

Hipertiroidili hastalarda transözofajiyal ekokardiyografiyle sol atriyum apendiks fonksiyonlarının değerlendirilmesi

Evaluation of left atrial appendage functions by transesophageal echocardiography in patients with hyperthyroidism

Dr. Hakan Özkan, Dr. Süleyman Binici, Dr. Selma Kenar Tiryakioğlu, Dr. M. Cem Başel, Dr. Hasan Arı, Dr. Erhan Tenekecioğlu, Dr. Tahsin Bozat, Dr. M. Vedat Koca

Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Bursa

Amaç: Hipertiroidili hastalarda, transözofajiyal ekokardiyografiyle, sistemik emboli için önemli bir anatomik yapı olan sol atriyum apendiksini (SAA) kontraktıl fonksiyonu değerlendirildi.

Çalışma planı: Çalışmada aşağıdaki özelliklere sahip dört hasta grubu transtorasik ve transözofajiyal ekokardiyografiyle incelendi: Atriyal fibrilasyonlu (AF) ve hipertiroidili hastalar (grup I, n=23), sinüs ritmindeki hipertiroidili hastalar (grup II, n=22), AF'li kontrol grubu hastaları (grup III, n=12) ve sinüs ritmindeki kontrol grubu hastaları (grup IV, n=12). Grup I ile grup III'ün, grup II ile grup IV'ün transtorasik ve transözofajiyal ekokardiyografi bulguları karşılaştırıldı.

Bulgular: Standart transtorasik ekokardiyografi parametreleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. Transözofajiyal ekokardiyografiyle yapılan değerlendirmede, grup I'de ölçülen ortalama SAA boşalma (0.5 m/s) ve doluş (0.5 m/s) hızları, grup III'ün değerlerinden (sırasıyla 0.3 m/s, p=0.028 ve 0.4 m/s, p=0.015) daha yüksek bulundu. Grup II'de de, grup IV ile karşılaştırıldığında, SAA boşalma (0.7 m/s ve 0.4 m/s, p=0.0001) ve doluş hızları (0.7 m/s ve 0.4 m/s, p=0.0001) daha yüksek bulundu.

Sonuç: Bulgularımız, hipertiroidili hastalarda SAA'nın kontraktıl fonksiyonlarının korunduğunu göstermektedir. Bu veriler, hipertiroidili hastalarda SAA'da staz ve trombus oluşma riskinin az olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar sözcükler: Atriyal fonksiyon; transözofajiyal ekokardiyografi; kalp atriyumu/ultrasonografi; hipertiroidi.

Objectives: We evaluated the contractile function of the left atrial appendage, an important anatomical structure in the pathogenesis of systemic embolism, by transesophageal echocardiography in patients with hyperthyroidism.

Study design: Transthoracic and transesophageal echocardiography were performed in four patient groups having the following features: hyperthyroid patients with atrial fibrillation (group I, n=23), hyperthyroid patients with sinus rhythm (group II, n=22), control patients with atrial fibrillation (group III, n=12), and control patients with sinus rhythm (group IV, n=12). Transthoracic and transesophageal echocardiography findings were compared between groups I and III, and groups II and IV.

Results: No significant differences were found between the groups with respect to standard transthoracic echocardiography parameters. In transesophageal echocardiography, the emptying (0.5 m/s vs 0.3 m/s, p=0.028) and filling (0.5 m/s vs 0.4 m/s, p=0.015) velocities of the left atrial appendage were found to be significantly higher in group I than in group III. Similarly, compared to group IV, group II had significantly higher emptying (0.7 m/s vs 0.4 m/s) and filling (0.7 m/s vs 0.4 m/s) velocities (p=0.0001).

Conclusion: Our results show that the contractile functions of the left atrial appendage are preserved in patients with hyperthyroidism, suggesting a lower risk for hemostasis and thrombus formation.

Key words: Atrial function; echocardiography, transesophageal; heart atrium/ultrasonography; hyperthyroidism.

Bu çalışma XIX. Ulusal Kardiyoloji Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur (11-14 Ekim, 2003, Antalya).

