon görülebilir. Ancak klinik hipertiroidideki kadar dramatik değildir.

Miyokardiyal kontraktilitede azalma, sistolik ve diyastolik fonksiyonlardaki bozukluğa (tiroid hormonunun gen ekspresyonunda yaptığı değişikliklere bağlı) ve azalmış oksijen kullanımına bağlıdır. Maksimum boşalma ve erken dolum zamanlarında uzama görülür.

Kalp hızındaki düşme atriyoventriküler bloklara dahi neden olabilir. Hipotiroidide atriyal aritmilerle nadiren karşılaşılırken, daha çok ventriküler ektopiler ve QT intervalinde uzama görülür. Kalp hızı değişkenliğinin azalmış olduğu belirlenmiştir (61). Kolesterol ve trigliserid düzeylerindeki artış, ateroskleroza artırmaktadır. Ayrıca serum kreatin fosfokinaz iskelet kası formu (CK-MM) yüksek olarak saptanmaktadır. Perikardiyal efüzyon ve kalp yetersizliği görülebilmektedir (58).

Hipotiroidide kardiyovasküler semptomlar

- Bradikardi
- Diyastolik hipertansiyon
- Nabız basıncında azalma
- Sessiz prekardiyum
- Kontraktilitede azalma

- abuk yorulma, halsizlik

Tedavi yaklaşımı

Tiroid hormon replasman tedavisi verilmektedir. Tiroksin hipotiroidiye bağlı oluşan tüm kardiyovasküler bozuklukları geri döndürür (58). Bu hastalarda ateroskleroza daha sık rastlandığı için tedaviye düşük doz ile başlanıp tedrici olarak doz artışı yapılmalıdır. Altı-sekiz haftada bir hormon düzeyleri ölçülmelidir.

Subklinik Hipotiroidi

Tanı TSH düzeyinin yüksek, serbest T4 ve T3 düzeylerinin normal sınırlarda olması ile konur. Klinik olarak anlamlı bir bozukluk saptanmamaktadır. Ancak kardiyak fonksiyonlarda hafif derecede azalma ve kardiyovasküler morbiditede artış gözlenmektedir (62,63). Sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının etkilendiği, kardiyorespiratuvar egzersiz kapasitesinin azaldığı, kardiyak yapıda değişikler olduğu gösterilmiştir (63). Parasempatik aktivitenin baskılanmış olduğu belirlenmiştir. Serum kolesterol düzeylerinin arttığı ya da değişmediğine dair yayınlar mevcuttur (62-64).

Bu hastalara tedavi verilmesi gerekliliği halen tartışmalı olmakla birlikte yapısal ve fonksiyonel bozuklukların saptanması, replasman ile kardiyovasküler ve otonomik fonksiyonların düzelmesi tedavi verilmesi düşüncesini desteklemektedir. Özellikle TSH düzeyinin 10 mU/L üzerinde olduğu durumlarda tedavi verilmesi son zamanlarda ağırlık kazanmıştır (65). TSH düzeyinin 4-10 mU/L arasında olduğu durumdaysa tedavi verilmemesi görüşü daha çok destek bulmaktadır.

Subklinik hipotiroidi en sık görülen tiroid fonksiyon bozukluğudur (66). En son çalışmalarda taranan populasyonun demografik yapısına, özellikle de cinsiyet ve yaş özelliklerine bağlı olarak hastalığın prevalansı %4-10 arasında değişmektedir. Yaşlılarda yapılan bir çalışmada prevalans %7-26 olarak bulunmuştur. Whickam çalışmasında kadınlarda sıklığı %7,5 erkeklerde ise %2,8 olarak belirlenmiştir. Yaşla birlikte sıklığının dramatik olarak arttığı, 65 yaş üzeri kadınlarda ortalama %17,4.e yükseldiği belirtilmekte, ancak daha ileri yaşlarda subklinik hipotiroidinin azaldığı ve 80 yaş üzeri kadınlarda %6,2.ye düştüğü bildirilmektedir (67).

Tablo 7: Hipertiroidi ve Hipotiroidinin KVS üzerindeki Etkilerinin Karşılaştırılması

Hipertiroidi	Hipotiroidi
<ul style="list-style-type: none">• Sistemik vasküler direnç azalır• Kalp hızı artar (>85/dak)• Kardiyak output artar (>7lt/dak)• Kan volümü artar (>%105.5)	<ul style="list-style-type: none">• Sistemik vasküler direnç artar• Kalp hızı azalır (<60/dak)• Kardiyak output azalır (<4,5lt/dak)• Kan volümü azalır (%84,5)

Tablo 8: Subklinik Hipotiroidinin KVS Üzerine Etkileri (86)

Vasküler Etkiler
<ul style="list-style-type: none">• Yüksek serum kolesterol ve LDL(aterojenik)• Düşük HDL• Artmış periferik vasküler direnç• Endotelyum-aracılı vasodilatasyon (NO ve endotelin-I aracılı)• Yüksek serum CRP konsantrasyonları• Kadınlarda artmış periferik damar hastalığı riski• Artmış karotid intima-media kalınlığı
Kardiyak Etkiler
<ul style="list-style-type: none">• QT intervalinde uzama• TSH ≥ 7.0 mIU/L olan yaşlı hastalarda KKY riskinde artış• Ventriküler sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda zayıflama
KKY:konjestif kalp yetmezliği, NO:Nitrit oksit

2.6.6. Kalp Hastalıklarında Tiroid Hormonlarının Değerlendirilmesi

Akut miyokard infarktüsünde, kalp yetersizliğinde T4'ün monodeiyodinasyonla T3'e dönüştürülmesi azalır (T4 normal-yüksek, T3 düşük). Çok daha potent etkilere sahip olan T3 düzeyindeki azalma relatif olarak tiroid hormon eksikliğidir (68,69). Bu durum "Düşük T3 Sendromu" olarak adlandırılır. Ayrıca kalp yetersizlikli hastalarda düşük T3 seviyesi kötü prognozu göstermektedir (69). Akut miyokard infarktüsünden kısa süre sonra serumda T3'ün %20, serbest T3'ünse %40 düştüğü saptanmıştır. Dopamin gibi ilaçların kullanımı TSH salınımını inhibe ederek TSH düzeylerinde azalmaya yol açar (56). By-pass operasyonu sonrası serum total ve serbest T3 düzeylerinde postoperatif dönemde geçici hafif düşmeler bildirilmiştir. By-pass ya da çocuklarda yapılan karmaşık kardiyovasküler

cerrahiler sonrası düşük doz triiyodotironin replasmanının olumlu etkileri bildirilmiştir. Ayrıca amiodaron kullanımı da tiroid fonksiyonlarında çeşitli bozukluklara yol açar.

Ötroid Hasta Sendromu (ÖHS)

Ağır sistemik hastalıklar, fiziksel travma ve psikiyatrik bozukluklar, tiroid hormonlarını, tiroid dokusunda bir hastalık olmadan değiştirebilirler. Bu durumu tarif etmek için "tiroid dışı hastalık sendromu", "ötiroid hasta sendromu" ve "düşük T3 sendromu" gibi çeşitli isimler kullanılmıştır. ÖHS'na bağlı tiroid hormon değişikliklerine, endojen tiroid hastalıklarına bağlı tiroid hormon değişikliklerinden daha sık rastlanır. ÖHS'de saptanan tiroid hormon değişiklikleri genellikle primer veya sekonder hipotiroidizmi taklit eder. Bu hastalarda hipotiroidizmin kesin bulguları olmamakla birlikte, en azından bazı dokularda tiroid hormon etkisinin azalmış olduğu gösterilmiştir. Rastlanan bulgular geçicidir ve altta yatan nedenin tedavisi ile hipofizer-tiroid eksenini normal işlevini kazanır. Bu yüzden, hastalığa adaptasyon sayılabilecek geçici bir hipotiroidizm döneminin oluştuğu ve bu sayede aktif hormon olan T3'ün dokulara ulaşmasının ve primer hastalığın olumsuz etkilerinin azaltıldığı söylenebilir. Başka bir deyişle, meydana gelen geçici doku hipotiroidizmi, organizmanın hastalığa veya açlığa adaptasyonunu kolaylaştırır. ÖHS'de gerçek hipertiroidizm ve hipertiroidizmin tanısı güçlükler yaratır.

ÖHS'nin Klinik Önemi

Bozuk tiroid fonksiyon testleri, tiroid dışı hastalıklarda en az tiroid hastalıklarında oldukları kadar siktir. ÖHS'de görülen tiroid fonksiyon bozuklukları gerçek tiroid bozukluklarını bazen taklit eder, bazen de gizleyebilirler. Ayrıca, tiroid fonksiyon değişikliklerinin şiddeti ve niteliği, kronik hastalığın prognozunu etkileyebilir. Örneğin düşük bir T3 düzeyi karaciğer sirozunda, konjestif kalp yetmezliğinde, ya da olasılıkla diğer hastalıklarda mortalite yüksekliğini gösterebilir. Benzer biçimde TT4 düşüklüğü kronik hastalıklarda mortalite artışını gösterir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Tez çalışması Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alınarak yapıldı. Çalışma 15 Ağustos 2009-15 Temmuz 2010 tarihleri arasındaki dönemde SÜMTF Acil Servisinde AKS tanısı alan hastalarda prospektif olarak yapıldı.

3.1. Çalışma Protokolü

Araştırmaya başlamadan önce çalışma ile ilgili acil servis asistan ve uzmanlarına araştırmanın basamakları ile ilgili bilgi verildi.

Çalışmada hasta grubuna acil servise başvuran AKS düşündüren yeni başlangıçlı (en az 20 dk. en fazla 24 saat) iskemik tipte göğüs ağrılı ya da benzer semptomlu 18 yaşından büyük hastalar alındı. Bu hastalar acil serviste bakım ve tedavilerinin yapılacağı göğüs ağrısı ünitesinde takip edildiler. Kontrol grubu olarak 40 gönüllü seçildi. Çalışmaya başlamadan önce düzenlenen veri toplama formu her hasta için ayrı ayrı dolduruldu. Acil Tıp Anabilim Dalında'da çalışan araştırma görevlisi doktorlar tarafından göğüs ağrısı şikâyeti ile gelen her hastanın ayrıntılı öyküsü alınarak fizik muayenesi yapıldı. Bu aşamada hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi. Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan ve çalışmaya katılmaya gönüllü olarak onam veren tüm hastalara çalışmaya gönüllü katılma belgesi okutularak yazılı onayları alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların tedavi ve yönetimlerinde çalışma nedeniyle herhangi bir aksama ve gecikmeye neden olunmadı.

Dışlanma kriterleri:

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

Çalışmaya alınan hastaların acil servise gelişlerinde yaşları, cinsiyetleri, hastane öncesi ve takipteki kardiyak tedavileri kaydedildi. KAH için risk faktörleri, (DM, hipertansiyon, sigara, aile öyküsü vs.) özgeçmişinde KAH olup olmadığı ve tedavi görmekte olduğu diğer hastalıkları veri formuna yazıldı. Göğüs ağrısı ile gelen hastanın AKS tanısı hastanın öyküsü, geliş ve izlem EKG'leri, geliş kardiyak enzim düzeyleri ve EKO yapılarak konuldu. Göğüs ağrısı olup AKS olarak kabul edilmeyen hastalar ise çalışmadan dışlandı.

Ayırıcı tanı nedeniyle tüm hastalara akciğer grafisi çekilmesinin yanında düşünölen ön tanılara göre ek tanısal tetkikler ve incelemeler yapıldı. Akut koroner sendrom tanısı düşünölen hastalara kardiyoloji konsültasyonu istenilerek kardiyoloji servisine ya da koroner yoğun bakıma yatışları yapıldı. Bazı hastalar acil serviste kardiyoloji konsültasyonunun hemen sonrasında koroner anjiyografi yapılması amacı ile kardiyoloji invaziv laboratuvarına alındı. Hastaların hastanemiz acil servisinde bulunan Ekokardiyografi (EKO) ile kardiyak duvar hareketleri değeriendirildi. EKO'da hipokinezi ve akinezi bulgusu olan hastalar zaman kaybetmeden invaziv laboratuvarına alındı.

Her bir hastanın başvuruda EKG'si çekildikten sonra damar yolu açılarak CK, CK-MB, TnI, FT3, FT4 ve TSH düzeylerini değeriendirmek üzere jelli vacutainer tüplere venöz kan örnekleri alındı. Her bir hastanın demografik verileri, özgeçmiş bilgileri, KAH için risk faktörleri sorgulanarak kaydedildi. Hastaların EKG yorumları; CK, CK-MB, TnI, FT3, FT4 ve TSH düzeyleri; Acil serviste ya da kardiyoloji kliniğinde yapılan EKO sonuçları, koroner anjiyografi (KAG) ve Perkütan transkoroner anjiyoplasti (PTCA) raporları forma eklendi.

Hastalar taburcu olduktan 3 ay ve 6 ay sonra kendileri veya birinci dereceden yakınları ile görüşölerek bu süre içinde tekrar AKS nedenli hastaneye başvuru, hastaneye yatış, AKS nedeni ile invaziv girişim ve ani kardiyak ölüm yönünden sorgulandılar. Veriler yine formlara kaydedildi.

Çalışmada primer sonlanım kriterleri Acil Servise başvuru sırasında, tedavi altında iken, yattığı kardiyoloji kliniğinde invaziv girişim veya trombolitik tedavi esnasında hastanın kaybedilmesi idi. Sekonder sonlanım kriterleri ise taburcu olduktan sonraki 6. aya kadar olan süre içinde hastaların kaybedilmesi idi.

Kontrol grubu ise 18 yaş üzerindeki KAH ve bilinen tiroid fonksiyon bozukluğu olmayan sağlıklı bireylerden seçildi. Bu gruptan da yapılacak çalışma anlatılıp gönüllü olduklarına ilişkin yazılı onam alınarak TSH, FT3 ve FT4 için venöz kan örnekleri alındı. Sonuçlar veri formuna kaydedildi.

3.2. Biyokimyasal Metot

Hastaların başvuruda alınan kan örnekleri S.Ü.M.T.F. Hastanesi Biyokimya laboratuvarında Counter-Beckman cihazıyla serum, üre, kreatinin, CK-MB, troponin Hitachi moduler E 170 cihazıyla FT3, FT4, TSH değerieleri ölçöldü. CK ve CK-MB düzeyleri spektrofotometrik yöntemle ölçöldü. CK-MB için referans aralığı erkek: 0.10-4.94 ng/ml, kadın: 0.10-2.88 ng/ml kabul edildi. Tn I ise Immulite Troponin I kiti ile

chemiluminescence yöntemi ile ölçüldü. Troponin I değeri 0,16 ng/ml'den yüksek kabul edildi. TSH, FT3 ve FT4 düzeyleri ise chemiluminescence yöntemi ile bakıldı. Referans aralığı FT3: 2-4.4 pg/ml, FT4: 0.93-1.7 ng/dl, TSH: 0.27-4.2 µIU/ml kabul edildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen veriler “Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 16,0 for Windows” bilgisayar programına kaydedildi. Veriler ortalama±SD olarak verildi. Hasta ve kontrol grupları arası veri karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis Varyans Analizi kullanıldı. p<0.05 değerleri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamız Ağustos 2009- Temmuz 2010 tarihleri arasında prospektif olarak yapıldı.

Tablo 9: Hastaların demografik özellikleri

Yaş (yıl)	60,89±11,86
Cinsiyet (erkek)	93
Sigara*	13
AKS öyküsü	27
Hipertansiyon	36
Hiperlipidemi	12
Diabetes mellitus	15
Özellik yok	31

*özgeçmişinde yalnızca sigara içiciliği olan hastalar.

AKS ile tanısı ile acil servise başvuran hastaların 31 (%28)'inde özgeçmişinde herhangi bir özellik yoktu, 15 hastada ise sadece HT (%13,6) vardı. Sadece DM tanısı olan 4 (%3,63) hasta, DM ve HT tanısı olan 2 hasta vardı. DM, HT, Hiperlipidemi, KAH olan ve tedavi alan 14 hasta mevcuttu. Özgeçmişinde herhangi bir hastalık olmayıp sadece sigara kullanan 13 (%10,90) hasta vardı (Tablo 1). Yirmi üç (%20,9) hastanın özgeçmişinde geçirilmiş Mİ, CABGO, stent veya balon öyküsü mevcut idi.

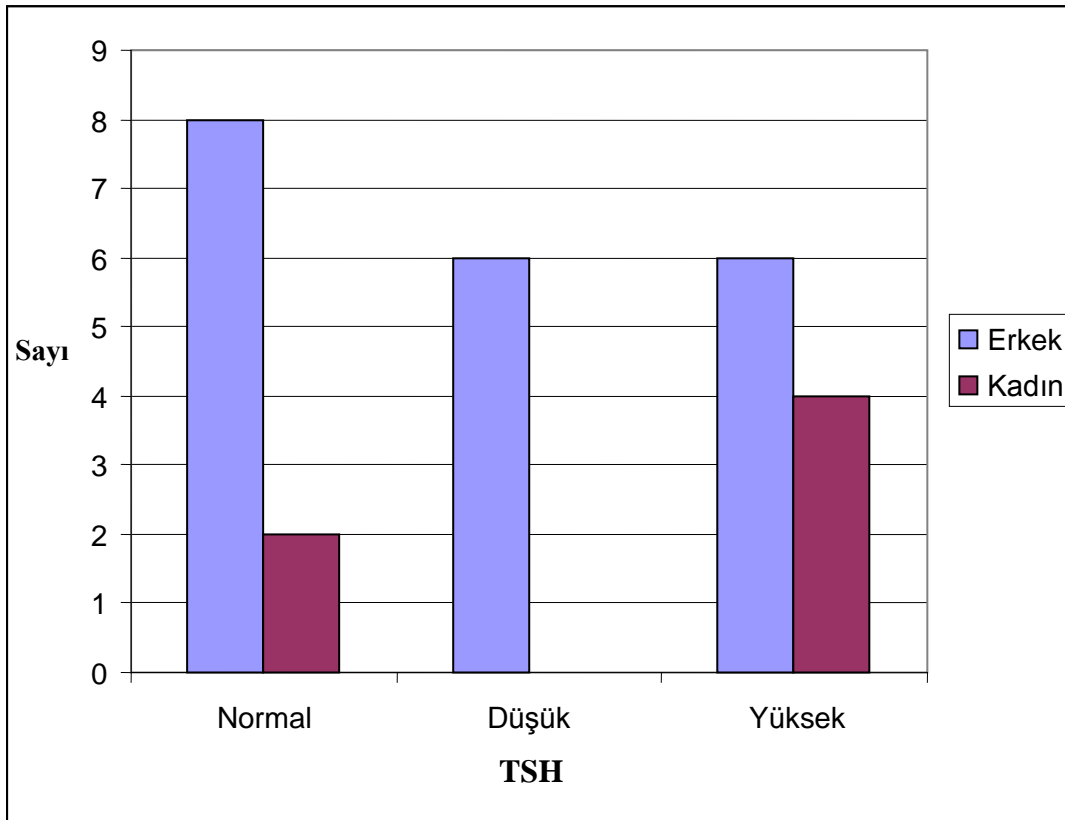
Hastaların 11'i (%15) UAP, 34'ü (%30,9) Anterior Mİ, 39'u (%35,4) İnförior Mİ, 16'sı (%18,5) NSTEMİ tanısı aldı. 4 hasta acil serviste tedavi edilirken kaybedildi.