Geliş tarihi: 20.06.2005 Kabul tarihi: 13.12.2005

Yazışma adresi: Dr. Hakan Özkan, Prof. Tezok Cad., Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, 16030 Yıldırım, Bursa. Tel: 0224 - 360 50 50 Faks: 0224 - 360 50 55 e-posta: doctorhakan@hotmail.com

Prevalansı yaşla arttığı bilinen atriyal fibrilasyonda (AF) mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni, bu hastalarda meydana gelebilecek iskemik inme ve sistemik arteriyel embolizmdir.^[1] İnme riski yaşla birlikte artmaktadır. Framingham çalışmasında, AF'ye bağlı yıllık inme riski 50-59 yaşlar için %1.5 iken, 80-89 yaşlarda %23.5'e yükselmektedir.^[2] Sistemik embolizm için risk faktörleri tanımlanmışken, hipertiroidizmin risk oluşturup oluşturmadığına dair farklı görüşler vardır. Birincil korunmayla ilgili çalışmalardan ACCP çalışmasında (American College of Chest Physicians), tirotoksikozun orta düzeyde risk oluşturduğu belirtilirken, SPAF (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation) ve AFI (Atrial Fibrillation Investigators) çalışmalarında bu durum risk olarak belirtilmemiştir.^[1] Ancak, ACC/AHA/ESC'nin (the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Society of Cardiology) AF kılavuzunda, AF'li hipertiroidi hastalarına sınıf I endikasyon olarak, INR (International Normalisation Ratio) düzeyi 2-3 olacak şekilde antikoagülan tedavi uygulanması önerilmektedir (kanıt düzeyi C).^[1]

Atriyal fibrilasyon olsun ya da olmasın, sistemik embolizm için risk değerlendirilmesinde ekokardiyografi, özellikle de transözofajiyal ekokardiyografi (TÖE) önemlidir. Transözofajiyal ekokardiyografiyle sol atriyum ve sol atriyum apendiksinde trombus veya spontan eko kontrast varlığının değerlendirilebilmesi yanında, sol atriyum apendiks (SAA) fonksiyonları da incelenebilmektedir. Bu inceleme yöntemlerinden en önemlisi, kolay uygulanabilme avantajı da olan pulse Doppler ile SAA akımlarının değerlendirilmesidir. Birçok hasta grubunda SAA akımlarını inceleyen çalışmalar yapılmışken, AF etyolojisinde önemli bir yeri olan hipertiroidiye ait spesifik TÖE çalışması bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, hipertiroidide SAA kontraktıl fonksiyonlarındaki değişimi pulse Doppler ekokardiyografiyle değerlendirmeyi ve sonuçları, benzer özellikler taşıyan kontrol grubu hastalarıyla karşılaştırmayı amaçladık.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Mart 2002 ve Mayıs 2003 tarihleri arasında, hipertiroidi tanısı yeni veya daha önceden konmuş olan, klinik bulgularıyla hipertiroid durumda olan 45 hastayla (hipertiroidi grubu), tiroid fonksiyon testi normal sınırlarda olan ve hipertiroidi tanısı konmamış 24 hasta (kontrol grubu) çalışmaya alındı. Akut koroner sendrom, primer kalp kapak hastalıkları, ciddi kalp kapak hastalıkları, NYHA (New York Kalp Derneği) sınıf II-IV kalp yetersizliği, paroksizmal

AF'si olanlarla TÖE'nin kontrendike olduğu hastalar çalışmaya alınmadı. Tüm olguların ayrıntılı öyküleri alınarak fizik muayeneleri yapıldı. Standart 12 derivasyonlu elektrokardiyogramları çekilerek ritim analizi yapıldı. Bunun yanında tüm hastalarda tam kan sayımı, sedimantasyon, serbest triiyodotronin (sT3), serbest tiroksin (sT4), total triiyodotronin (TT3), total tiroksin (TT4) ve tiroid stimüle edici hormonu (TSH) içeren analizler yapıldı. Hipertiroidi grubundaki tüm hastalarda sT3 ve sT4 düzeyleri yüksek, TSH düzeyleri düşükken, kontrol grubunda bu parametreler normal sınırlardaydı. Tiroid fonksiyon testlerine göre iki grup oluşturulduktan sonra, hastaların sinüs ritmi veya atriyal fibrilasyonda olmasına göre, her grup kendi içinde yeniden iki gruba ayrılarak dört grup elde edildi.

Tüm hastalardan, çalışmaya katılmayla ilgili onay alındıktan sonra, ATL Apogee 200Cx cihazıyla, 3.5 Mhz mekanik prob kullanılarak transtorasik ekokardiyografi (TTE) yapıldı. Sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çapları, interventriküler septum ve arka duvar kalınlıkları, sol atriyum ve aort çapıyla aort kapak açıklığı parasternal uzun eksen M-mode ekokardiyografiyle hesaplandı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu modifiye Simpson yöntemiyle ölçüldü. Apikal 4- ve 5-boşluk görüntülemeyle mitral, aort ve triküspid kapaklarının maksimum akım hızları hesaplandı. Transtorasik ekokardiyografi sonrasında hastalara 5 Mhz multiplan proba TÖE incelemesi yapıldı. İşlem öncesinde, posterior farenks anestezisi için %10 lidokainli sprey kullanıldı. Transözofajiyal ekokardiyografiyle tüm hastalarda SAA net olarak görüntüledi. İki boyutlu incelemede sol atriyum apendiksinde trombus veya spontan eko kontrast varlığı araştırıldı. Sol atriyum apendiksini kontraktıl fonksiyonlarının değerlendirilmesi için 1/3 proksimaline yerleştirilen pulse Doppler imleci ile akım örnekleme yapıldı. Atriyal fibrilasyonlu hastalarda ortalama SAA doluş ve boşalma hızlarını elde etmek amacıyla ardışık sekiz atım hızı ölçülerek ortalaması alındı. Transözofajiyal ekokardiyografi sırasında hiçbir hastada işleme bağlı komplikasyon olmadı.

Çalışmaya alınan 69 hasta, tiroid fonksiyon testleri ve kalp ritmine göre dört gruba ayrıldıktan sonra, AF'li hipertiroidili hasta grubu (grup I, n=23) ile AF'li kontrol grubu (grup III, n=12) ve sinüs ritmindeki hipertiroidili hasta grubu (grup II, n=22) ile yine sinüs ritmindeki kontrol grubu (grup IV, n=12) karşılaştırıldı.

İstatistiksel analizler SPSS 8.0 programıyla yapıldı ve anlamlılık için p<0.05 değeri alındı. Temel

Tablo 1. Hipertiroidili grupların ve kontrol gruplarının klinik özellikleri

	Grup I	Grup III	Grup II	Grup IV
Hasta sayısı	23	12	22	12
Yaş (yıl)	62.7±2.0	60.0±3.0	47.9±2.9	46.5±3.7
Cinsiyet (kadın/erkek)	15/8	8/4	16/6	7/5
Hipertansiyon	10 (%43.5)	7 (%58.3)	6 (%27.3)	3 (%25)
Diyabetes mellitus	2 (%8.7)	1 (%8.3)	2 (%9.1)	1 (%8.3)
Sigara öyküsü	5 (%21.7)	3 (%25)	8 (%36.4)	4 (%33.3)
Sol ventrikül disfonksiyonu	7 (%30.4)	4 (%33.3)	1 (%4.6)	–

Grup I: Atriyal fibrilasyonlu ve hipertiroidili hastalar; Grup III: Atriyal fibrilasyonlu kontrol grubu;

Grup II: Sinüs ritmindeki hipertiroidili hastalar; Grup IV: Sinüs ritmindeki kontrol grubu.

özellikleri açısından karşılaştırılan gruplar arasında dağılımın incelenmesi amacıyla Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Ekokardiyografik parametrelerin karşılaştırılmasında ise t-testi kullanıldı. Gruplara ait veriler “ortalama±standart hata” şeklinde gösterildi.

BULGULAR

Hastaların klinik özellikleri Tablo 1’de özetlendi. Grup I’deki hastaların tümünde kalıcı (permanent) AF vardı; grup III’teki hastaların üçünde kalıcı, dokuzunda sürekli (persistent) AF vardı. Klinik özellikleri açısından grupların temel özelliklerinin benzer olduğu görüldü ($p>0.05$).