Çalışmaya toplam 110 hasta dahil edildi. Hastaların 17'si kadın, 93 ü erkek idi. Kontrol grubuna sağlıklı 40 kişi (24 erkek, 16 kadın) alındı. Kontrol grubunun yaş ortalaması 65.7 ± 13.15 idi. Çalışma grubunda erkek hastaların yaş ortalaması 60.43 ± 12.05 , kadın hastaların yaş ortalaması $63,41 \pm 10,68$ olarak tespit edildi. 110 hastanın 26'sında (%23,6) TSH, FT3 ve FT4 düzeylerinde değişiklikler tespit edildi (Tablo 10). Kalan 84 hastada tiroid hormonları normal olarak tespit edildi. Bunların yaş ortalaması $60.75 \pm 11,54$ olup bunların 12'si (%14,28) kadın, 72'si (%85,72) erkek idi. Bu hastalardan 25'ine NSTEMİ ve 59 hastaya ise STEMİ tanısı kondu. Kadın hastaların hiçbirinde hormon seviyelerinde düşüklük tespit edilmedi (Grafik 1,2,3).

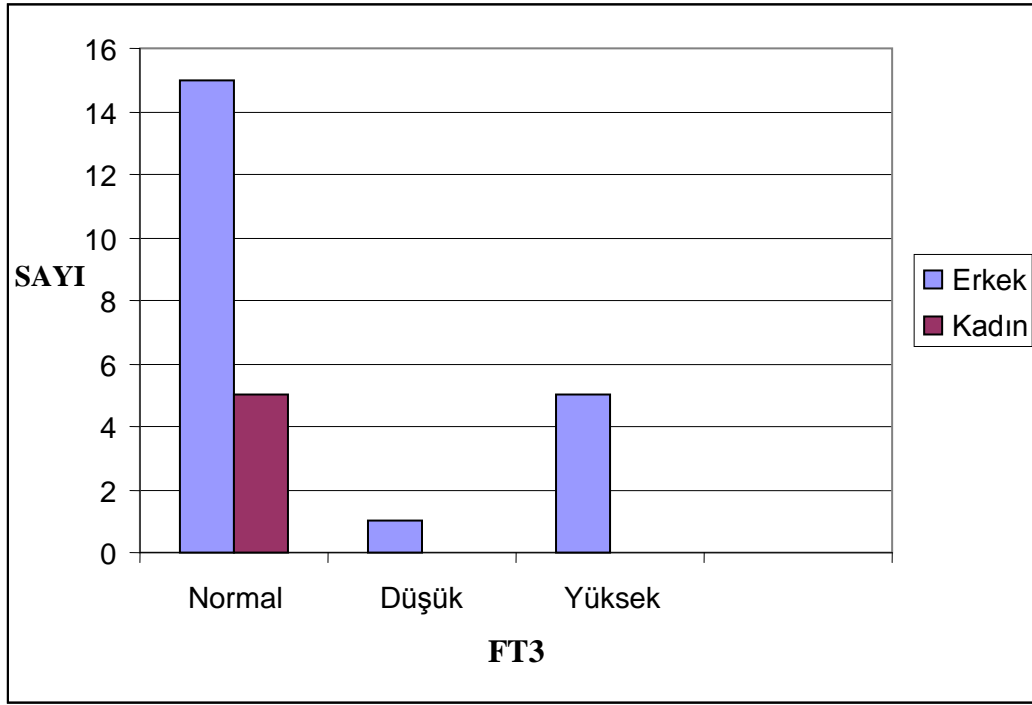
Tablo 10: Tiroid hormonlarında değişiklik olan hastaların sayıları

	Normal	Düşük	Yüksek
TSH	10	6	10
FT3	19	2	5
FT4	16	0	10

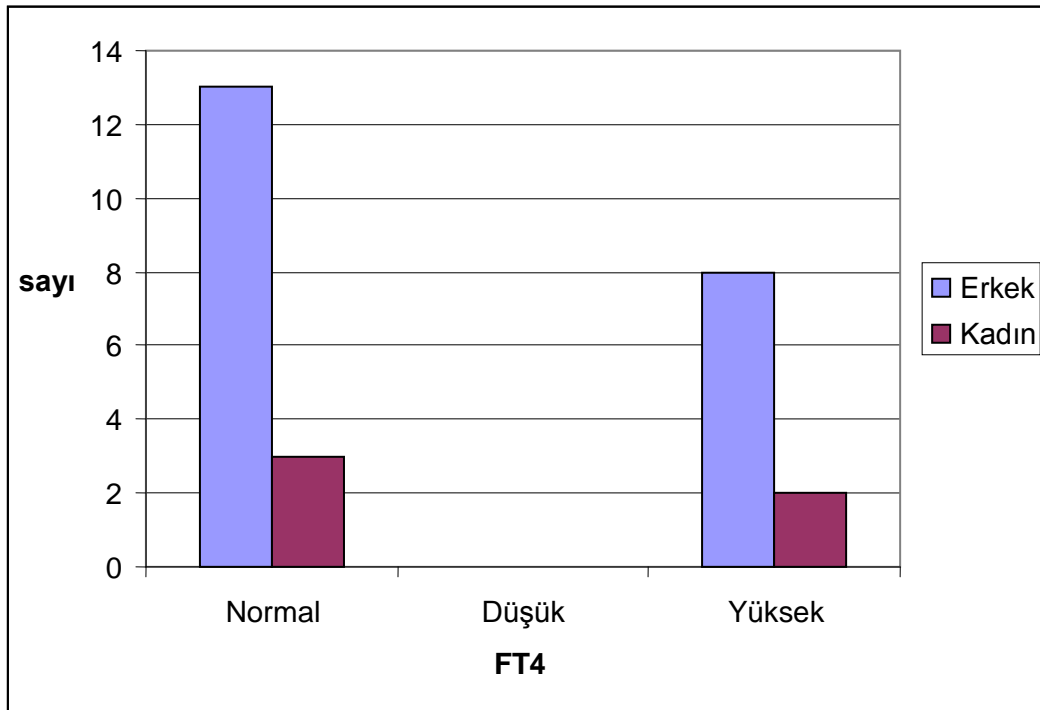
Grafik 1: Kadın ve erkek hastalarda TSH seviyelerinde değişiklik



Grafik 2: Kadın ve erkek hastalarda FT3 seviyelerinde değişiklik



Grafik 3: Kadın ve erkek hastalarda FT4 seviyelerinde değişiklik



Vaka ve kontrol grubu, tiroid hormonları düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Hasta grubu ile kontrol grubunun ortalama TSH düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,25$). Hasta grubu ile kontrol grubunun ortalama FT3 düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı

(p=0,57). Hasta grubunun ortalama FT4 düzeyi kontrol grubunun ortalama FT4 düzeyinden anlamlı yüksekti (p=0,015) (Tablo 11).

Tablo 11: Vaka ve Kontrol gruplarında ortalama Tiroid hormon düzeyleri

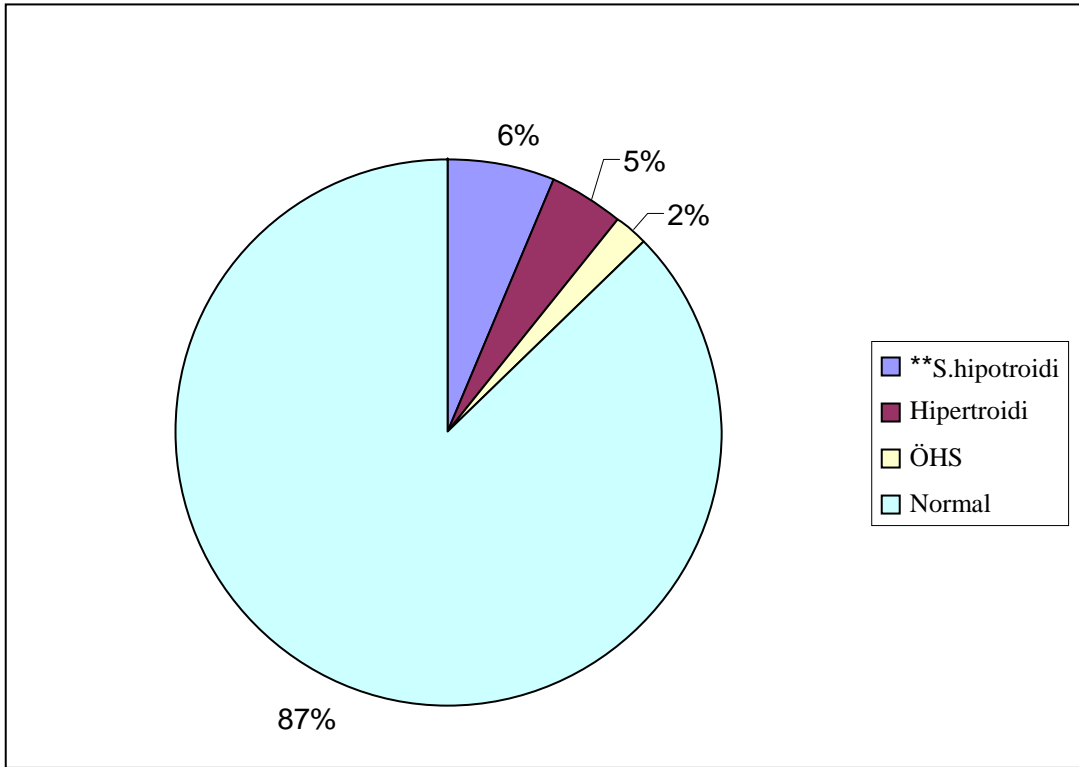
	TSH (ort±std. sap) mIU/ml	FT3(ort±std. sap) pg/ml	FT4(ort±std. sap) ng/dl
Vaka	1,87±1,73	3,2±1,34	1,45±0,64
Kontrol	1,82±0,92	3,08±0,4	1,22±0,15
P değeri	0.25	0.57	0.015

İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da tiroid hormonları hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük bulundu.