Standart TTE ile, sol ventrikül diyastol sonu ve sistol sonu çapları, interventriküler septum kalınlığı, arka duvar kalınlığı, ejeksiyon fraksiyonu, sol atriyum çapı; mitral kapak, triküspid kapak, aort kapağı ve pulmoner kapak maksimum akım hızları ölçüldü. Bu TTE verilerinin gruplara göre karşılaştırması Tablo 2’de özetlendi. Gerek atriyal fibrilasyonlu gerekse sinüs ritmindeki hipertiroidili hastalarla kontrol grubu arasında standart TTE parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Transözofajiyal ekokardiyografide 69 hastanın hiçbirinde trombüs saptanmadı. Sinüs ritmindeki hastalarda spontan eko kontrast görülmezken, AF’li

hastalardan grup I’de beş (%21.7), grup III’te üç olguda (%25) spontan eko kontrast saptandı. Spontan eko kontrast grup I’de daha düşük oranda görülmesine karşın, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Grup I ve III’ün karşılaştırılmasında, SAA boşalma hızı ($0.5±0.1$ m/s ve $0.3±0.0$ m/s, $p=0.028$) ve SAA doluş hızı ($0.5±0.0$ m/s ve $0.4±0.0$ m/s, $p=0.015$) grup I’de daha yüksek bulundu. Benzer şekilde, grup II ve IV’ün karşılaştırılmasında, SAA boşalma hızı ($0.7±0.0$ m/s ve $0.4±0.0$ m/s, $p=0.0001$) ve SAA doluş hızı ($0.7±0.0$ m/s ve $0.4±0.0$ m/s, $p=0.0001$) grup II’de daha yüksek bulundu. Sol atriyum apendiksinde akım hızlarını etkileyen önemli faktörlerden biri olan kalp hızları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (grup I ve II’de sırasıyla $102.9±6.1$ atım/dk ve $104.9±8.9$ atım/dk, $p>0.05$; grup II ve IV’de sırasıyla $93±6.8$ atım/dk ve $87.1±7$ atım/dk, $p>0.05$).

TARTIŞMA

Sol atriyum çapı ve SAA’da oluşan trombüs, kardiyak kökenli tromboembolik olaylardan sorumludur. Sol atriyum apendiksi TTE ile etkin biçimde değerlendirilememektedir. Bu yüzden, SAA fonksiyonunu değerlendirmek amacıyla sıklıkla TÖE yapılması gerekir. Transözofajiyal ekokardiyografide SAA fonksiyonlarının değerlendirilmesinde akım

Tablo 2. Hipertiroidili grupların ve kontrol gruplarının transtorasik ekokardiyografi verileri

	Grup I	Grup III	p	Grup II	Grup IV	p
Sol ventrikül diyastol sonu çapı (cm)	5.1±0.1	5.0±0.2	AD	4.8±0.1	5.0±0.1	AD
Sol ventrikül sistol sonu çapı (cm)	3.7±0.2	3.6±0.3	AD	3.0±0.1	3.0±0.1	AD
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	51.7±2.9	54.0±3.6	AD	62.4±2.4	65.6±2.7	AD
İnterventriküler septum kalınlığı (cm)	1.1±0.0	1.1±0.1	AD	1.0±0.0	1.0±0.1	AD
Arka duvar kalınlığı (cm)	1.1±0.0	1.1±0.1	AD	1.0±0.0	0.9±0.1	AD
Sol atriyum çapı (cm)	4.7±0.1	4.7±0.2	AD	3.8±0.1	3.7±0.1	AD
Mitral kapak maksimum akım hızı (m/s)	0.9±0.0	0.9±0.0	AD	0.9±0.0	0.9±0.0	AD
Triküspid kapak maksimum akım hızı (m/s)	0.6±0.0	0.7±0.1	AD	0.7±0.0	0.6±0.0	AD
Aort kapağı maksimum akım hızı (m/s)	1.2±0.0	1.1±0.0	AD	1.3±0.1	1.2±0.0	AD
Pulmoner kapak maksimum akım hızı (m/s)	0.9±0.0	0.8±0.1	AD	1.0±0.1	1.0±0.1	AD

Grup I: Atriyal fibrilasyonlu ve hipertiroidili hastalar; Grup III: Atriyal fibrilasyonlu kontrol grubu;