Tiroid fonksiyonları bozuk olan hastalar arasında 6 hastada (%4,5) UAP/NSTMI ve 20 hastada (%18,18) STEMI tespit edilmiştir.

TSH düzeyi yüksek olup FT3 seviyesi normal olan 7 hastada **Subklinik Hipotiroidi** tespit edildi. TSH düzeyi yüksek olup FT3 seviyesi düşük olan yani **Hipotiroidili** hasta tespit edilmedi. 2 hastada **Hasta Ötiroid Sendromu** tespit edildi. 5 hastada **Hipertiroidi** (TSH normal ya da düşük, FT3 yüksek) tespit edildi (Grafik 4).

Grafik 4: AKS' lu Hastalarda Tiroid Hastalıkları açısından klinik tanı dağılımı



çalışmada hiçbir hastada hipotroidi tespit edilmediğinden grafikte değerlendirilmeye alınmamıştır.

** subklinik hipotroidi

Vaka grubunda cinsiyete göre tiroid hormon düzeyleri karşılaştırıldığında kadın ve erkek hastalar arasında fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12 Hasta grubunda cinsiyete göre tiroid hormon düzeyleri

	TSH (ort±std. sap) μIU/ml	FT3 (ort±std. sap) pg/ml	FT4 (ort±std. sap) ng/dl
Kadın	2,96±2,96	3,04±1,01	1,37±0,69
Erkek	1,67±1,16	3,33±1,38	1,46±0,64
P değeri	0.232	0.115	0.76

Hasta grubunda EKO bulguları normal olan ve EKO'da iskemi bulgusu (hipokinezi) tespit edilen hastalar arasında ortalama FT3 ve FT4 düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Ancak EKO'da hipokinezisi olan hastaların ortalama TSH düzeyleri EKO'su normal olan hastalardan anlamlı yüksekti. (Tablo 13).

Tablo 13: Hasta grubu Eko bulguları ile tiroid hormonları arasındaki ilişki

EKO bulguları	TSH (ort±std. Sap) μIU/ml	FT3 (ort±std. Sap) pg/ml	FT4 (ort±std. Sap) ng/dl
Normal	1,39±0,6	3,57±0,78	1,26±0,2
Hipokinezi	2,61±2,51	3,21±0,55	1,38±0,29
P değeri	0.031	0.152	0.123

Hasta grubunda KAG bulgularına göre (LAD lezyonu, RCA lezyonu, CX lezyonu, birden fazla damar lezyonu ve diğer) tiroid hormonları karşılaştırıldığında fark tespit edilmedi ($p>0.05$) (Tablo 14).

Hastalardan 4'ü Acil Serviste takip ve tedavi altında iken veya Kardiyoloji Kliniğine yatırıldıktan sonra invaziv girişim sırasında kaybedildi.

Tablo 14: Hasta grubunda KAG bulgularına göre ortalama tiroid hormonları

KAG Bulguları	TSH (ort±std. Sap) μIU/ml	FT3 (ort±std. Sap) pg/ml	FT4 (ort±std. Sap) ng/dl
LAD	1,40±1.1	3,49±2.05	1,58±0.93
RCA	2,03±1.58	3,33±0.99	1,47±0.59
CX	1,10±0.43	2,82±0.51	1,31±0.23
Çoklu Lezyon	1,67±0.42	3,06±1.12	1,36±0.23
Diğer*	2,7±1.06	3,22±0.78	1,34±0.16

Diğer* KAG yaptırmayı kabul etmeyen ya da tıbbi kontrendikasyon nedeni ile KAG yapılamayan hastalar.

110 hastanın üç aylık takip süresinde tekrar AKS nedeni ile ölen, hastaneye yatırılan, invaziv girişim veya trombolitik tedavi uygulanan hastaların başvuruındaki tiroid hormon düzeyleri, kardiyak enzim ve EF bulguları kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Tiroid fonksiyonları bozuk olan 26 hastadan 5'inin taburcu olduktan sonraki 3 aylık süre içinde hastanın tekrar AKS nedeni ile hastaneye başvurduğu ve invaziv vasküler girişim geçirdiği belirlendi. Bu hastalardan 2'sine acil bypass uygulanmış, 1'sine kalıcı pace maker takıldı. Takibe alınan hastalardan 1'i AKS nedeni 3 aylık süre içinde exitus oldu. Kaybedilen hastanın başvuruındaki ortalama TSH düzeyi (5,81 μIU/ml) kontrol grubunun ortalama TSH düzeyinden (1,59±1,16 μIU/ml) oldukça yüksek bulundu. Ayrıca akut dönemde yatırılarak tedavi edilirken kaybedilen hastalar (4 hasta) ile 3 aylık prognoz takibi sırasında kaybedilen toplam 5 hastanın ortalama TSH düzeyi (3,35±2,03) kontrol grubunun ortalama TSH düzeyinden (1,59±1,16 μIU/ml) anlamlı yüksek bulundu ($p=0.040$).

Tablo 15: 3 aylık takip sırasında majör KVS hastalığı geçiren hastaların, exitus olan hastaların ve kontrol grubunun başvuruındaki ortalama tiroid hormon düzeyleri ve EF değerleri.

Prognoz (3ay)	TSH μ IU/ml (ort \pm std.Sap)	FT3 pg/ml (ort \pm std.Sap)	FT4 ng/dl (ort \pm std.Sap)	EF (ort \pm std.Sap)
Sağlıklı	1,59 \pm 1,16	3,53 \pm 1,62	1,47 \pm 0,75	42,12 \pm 12,82
Diğer*	2,59 \pm 3,16	3,31 \pm 0,55	1,37 \pm 0,20	42,8 \pm 13,15
Exitus	3,35 \pm 2,03	3,52 \pm 0,23	1,64 \pm 0,17	28 \pm 19,44

*Diğer: yeniden akut koroner sendrom tanısı ile sağlık kuruluşunda takip edilen, acil by-pass veya pace maker uygulanan ya da kalp yetmezliği gelişen hastalar.

Altı aylık prognoz takibi sonucunda bu sürede toplam 9 hastada tekrar majör kardiyovasküler hastalık geliştiği tespit edildi. Bu hastalardan 2'sine acil by pass uygulanmış, 1'ine pace maker uygulanmış, 1'inde kalp yetmezliği gelişmiş ve 5'i de AKS nedeni ile hastanede yatarak tedavi görmüştü. Bu 9 hastanın başvuruındaki ortalama tiroid hormon düzeyleri, kardiyak enzim düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Bu hastaların başvuruındaki kardiyak enzim, TSH, FT3 ve FT4 düzeyleri ile kontrol grubunun değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Bu hasta grubunun başvuruındaki EF'sinin kontrol grubuna göre anlamlı düşük olduğu bulundu ($p<0.05$). (Tablo 16). Bu 9 hastadan sadece 1 hastanın ilk başvuruındaki TFT'si bozuk idi.

Tablo 16: 6 aylık takip sonrası tekrar AKS nedeni ile hastanede tedavi edilen hastalar ile kontrol grubunun başvuruındaki ortalama tiroid hormon düzeyleri

Prognoz (6 ay)	TSH (ort \pm std.Sap)	FT3 (ort \pm std.Sap)	FT4 (ort \pm std.Sap)	EF (ort \pm std.Sap)
Sağlıklı**	1,75 \pm 1,84	3,29 \pm 1,44	1,42 \pm 0,66	43,37 \pm 12,28
Diğer*	2,44 \pm 1,53	3,84 \pm 1,59	1,62 \pm 0,79	25,22 \pm 19,74

*Diğer; yeniden akut koroner sendrom, by-pass, pace maker ya da kalp yetmezliği nedeni ile bir sağlık kuruluşunda tedavi edilen hastalar.

** 6 aylık sürede herhangi bir kardiyovasküler hastalık geçirmeyen hastalar

Tiroid fonksiyon testlerinde sapma tespit edilen hastaların 3 ve 6 aylık prognozları ile tiroid fonksiyon testleri normal olan hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Tiroid fonksiyonları bozuk olan hastalar arasında 6 hastada (%4,5) UAP/NSTEMİ ve 20 hastada (%18,18) STEMİ tespit edilmiştir.

5. TARTIŞMA

Tiroid hormonu hemen hemen tüm dokularda ve metabolik süreçlerde etkin olmasına rağmen etkileri en belirgin olarak kardiyovasküler sistemde karşımıza çıkmaktadır. Tiroid-kardiyovasküler sistem ilişkisi 200 yılı aşkın zamandır bilinmektedir (55). Çalışmamızda Acil Serviste AKS tanısı konulan hastalarda başvurudaki tiroid hormonları düzeyleri ile hastaların hastaneden taburcu olduktan sonraki 3 aylık ve 6 aylık zaman süreci içinde ani kardiyak ölüm veya tekrar majör kardiyovasküler hadise geçirmesi arasındaki ilişkiyi, tiroid hormonlarının majör kardiyovasküler olay ve ani kardiyak ölüm için risk faktörü olabilirdiğini ve AKS tanısı konan 110 hastada tiroid hormon değışikliklerinin ağırlıklı olarak hangi yönde olduğunu araştırdık.

Tiroid-KVS ilişkisinde ilk tanımlamalar tirotoksikozla ilgili olmuştur. Tirotoksikozun etkileri ilk kez 1786'da, çarpıntı, düzensiz nabız ve nefes darlığı şeklinde tanımlanmıştır (55). Tirotoksikozun ön plandaki kardiyak belirtileri ilk gözlemcileri, hastalığın orijininin kalpte olduğu şeklinde yanlış bir düşünceye itmiştir. Daha sonra araştırmacılar hastalığın direkt sebebinin tiroid glandının aşırı aktivitesi olduğunu anlamışlardır. Bu tip hastaların semptomları, hipotiroidik hastalarda sık bir bulgu olan perikardiyal efüzyona bağlanabilir.