Grup II: Sinüs ritmindeki hipertiroidili hastalar; Grup IV: Sinüs ritmindeki kontrol grubu; AD: Anlamlı değil.

hızları örnekleme önemlidir. Genel olarak, AF'de akım hızları sinüs ritmine göre daha düşük bulunur.^[3] Atriyal fibrilasyonda düşük akım hızları ve spontan eko kontrast ile trombüs oluşumu ve tromboemboli ilişkisi gösterilmiştir.^[4-7]

Çalışmamızda, AF'nin sık görüldüğü hipertiroidili hastalar TTE ve TÖE ile değerlendirildi; SAA akım hızları esas alınarak bu hastalığın sistemik embolizm için risk oluşturup oluşturmadığı araştırıldı. Bu değerlendirmede, hem sinüs ritmindeki hem de atriyal fibrilasyonlu hipertiroidili hasta gruplarında, SAA doluş ve boşalma hızları kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Bu durum, hipertiroidinin sistemik emboli için tek başına bir risk faktörü olmayacağını düşündürmektedir. Önceki çalışmalarda hipertiroidide antikoagülan tedavi önerilmiştir. Bar-Sela ve ark.nın^[8] çalışmasında, hipertiroidili 142 hasta arasında AF oranı %21 olarak bildirilmiş; tromboembolik olaylar AF'li hastaların %40'ında görülürken, AF olmayanlarda görülmemiştir. Bu nedenle, hipertiroidili hastaların AF ataklarında heparin, AF kronikleştiğinde ise oral antikoagülan tedavi önerilmiştir.^[8] Hipertiroidili 610 hastada yapılan bir başka çalışmada, inme için yaşın AF varlığından daha fazla risk oluşturduğu gösterilmiştir.^[9] Hipertiroidili hastalarda sistemik emboli ve oral antikoagülasyon için yaş ve eşlik eden kalp hastalığının esas alınması gerektiği bildirilmiştir.^[10] Buna göre, AF'li genç hipertiroidili hastalarda, başka bir kalp hastalığı, hipertansiyon veya sistemik emboli için bağımsız bir risk faktörü yoksa, antikoagülan tedavi risklerinin ağır bastığı belirtilmiş; AF'li yaşlı hipertiroidili hastalarda kalp hastalığı biliniyor veya varlığından şüphe ediliyorsa antikoagülan tedaviye başlanması önerilmiştir.^[10]

Sol atriyum apendiks fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan yöntemlerden en önemlisi ve kolay uygulanabileni, pulse Doppler ile SAA akımlarının ölçümüdür. Çalışmamızda SAA fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ikiboyutlu ile spontan eko kontrast ve trombüs varlığı, pulse Doppler ile de SAA akım hızları değerlendirilmiştir. Hem AF'li hem de sinüs ritmindeki hipertiroidili hasta gruplarında SAA akım hızları belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Hipertiroidi lehine bulunan bu sonuçlar, tiroid hormonunun kardiyak fonksiyonlar üzerine etkisiyle açıklanabilir. Tiroid hormonuyla kalpte yapısal ve düzenleyici proteinleri kodlayan genlerde pozitif ve negatif regülasyon meydana gelmektedir.^[10] Bu düzenlemelerden sarkoplazmik retikulum proteinleri, Ca²⁺-ATPaz ve fosfolamban ile

ilgili olanlar önemlidir. Çünkü, kalsiyum salınımı ve sarkoplazmik retikuluma geri alımı kalpte sistolik kontraktıl fonksiyon ve diastolik gevşemede kritik rol oynamaktadır.^[11-13]

Çalışmamızda hiçbir hastada SAA trombüs izlenmezken, spontan eko kontrast, AF'li hipertiroidili hastalarında, istatistiksel olarak anlamlı olmamasına karşın, kontrol grubuna göre daha düşük oranda görülmüştür (%21.7 - %25). Hipertiroidili hastalarda damar endotelinde fonksiyon bozukluğu olabileceği ve endotelial aktivasyonun tromboemboli için potansiyel bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir.^[14] Trombüs oluşumu için Virchow tarafından tanımlanan staz, hiperkoagülabilite ve endotel disfonksiyonu üçlemesi hipertiroidili hastalarda da düşünülmelidir. Çalışmamızda SAA akım hızlarının kontrol grubuna göre yüksek bulunması, bu hastalarda artmış kontraktılitenin stazı engelleyebileceği ve trombüs oluşum riskini azaltabileceğini düşündürmektedir. Buna karşıt olarak, hipertiroidide endotelial aktivasyon ve hiperkoagülabilite durumu da gösterilmiştir. Terazinin iki tarafını oluşturan bu karşıt durumlar arasındaki denge önemlidir. Dengenin bozulması trombüs oluşumuna yol açacaktır. Bu dengenin bozulmasında, hipertiroidiye eşlik eden hastalıkların, AF varlığının ve kişisel özelliklerin (yaş, cinsiyet gibi) önemli olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızın en büyük kısıtlamalarının başında hasta sayısının az olması gelmektedir. Ayrıca, konvansiyonel yöntemlere ek olarak doku Doppler incelemesinin yapılmamış olması, çalışmaya alınan hastaların prospektif olarak takip edilmemiş olması ve SAA boyut ve planimetrik ölçümlerinin yapılmaması çalışmanın diğer eksiklikleridir. Ancak, SAA boyut ve fonksiyonunun planimetrik yöntemlerle değerlendirilmesinin zaman kaybı olduğu ve fazladan bir fikir vermeyeceği belirtilmiştir.^[15]

Çalışmamızın bulguları, hipertiroidide SAA fonksiyonlarının bozulmadığını göstermektedir. Bu durumun, SAA'da stazı ve trombüs oluşumunu önleyecek bir etken olduğunu düşünüyoruz. Bu veriler ve literatürdeki bilgiler ışığında, AF gelişen hipertiroidi olgularında antikoagülan tedavi seçiminde hastaların bireysel olarak değerlendirilmesi ve özellikle eşlik eden kalp hastalığının göz önünde bulundurulması gerektiği sonucuna ulaşılmaktadır. Hipertiroidili olgularda SAA kontraktıl fonksiyonlarının korunmuş olmasının, tromboembolik olayları engellemede yeterli olup olmayacağını açıklığa kavuşması için yeterli hasta sayısı ile yapılacak kontrollü ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 2001; 22:1852-923.
2. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-8.
3. Li YH, Lai LP, Shyu KG, Hwang JJ, Ma HM, Ko YL, et al. Clinical implications of left atrial appendage function: its influence on thrombus formation. *Int J Cardiol* 1994;43:61-6.
4. Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography. *Ann Intern Med* 1998;128:639-47.
5. Mugge A, Kuhn H, Nikutta P, Grote J, Lopez JA, Daniel WG. Assessment of left atrial appendage function by biplane transesophageal echocardiography in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: identification of a subgroup of patients at increased embolic risk. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:599-607.
6. Fatkin D, Kelly RP, Feneley MP. Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:961-9.
7. Garcia-Fernandez MA, Torrecilla EG, San Roman D, Azevedo J, Bueno H, Moreno MM, et al. Left atrial appendage Doppler flow patterns: implications on thrombus formation. *Am Heart J* 1992;124:955-61.
8. Bar-Sela S, Ehrenfeld M, Eliakim M. Arterial embolism in thyrotoxicosis with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1981;141:1191-2.
9. Petersen P, Hansen JM. Stroke in thyrotoxicosis with atrial fibrillation. *Stroke* 1988;19:15-8.
10. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001;344:501-9.
11. Kiss E, Jakab G, Kranias EG, Edes I. Thyroid hormone-induced alterations in phospholamban protein expression. Regulatory effects on sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ transport and myocardial relaxation. *Circ Res* 1994;75:245-51.
12. Dillmann WH. Biochemical basis of thyroid hormone action in the heart. *Am J Med* 1990;88:626-30.
13. Mintz G, Pizzarello R, Klein I. Enhanced left ventricular diastolic function in hyperthyroidism: noninvasive assessment and response to treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:146-50.
14. Erem C, Ersoz HO, Karti SS, Ukinc K, Hacıhasanoğlu A, Deger O, et al. Blood coagulation and fibrinolysis in patients with hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest* 2002;25:345-50.
15. Agmon Y, Khandheria BK, Gentile F, Seward JB. Echocardiographic assessment of the left atrial appendage. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1867-77.