Jung CH ve ark.'nın yaptığı çalışmada göğüs ağrısı ile gelen 192 hastada FT4 ve TSH düzeylerinin KAH ile birlikteliği değerlendirilmiştir. Bu çalışmada Koroner Arter Hastalığı tespit edilen hastalarda, ateroskleroz tespit edilmeyen hastalara göre FT4 düzeyi daha yüksek bulunmuştur. FT4'deki en yüksek değer çoklu damar lezyonu olanlarda ölçülmüştür (70). Başka bir çalışmada ise artmış TSH düzeylerinin çok damar hastalığı ile birlikte olduğu, ancak artmış TSH düzeyinin ateroskleroz için öngörücü olmadığı tespit edilmiştir (71).

Hipotiroidinin kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisini araştıran çalışmalar vardır. Hipotiroidili olgularda, LDL kolesterol absorpsiyonun artması, endotel disfonksiyonu, hiperkuagulabilite, diastolik hipertansiyon gibi klasik risk faktörlerinin KAH riskini arttırabileceği üzerinde durulmasına rağmen, artmış kardiyovasküler riskin mekanizması henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Büyük hasta sayılarına dair veriler ise popülasyonda daha sık olması ve tedavisinin günümüzde bile tartışmalı olması nedeniyle subklinik hipotiroidi grubuna aittir. Subklinik hipotiroidi olgularını kapsayan Rotterdam çalışmasında yaşlı kadınlarda subklinik hipotiroidi ile ateroskleroz ve myokard infarktüsü prevalansı doğru orantılı bulunurken (62), literatürde bu görüşü desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur (72). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da çalışmamızda tiroid hormonları

hasta grubunda, kontrol grubuna göre düşük bulundu ve 7 hastada (%6) subklinik hipotroidi (TSH yüksek, FT3 normal) görülürken hiçbir hastada aşikar hipotroidiye (TSH düşük, FT3 normal/düşük) rastlanmadı.

Tiroid fonksiyonlarının, AKS'un yaygınlığı ile ilişkisini araştıran bir çalışma yapan Tüzün ve ark. STEMİ ve NSTEMİ/ UAP'lı hastalarda, başvuru TSH, FT3 ve FT4 seviyelerini araştırmışlardır (73). Tiroid fonksiyonlarının AKS' lu hastalarda değişiklik gösterdiği, bu değişikliklerin Ötroid hasta sendromu (ÖHS) ile karakterize olduğu sonucuna varmışlardır. Tiroid fonksiyonlarında STEMİ ve NSTEMİ/ UAP grupları arasında ve cinsiyetler arasında fark bulunmadığı ve koroner anjiyografi sonuçlarına göre de AKS ile ilişkili olmadığını tespit etmişlerdir. Bu çalışmadaki hasta sayısı bizim çalışmamıza aldığımız hasta sayısına göre daha az olmasına rağmen bizim çalışmamızda bulduğumuz sonuçlar ile benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Tiroid hormon profilindeki değişiklikler ile prognoz, morbidite ve mortalite arasındaki ilişkiler sadece akut koroner sendromlarda değil Konjestif Kalp Yetmezliği ve ani kardiyak ölüm gibi diğer kardiyovasküler sistem hastalıklarında da araştırılmıştır (74-83).

Iervasi ve ark. kardiyak hastalarda FT3 seviyesi düşük olan ve normal olanlar arasında 1 yıllık prognozlarını karşılaştırmış ve Düşük T3 Sendromunun mortalite açısından güçlü bir prediktör ve kötü prognozla ilişkilendirmişlerdir (82). Çalışmamızda ise çalışma süresinin kısıtlı olması nedeni ile, hastalar taburcu olduktan sonraki 3 aylık ve 6 aylık periyod için prognoz takibine alınmışlardır. Üç aylık takip süreci içinde sadece 1 hastamız hayatını kaybetmiştir. Bu hastanın başvuru TSH düzeyi kontrol grubuna göre oldukça yüksek olmakla birlikte, exitus olan hasta sayısının sadece 1 olması nedeni ile bizim sonuçlarımız AKS'da hipotroidi ile kötü prognoz ilişkisi yönünden herhangi bir yorum yapmaya uygun değildi.

İltumur K. ve ark. yaptığı bir çalışmada ise Akut Mİ sonrası kardiyak arrest gelişen hastalarda, müdahale sırasında ve takiplerde bakılan tiroid hormon düzeyleri hasta ötroid sendromu ile uyumlu bulunmuş olup 2 ay sonra tiroid hormon düzeylerinin normaleştiği görülmüştür (75). Cappola ve ark. nın yaşlı hastalarda kardiyovasküler risk ve mortalite açısından tiroid fonksiyonlarının araştırdıkları çalışmada %82 hastada tiroid fonksiyonları normal, %15 hastada subklinik hipotroidi, %1,6 hastada aşikar hipotiroidizm görülmüş ve bunlar arasında kardiyovasküler risk ve mortalite açısından fark tespit edilmediği ancak subklinik hipertiroidinin atrial fibrilasyon oluşumunda etkili olduğu ortaya konmuştur (79).

Çalışmamızda ise % 83 hastada tiroid fonksiyonları normal (ötroid), % 6 hastada subklinik hipotiroidi ve 2 hastada ötroid hasta sendromu tespit edilmiştir.

Satar S. ve ark.nın acil servise AMİ nedeni ile başvuran hastaların tiroid hormon seviyelerinin mortalite açısından prediktif bir bulgu olup olmadığını araştırdıkları çalışmada hayatta kalan AMİ tanısı alan hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek TT3, TT4, ve düşük FT4 seviyeleri, ve ölen hastalarda ise düşük TT3, FT3 seviyeleri bulunmuştur. TT3 ve FT3'nin mortalitede bağımsız prediktör ve prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (81). Bizim çalışmamızda ise toplam 5 hasta hayatını kaybetmiş olup, bu hastaların sadece 1'inde FT4 seviyesi yüksek, 1 hastada TSH seviyesi yüksek olup, diğer hastaların TSH, FT3, FT4 değerleri normal olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda hayatını kaybeden hasta sayısının az olması nedeni ile mortalite ile tiroid hormon profili arasındaki ilişki tam olarak değerlendirilememiştir.

Çalışmamızda AKS olan hastalarda başvurudaki tiroid hormon düzeyi değişiklikleri ile takip periyodu içindeki prognoz arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladığımız için, başvuruda kan örnekleri alınmıştır. Bu nedenle çalışmamızdaki hastalarda tiroid fonksiyon testlerinde görülen değişikliklerin AKS esnasında gelişip gelişmediğini söyleyemeyiz. Bu konu ile ilgili bir yorum yapabilmek için AKS sonrasında takip eden saatlerde ve günlerde, belirli periyotlarda tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirileceği bir çalışma planlamak gerekmektedir.

Ciddi sistemik bir hastalığın varlığında, geçirilmiş büyük operasyonlar sonrasında yoğun bakımda takip edilen hastalarda ve bilinen tiroid hastalığı olmayan kritik hastalarda Ötroid hasta sendromu gözlenebilir. Bu durum serum TSH seviyeleri normal iken FT3 ve/veya FT4 seviyelerinin düşük olması ile karakterizedir. Bu sendromun, sistemik bir hastalıkla karşılaşıldığında dokunun enerji ihtiyacını azaltan bir adaptasyon mekanizması mı, yoksa hipotiroidinin neden olduğu doku hasarını hızlandıran bir maladaptasyon cevabı mı olduğu henüz açıklığa kavuşmamıştır (72). Ancak AMİ sonrası tiroid hormon düzeyindeki bu değişikliklerin periferik vasküler dirençte artmaya, kardiyak output'da azalmaya neden olduğu üzerinde durulmaktadır. Çalışmamızda ötroid hasta sendromlu vaka oranı %2 olarak tespit edildi. Bu oranın literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında daha düşük olduğu görüldü.

Kronik kalp yetmezliği hastalarında yapılan bir çalışmada Ötroid hasta sendromu tespit edilenlerde takip periyodunda ölüm oranlarının daha fazla olduğu tespit edilmiştir ve

ötiroid hasta sendromu varlığının kardiyak yetmezlik derecesi ile ilişkili olduğu, kalp transplantasyonu ile ötiroid hasta sendromun geri döndüğü bildirilmiştir (76). Birçok hastalıkta düşük tiroid hormon seviyelerinin kötü prognoz belirteci olduğu bilinmektedir ve tiroid fonksiyon testlerinin seri analizlerinin özellikle yoğun bakımdaki hastaların değerlendirilmesinde faydalı olabileceği düşünülmektedir.

ÖHS sıklıkla geri dönüşümlüdür. Bu grup hastalarla ilgili yapılan bazı çalışmalarda tiroid hormon replasman tedavilerinin etkileri araştırılmıştır ve T4 tedavisinin faydalı olmadığı, T3 tedavisinin ise çelişkili sonuçlara neden olduğu bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda ise hormon replasman tedavisinin özellikle kardiyotorasik veya koroner by-pass uygulanan olgularda sistemik vasküler rezistansı azaltarak, kardiyak inotrop ve diüretiklere ihtiyacı azaltarak faydalı olduğu belirtilmiştir. Genellikle hastalık durumunun düzelmesiyle birlikte hormon desteğine gerek kalmadan tiroid düzeyleri normale dönmektedir (82-85).

Literatürde çoğunlukla subklinik hipotiroidi ve AKS ilişkisinin araştırıldığını görmekteyiz. Söz konusu kardiyovasküler risklerin, tiroid hormon replasman tedavisi ile düzeltilebileceğine ait iki çalışma mevcuttur. Beyhan ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada subklinik hipotiroidinin tetiklemiş olduğu düşünülen serum total ve LDL kolesterol, lipoprotein a, total homosistein ve yüksek sensitif CRP seviyeleri analiz edilmiştir. Hastalara ortalama 18 hafta boyunca tiroid replasman tedavisi verilmiş olup sonrasında biyokimyasal belirteçler yeniden değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, tedavinin kısa dönemde, bu belirteçler üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı, dolayısı ile subklinik hipotiroidi hastalarında kardiyovasküler riskleri önlemede faydası olmayacağı görüşüne varılmıştır (82).

Pavlou ve ark; 95 akut miyokard enfarktüsülü ve 19 UAP' lı olmak üzere toplam 114 hastada ötiroid hasta sendromu sıklığını araştırmışlardır. Hastalığın ilk 5 gününde belirgin TT3 düşüklüğü ve RT3 yüksekliği tüm hastalarda tespit edilirken; FT3 ve FT4'de değişiklik olmamıştır. Komplike infarktüsülerde RT3 yüksekliği ve TT3 düşüklüğü komplike olmayanlara göre daha belirgin bulunmuştur (77).

Pimentel ve ark. yaptıkları çalışmada AKS olan ve yoğun bakımda takip edilen hastaları UAP/ NSTEMİ ve STEMİ olarak gruplandırılarak 1. 4. ve 7. gün tiroid hormon düzeylerine bakmışlardır (74). STEMİ'de daha belirgin olmak üzere her iki grupta da rT3 düzeyi referans aralığından yüksek bulunmuştur. STEMİ'da istatistiksel anlamlılık

olmamakla birlikte plazma T3 ve FT3 düzeyleri 4. günde daha düşük bulunmuştur. Yetmiş hastanın 13'ünde yani %18.6 oranında ÖHS, TT3 ve/veya FT3 değerlerinde düşme, RT3 de yükselme görülmüş ve bu durum AKS'de kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (75). Başka bir çalışmada akut Mİ ile gelen hastalarda T3 -FT3 -FT4 -TSH düzeyleri hastaneye kabulden sonra bakılmıştır. Sağlıklı kontrol grubuna göre TT3 - FT3 -FT4 daha düşük RT3 daha yüksek tespit edilmiştir (73).

AMİ ve tiroid hormon seviyeleri ilişkisini araştıran bir başka çalışmada ise trombolitik verilen 16 AMİ hastasında, başvurudan sonraki 2, 4, 6, 8 ve 72. saatlerde TT4, FT4, TT3, FT3 seviyelerine bakılmış, ve sonuçlar ilk 3 güne kadar normal, ancak 72 saat sonra RT3 belirgin derecede yüksek bulunmuştur (83). Bizim çalışmamızda ise hastaların 73'ü (%66,36) STEMİ, 37'si (%33,6) UAP/NSTEMİ tanısı aldı. Bu hastalardan tiroid fonksiyonlarında anormallik olanlar arasında (TSH düzeyi yüksek olup, FT3 seviyesi normal olan) 7 hastada Subklinik hipotroidi, (TSH normal, FT4 düzeyi yüksek olan) 5 hasta, ve 2 hastada ise Ötroid Hasta Sendromu (ÖHS) tespit ettik. Hasta sayısının yetersizliği ve RT3 taraması yapmadığımız için ötroid hasta sendromu ve prognoz arasında sağlıklı yorum yapamadık. Ancak tiroid fonksiyonları normal olan hastalarla, tiroid fonksiyonlarında anormallik olan hastalar UAP/ NSTEMİ ve STEMİ grupları olarak karşılaştırıldığında tiroid hormon seviyeleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Daha önce yapılan bazı çalışmaların sonuçlarına göre ise AKS sonrası erken dönemde tiroid hormonlarında değişiklikler olmaktadır.

Mayer Jr O. ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada AKS tanısı konulan 410 hastada tiroid fonksiyon testleri çalışılmış ve hipotiroidizmin sıklığı %11,5 olarak bulunmuştur. Ayrıca hipotiroidizmin erkeklere göre kadınlarda daha sık görüldüğü (%23,4 ve %6,9) ortaya konmuştur (78). Bizim çalışmamızda ise AKS geçiren kadın ve erkek hastalar tiroid fonksiyonları açısından karşılaştırıldığında her iki cins arasında fark tespit edilmemiştir

Tiroid testlerindeki anormalliklerin genellikle herhangi bir tiroid patolojisi olmayan yaşlı kadınlarda ve erkeklerde sık görüldüğü Cappola R.ve ark. tarafından ortaya konmuş ve American Collage of Physicians tarafından da 50 yaşını geçmiş bayan hastalarda tiroid taraması yapılması tavsiye edilmiştir (79). Yine aynı çalışmada yaşlı hastalara kardiyovasküler hastalıklardan korunmak amacıyla tiroid taraması yapılmasının gerekli olmadığı savunulmaktadır. Çalışmamızda 50 yaş üzerinde 92 hasta vardı. 50 yaşın altındaki hastalardan sadece 1'i bayandı. Elli yaş üstündeki hasta grubunun tiroid

fonksiyonlarında istatistiksel anlamı olmamakla birlikte bazı anormallik saptandı. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular Coppola ve ark.nı desteklemektedir.

Çalışmamızda, diğer çalışmalardan farklı olarak hastaların ekokardiyografik incelemeleri ve koroner anjiyografik bulguları da değerlendirilmeye alınmış olup tiroid fonksiyonları normal olan grupla, tiroid fonksiyonlarında anormallik olan hastalar karşılaştırıldığında ejeksiyon fraksiyonları, kardiyak duvar hareket bozuklukları ve damarsal lezyonlar açısından da fark tespit edilmemiştir. Hastaların 6. aya kadar olan takiplerinde 110 hastadan toplam 15'inin takip süresi içinde majör kardiyovasküler olay geçirdiğini belirledik. Bu hastaların bir kısmında istatistiksel anlamı olmamakla birlikte tiroid hormonlarında değişiklikler tespit ettik. Bu konuda daha önce yapılan çalışmalarda AKS'larda prognoz değerlendirmesinde daha çok hipertiroidi ve hipotiroidi üstünde durulmakla birlikte, son çalışmalarda prognoz değerlendirmesinde Ötroid Hasta Sendromu'nun önemi vurgulanmaktadır.

6.SONUÇ

Çalışmamızdan elde ettiğimiz bulguları ve bu konuda yapılmış diğer çalışmalar göz önüne alınarak acil servislere AKS nedeni ile başvuran özellikle 60 yaş üzeri hastalarda akut dönemde ve/veya yoğun bakımda takip edildikleri sürede subklinik hipotiroidi göz önünde bulundurularak tiroid fonksiyonlarına bakılmasının yararlı olacağını düşünüyoruz. Ayrıca ÖHS'nin kötü prognozla ilişkili olduğu da göz ardı edilmemelidir.

Bu çalışmadan elde ettiğimiz ipuçları:

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

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

3. Yaygın ateroskerozu olup klasik risk faktörleri olmayan hastalar, subklinik hipotiroidi açısından değerlendirilmelidir. Subklinik hipotiroidinin AKS birlikteliği birçok çalışmada gösterilmiştir.

4. AKS ile gelen ve atriyal fibrilasyon tespit edilen hastalarda hız kontrolü sağlamada zorluk yaşanıldığında, tiroid hormon profiline bakılmalıdır.

Sonuç olarak Acil Serviste AKS tanısı konulan hastalarda başvuruda alınan kan örneklerinde tiroid hormonlarında farklı yönlerde değişiklikler tespit edilmektedir. Bu değişiklikler genellikle hipertiroidi, subklinik hipotiroidi ve Ötiroid Hasta Sendromu olarak karşımıza çıkmaktadır. AKS nedeni ile tedavi edildikten sonra hastaneden taburcu olan ve 6 aylık takip süresi içinde tekrar majör kardiyovasküler olay geçiren hastaların da ilk başvuruda bakılan tiroid fonksiyon testlerinde bazı değişiklikler görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildir.

AKS nedeni ile takip edilen ve taburcu edilen hastalarda 6 aylık süre içindeki prognoz ve risk değerlendirmesi üzerinde tiroid hormonları ile ilgili değişikliklerin etkilerini tam olarak değerlendirebilmek için daha büyük hasta grupları ile yapılacak kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızdaki kısıtlılıklar; hastaların tiroid hormon profilini etkileyecek iyot maruziyeti sorgulanmamıştır. Ayrıca Türkiye'de iyot eksikliğinin yaygın olarak bulunduğu bilinmektedir. Hormon seviyeleri sadece başvuruda bakılıp tek değer ölçüm yapıldı. Bu

durumun takip eden günlerde ötiroid hasta sendromu geliŖen hastaları tespit etmemize engel olduğu dŖnld. Hasta sayımızın ve alıŖma süresinin yetersiz olması da kısıtlayıcı nedenlerdi.

7. ÖZET

Amaç

Tiroid hormon bozukluklarının kalp ve vasküler sistem üzerine olumsuz yönde etkileri vardır. Biz bu çalışmada bilinen tiroid hastalığı olmayan acil serviste akut koroner sendrom tanısı konulan hastalarda başvuruda tiroid hormon düzeylerindeki değişiklikleri, bu değişiklikler ile hastaların taburcu olduktan sonraki 3 aylık ve 6 aylık periyod içinde ani kardiyak ölüm ve tekrar majör kardiyovasküler hadise geçirmeleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metot

Çalışmamıza hastanemiz acil servisine başvuran, bilinen tiroid fonksiyon bozukluğu olmayan ve akut koroner sendrom tanısı konmuş 110 hasta dahil edildi. Kontrol grubu ise bilinen tiroid hormon bozukluğu ve kardiyovasküler sistem hastalığı olmayan 18 yaş üstündeki sağlıklı gönüllü toplam 40 bireyden oluşturuldu. Bu hastaların başvuru anındaki kardiyak enzimleri (Troponin I ve CK-MB) ve FT3, FT4 VE TSH seviyelerine bakıldı. Tüm hastaların EKG, EKO ve eğer yapıldıysa Koroner Anjiyografi sonuçları kaydedildi. Hastalar STEMİ, NSTEMİ, UAP tanı gruplarına ayrıldı. Hastalar hastaneden taburcu olduktan sonraki 3 ay ve 6 aylık sürelerde ani kardiyak ölüm ve majör kardiyovasküler hadise geçirme bakımından takibe alındılar. Hastalardan elde edilen veriler SPSS 16 for Windows programına kaydedildi. Hasta ve kontrol gruplarının başvuruda tespit edilen tiroid hormon düzeyleri birbiri ile karşılaştırıldı. Hastaların başvuruda tespit edilen tiroid hormon testleri ile 3 ay ve 6 aylık takip süresi içindeki ani kardiyak ölüm ve majör kardiyovasküler olay geçirme arasındaki ilişki tespit edildi.

Bulgular:

Kontrol grubunun ortalama **TSH** düzeyi $1,82 \pm 0,92$ (0.27-4.2) μ IU/ml, **FT3** düzeyi $3,08 \pm 0,4$ (2-4.4) pg/ml, ve **FT4** düzeyi $1,22 \pm 0,15$ (0.93-1.7) ng/dl idi. Hasta grubunun başvurudaki ortalama tiroid hormon seviyeleri; **TSH** ($1,87 \pm 1,73$), **FT3** $3,2 \pm 1,34$ ve **FT4** $1,45 \pm 0,64$ idi. Hasta grubu ile kontrol grubunun TSH düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p:0,25). Hasta grubu ile kontrol grubunun FT3 düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p:0,57). Ancak hasta grubu ile kontrol grubunun FT4 düzeyleri arasında ise anlamlı fark bulundu (p:0,015). Hastalardan 26'sında (%23,6) tiroid fonksiyon testlerinde değişiklikler saptandı. Bunlardan 7 hastada %6,36 **subklinik hipotiroidi**, 2 hastada (%1,8) **Ötiroid Hasta Sendromu** ve 10 hastada (%9) yüksek FT4 seviyeleri tespit edildi. Tiroid

fonksiyon testlerinde bozukluk tespit edilen hastalardan- 5 hastada (%4,5) ilk 3 ay içinde, sonraki 3 ay içinde de 2 hastada hastada majör kardiyovasküler hadise tespit edildi. UAP, NSTEMİ ve STEMİ hasta gruplarındaki 26 hastada tiroid fonksiyon testi bozukluğu vardı. Bunlardan 5 hasta ilk 3 aylık periyotta kaybedildi ve 6 aylık periyoda ise yalnızca 1 hasta kaybedildi.

Sonuç

Tiroid fonksiyon testleri Acil Serviste AKS tanısı konan hastalarda değişiklikler göstermektedir. Bu değişiklikler genellikle subklinik hipotiroidi, hasta ötiroid sendromu ve daha az sıklıkta subklinik hipertiroididir. AKS tanısı konan hastalarda başvurudaki tiroid hormonu düzeyleri ile hastaneden taburcu olduktan sonraki 3 aylık ve 6 aylık süre içinde ani kardiyak ölüm ve majör kardiyovasküler olay geçirmeleri arasında ilişki bulunmadı. Fakat AKS geçiren hastalarda başvurudaki tiroid hormonları düzeylerinin ani kardiyak ölüm ve tekrar majör kardiyovasküler olay geçirilmesi yönünden risk faktörü olup olmadığını söyleyebilmek için daha büyük hasta grupları ile ve belli aralıklarla tiroid hormonu düzeylerine bakılarak yapılacak kapsamlı çalışmalar gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Akut koroner sendrom, Tiroid hormonları

8. ABSTRACT

Background And Aims

Thyroid dysfunction causing increased or decreased thyroid hormone levels is known to have adverse effects on the cardiovascular system. In this study we aimed to investigate the relationship between thyroid hormone abnormalities and major cardiovascular events and sudden cardiac death at third and sixth months after discharge in the patients who were admitted to the Emergency Department with acute coronary syndrome.

Materials and Methods

The study group included 110 patients without known thyroid dysfunction who were referred to the Emergency Department with acute coronary syndrome and a control group including 40 healthy adult volunteers. Cardiac enzymes (troponin I and CK-MB) and FT3, FT4 and TSH levels were measured in all patients on admission. All patients' ECG, echocardiography and coronary angiography results were recorded. Patients were divided into STEMI, NSTEMI and UAP groups. Patient records were checked at 3rd and 6th months of discharge in terms of sudden cardiac death and major cardiovascular events. The study data was recorded in SPSS 16 for Windows program. Mean thyroid hormone levels of the patient and control groups were compared. The relationship between thyroid hormone levels and acute cardiac death and major cardiovascular disorders at 3rd and 6th months of discharge was evaluated.

Results

Thyroid hormone levels (thyroid-stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (FT₃), free thyroxine (FT₄) were compared. The mean TSH, FT₃ and FT₄ levels of the study group vs. control group were as follows: TSH levels of study group $1,87 \pm 1,73$ μ IU/ml, FT₃ $3,2 \pm 1,34$ pg/ml, FT₄ $1,45 \pm 0,64$ ng/dl and control group mean TSH $1,82 \pm 0,92$ μ IU/ml, FT₃ $3,08 \pm 0,4$ pg/ml, $1,22 \pm 0,15$ ng/dl. There were no difference between the study group and control group's FT₃ and TSH levels ($p < 0,05$) but when compared FT₄ levels in study group and patient group we noted difference ($p: 0,015$). Abnormalities in the thyroid function tests were noted in 26 patients (23.6%). Of these seven patients (6.36%) had subclinical hypothyroidism, two patients (1.8%) had euthyroid sick syndrome and 10 patients (9%) had high serum FT₄ levels despite normal FT₃ and TSH values.

Conclusion

Thyroid function tests vary in the patients with acute coronary syndrome. We noted subclinical hypothyroidism, less frequently euthyroid sick syndrome and hyperthyroidism. No relationship was noted between thyroid hormone levels and sudden cardiac death and

major cardiovascular disorders at 3 and 6 months follow-up. However studies including larger patient groups are needed to clarify if there is a relationship between thyroid hormone levels on admission and sudden death and major cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome.

Keywords

Acute coronary syndromes and thyroid function tests .

9. KAYNAKLAR

1. Kumar A, Cannon P. Acute Coronary Syndromes: Diagnosis and Management, Part I, Mayo Clinic Proc. October 2009; 84(10):917-938
2. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation* 2007;115(13):e356-375.
3. Canto JC, Shlipak MC, Rogers WJ, et al. Prevalence, clinical characteristics and mortality among patients with myocardial infarction without chest pain. *JAMA* 2000;283:3223–3229.
4. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989;80:410–414
5. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009;119(3):480-486.
6. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation* 2007;116(7):e148-304
7. Jaffe A. S, Davidenko J. Akut miyokard iskemisi ve infarktüsünün tanısı. In: Crawford MH, DiMarco JP: Crawford kardiyoji. I.baskı. İstanbul, And danışmanlık, 2003.pp. 2.12.12-2.12.13 1.
8. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on the management of patients with unstable angina). *Circulation* 2000;102(10):1193-1209.
9. Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007;116(22):2634-2653.
10. Braunwald E. Unstable angina: an etiologic approach to management. *Circulation*

1998;98:2219-2222

11. Lim SH, Sayre MR, Gibler WB. 2-D echocardiography prediction of adverse events in ED patients with chest pain. *Am J Emerg Med* 2003;21(2):106-110
12. Karras DJ, Kane DL. Serum markers in the emergency department diagnosis of acute myocardial infarction. *Emerg Med Clin North Am* 2001;19(2):321-337.
13. Yüksel H. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklarda primer ve sekonder korunma. *Sempozyum dizisi* 2006;52:77-78.
14. Peto R, Lopez AD, Boreham J, et al. Mortality from smoking worldwide. *Br Med Bull* 1996;52:12.
15. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, et al. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study *JAMA* . 1998;279:119-124
16. Tracy RP, Psaty BM, Macy E, et al. Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2167-2176.
17. Fusegawa Y, Goto S, Handa S, et al. Platelet spontaneous aggregation in platelet-rich plasma is increased in habitual smokers. *Thromb Res* 1999;93:271-278
18. Bazzano LA, He J, Muntner P, et al. Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. *Ann Intern Med* 2003;138:891- 897.
19. Newby DE, McLeod AL, Uren NG, et al. Impaired coronary tissue plasminogen activator release is associated with coronary atherosclerosis and cigarette smoking: direct link between endothelial dysfunction and atherothrombosis. *Circulation* 2001;103:1936-1941.
20. Rival J, Riddle JM, Stein PD. Effects of chronic smoking on platelet function. *Thromb Res* 1987;45:75.
21. Fuster V. *Hurt's The Heart*.10. Baskısının Türkçe çevirisi. And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. 1. Basım. 2002 Sayfa, 1065-1109.
22. Navab M, Berliner JA, Watson AD, et al. The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak the: A review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arterioscler Thromb Vas Biol* 1996;16:831
23. Flavahan NA. Atherosclerosis or lipoprotein induced endothelial dysfunction: Potential mechanisms underlying reduction in EDRF/ nitric oxide activity. *Circulation* 1992; 85:1927.

24. Gordon DJ. Cholesterol lowering and total mortality. in: Rifkind BM, ed. Lowering cholesterol in high risk individuals and populations. New York: Mareel Dekker; 1995:33.
25. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health, NIH Publication No.025215 September 2002
26. Grundy SM, Balady GJ, Criqui M, et al. When to start cholesterol lowering therapy patients with coronary heart disease: A statements for healthcare professionals from the American Heart Association Task Force on Risk Reduction. *Circulation* 1997; 95: 1683
27. Wood D, Backer D, Faergeman O. et al.: Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J.* 1998.19:1434-1503
28. Gordon D. J, Probstfield J. L, Garrison R.J : High density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation*; 79:8-15; 1989.
29. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275:1571–1576.
30. Ross R : Atherosclerosis: An inflammatory disease. *N. Eng. J. Med*1999 : 340:115-126
31. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100: 354.
- 32-. Joint National Committee on Prevention, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7 Report). National Institutes of Health; National Heart, Lung and Blood Institute. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
- 33-. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, et al. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple risk factor assessment equations: A statement for healthcare professionals from the AHA and ACC. *Circulation* 1999;100:1481–1492.
34. Mosca L, Grundy SM, Judelson D, et al. Guide to preventive cardiology for women: AHA/ACC Scientific Statement Consensus Panel statement. *Circulation* 1999;99:2480–2484.
35. Davies MJ. The composition of coronary artery plaques. *N Engl J Med.* 1997;336:1312–1314.

36. Fenton D. Acute Coronary Syndromes. Medscape Jun 24, 2010
37. Mair J, Hammerer-Lerher A, Puschendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:571-588.
38. Gök H. İskemik Kalp Hastalıkları. Klinik Kardiyoloji 1. baskı, Ankara: Türkiye Klinikleri 1996:97-171.
39. Enar R. Akut Koroner Sendromlarda Yaklaşım. Sempozyum Dizisi. 2006;52:29-71.
40. Hollander JE. Acute Coronary Syndromes: Acute myocardial Infarction and Unstable Angina. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS: Emergency Medicine Comprehensive Study Guide. 6th ed. New York, McGraw-Hill, 2004. pp.343-351.
41. Kalyanasundaram A, MD, MPH, Interventional Cardiology Fellow, Department of Cardiology, Cleveland Clinic Coauthor(s): Jamshid Shirani, MD, FACC, FAHA, Consulting Staff, Director of Cardiovascular Fellowship Program, Department of Medicine, Division of Cardiology, Geisinger Medical Center. www.emedicine.com.
42. Valle HA, Riesgo LG, Bel MS, et al. Clinical assessment of heart-type fatty acid binding protein in early diagnosis of acute coronary syndrome. *Eur J Emerg Med* 2008;15(3):140-144.
43. Boccardi L, Verde M. Gender differences in the clinical presentation to the emergency department for chest pain. *Ital Heart J* 2003;4(6):371-373.
44. Avrupa Kardiyoloji Derneği ST Segment Yükselmesi Olmayan Akut Koroner Sendromlar Tanı ve Tedavi Klavuzu. *European Heart Journal* 2007;28:1598-1660.
45. Yalçınkaya S. ST segment yükselmesiz miyokard infarktüsünde risk belirlenmesi. *Anadolu Kardiyoloji Derneği* 2006;6:2-7
46. Öngen Z. Akut koroner sendromlar: kavramı, sınıflaması, risk düzeyi belirlenmesi ve tedavi ilkeleri. *Kardiyoloji gündemi sempozyum dizisi* 2008.64:103-112.
47. Avrupa Kardiyoloji Derneği ST Segment Yükselmesi Olmayan Akut Koroner Sendromlar Tanı ve Tedavi Klavuzu. *European Heart Journal* 2007;28:1598-
48. Yalçınkaya S. ST segment yükselmesiz miyokard infarktüsünde risk belirlenmesi. *Anadolu Kardiyoloji Derneği* 2006;6:2-7
49. Arınç H. ve arkadaşları, Tiroid Hormonu ve Kardiyovasküler Sistem. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci* 2006, 18:138-142
50. Serafino F, Effects of Thyroid Hormone on the Cardiovascular System. Department of Clinical Medicine and Cardiovascular Sciences; Department of Clinical and Molecular Endocrinology and Oncology, University of Naples 2004.

51. Cooper DS. Hyperthyroidism. *The Lancet* 2003;362:459-68.
52. Kahaly J, Dillmann H. Thyroid Hormone Action in the Heart, Department of Medicine I (G.J.K.), Endocrine Unit, Gutenberg-University Hospital, Mainz, D-55101 Germany, *Endocrine Reviews* 26(5):704–728, 2005 by The Endocrine Society doi: 10.1210/er.2003-0033
53. Toft AD, Boon NA. Thyroid disease and the heart. *Heart* 2000;84:455-60.
54. Brent GA. The molecular basis of thyroid hormone action. *N Engl J Med* 1994;331:847-53.
55. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001;344:501-9.
56. Ojamaa K, Kenessey A, Shenoy R, Klein I. Thyroid hormone metabolism and cardiac gene expression after acute myocardial infarction in the rat. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;279:E1319-24.
57. Biondi B, Palmieri EA, Klain M, Schlumberger M, Filetti S, Lombardi G. Subclinical hyperthyroidism: Clinical feature and treatment options. *Eur J Endocrinol* 2005;152:1-9.
58. Osman F, Gammage MD, Franklyn JA. Thyroid disease and its treatment: Short-term and long-term cardiovascular consequences. *Curr Opin Pharmacol* 2001;1:626-31.
59. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000;132:270-8.
60. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Subclinical hypothyroidism and cardiac function. *Thyroid* 2002;12:505-10.
61. Kahaly GJ. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2000;10:665-79.
62. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med* 2002;137:904-14.
63. Emiliano A, Palmieri EA, Serafino Fazio. Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Risk. A Reason to Treat? *Treat Endocrinol* 2004; 3 (4): 233-244 .
64. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC 1991 Prevalence and follow-up abnormal TSH concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin endocrinol(Oxf)* 34:77-83.

65. Friberg L, Werner S, Eggertsen G, Ahnve S. Rapid downregulation of thyroid hormones in acute myocardial infarction: Is it cardioprotective in patients with angina? *Arch Intern Med* 2002;162:1388-94.
66. Pingitore A, Landi P, Taddei MC, Ripoli A, L'Abbate A, Iervasi G. Triiodothyronine levels for risk stratification of patients with chronic heart failure. *Am J Med* 2005;118:132-6.
67. Jung CH, Rhee EJ, Shin HS, Jo SK, Won JC, Park CY, Kim BJ, Sung KC, Higher serum free thyroxine levels are associated with coronary artery disease *Endocr J.* 2008. Oct;55(5): 819-26
68. Kyeong Ho Yun, Myung Ho Jeong, Relationship of thyroid stimulating hormone with coronary atherosclerosis in angina patients. *International Journal of Cardiology* 122 2007 56–60.
69. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management *JAMA* 2004; 291:228-38
70. Tuzun D, Bayram NA, Çiçek OF, et al. Are the thyroid functions associated with widespread of acute coronary syndromes? *Endocrine Abstracts* 2010;22:p133.
71. Franklin JA, Gammage MD, Ramsden DB, et al. Thyroid status in patients after myocardial infarction. *Clinical Science* 1984;67:585-90.
72. Pimentel R; Cardoso G, Escosteguy C, Thyroid hormone profile in acute coronary syndromes. *Arq. Bras. Cardiol.* vol.87 no.6 São Paulo Dec. 2006
73. İltumur K, Ölmez G, Arıtürk Z,. Clinical Investigation: thyroid function tests abnormalities in cardiac arrest associated with acute coronary syndrome .*Critical Care* 2005;9:416-424
74. Opasich C, Pacini F, Ambrosino N, et al. Sick euthyroid syndrome in patients with moderate-to severe chronic heart failure. *Eur Heart J* 1996; 17: 1860-6.
75. Pavlou HN, Kliridis PA, Panagiotopoulos AA, et al: Euthyroid sick syndrome in acute ischemic syndromes. *Angiology* 2002; 53; 699-707
76. Mayer Jr O, Simon J, Hypothyroidism in coronary heart disease and its relation to selected risk factors. *Vascular Health and Risk Management* 2006;2(4)

77. Thyroid Status, Cardiovascular Risk, and Mortality in Older Adults Anne R. Cappola, MD, ScM; Linda P. Fried, MD, JAMA. 2006;295:1033-1041
78. Satar S, Prognostic value of thyroid hormone levels in acute myocardial infarction: just an epiphenomenon? *Am Heart Hosp J.* 2005 Fall;3(4):227-33.
79. Beyhan Z, Ertürk K, Uçkaya G. Restoration of euthyroidism does not improve cardiovascular risk factors in patients with subclinical hypothyroidism in the short term. *Journal of Endocrinological investigations.* 2006; 29,6:505-510.
80. Iervasi G, Pingitore A, Landi P, Low-T3 Syndrome, A Strong Prognostic Predictor of Death in Patients With Heart Disease. *Circulation.* 2003;107:708.
81. Eber B, Schumacher M, Langster W, et al. Changes in thyroid hormone parameters after acute myocardial infarction. *Cardiology* 1995; 86: 152-6.
82. Ain KB, Pucino F, Shiver TM, Banks SM. Thyroid hormone levels affected by time of blood sampling in thyroxine-treated patients. *Thyroid* 1993; 3:81-5.
- 172 Surks MI, Schadlow AR, Oppenheimer JH. A new radioimmunoassay for plasma

TEŐEKKÜR

İhtisas sürem boyunca destek, deneyim ve değerli katkılarını esirgemeyen Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Başar Cander'e, tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Ayşegül Bayır'a, Doç. Dr. Mehmet Gül, Doç. Dr. Sadık Girişgin, Yrd. Doç. Dr. Sedat Koçak'a ve asistanlık süresince daima yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen değerli asistan arkadaşlarıma, özellikle Dr. Çetin Yaylalı, Dr. Keziban Karabulut ve Dr. Cesarettin Dikmetaş'a, kliniğimiz hemşirelerine ve personeline, bugünlere gelmemi sağlayan, her koşulda yanımda olan biricik annem, babam ve kardeşime, sonsuz teşekkürler...

Saygılarımla

Dr. Ayşe Bayrak