

HEART VALVE DISEASE IN HYPERTHYROIDISM

Ade Yonata^{1,2}, Elza Febria Sari¹, Ika Prasetya³

¹ Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Universitas Indonesia

² Faculty of Medicine, Universitas Lampung

³ Division of Cardiology and Vascular Medicine, Departemen of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Universitas Indonesia

Abstract

The incidence of heart valve disease, especially mitral valve prolapse was first reported in hyperthyroid heart disease in 1981. Incidence of heart valve disease in the form of mitral regurgitation (MR) or tricuspid regurgitation (TR) reached 23% in patients with hyperthyroidism. 45 years old male with a chief complaint tightness, worsened since 1 week before entering the hospital. Since 2 years ago patient often feels palpitations and breathless if activity. About 5 months ago, patient was sweating a lot and tremble, increase in appetite but weight going down. Defecation 5-6 times a day. Visible and palpable lump in the neck diameter ±5 cm, soft, ned, part moves while swallowing. Laboratory showed free T4: 7.550, sensitive TSH: 0.010. Thoracic X-ray showed cardiomegaly with cardiac waist disappeared. ECG showed atrial fibrillation. Echocardiography showed LA + LV dilatation TAPSE 1.91, AR Moderate, Severe MR, AML prolapse in A2 and PML with EF: 62.7%. Ultrasonography showed Throid hyperthyroidism and thyroid scan results with the impression difusa bilateral goitre within crease of total thyroid uptake. Patients received digoxin, furosemide, PTU. Patients then performed MV Repair and AV Repair. The mechanism of valvular heart disease relationship in hyperthyroidism has not been completely understood. In patients with MPV, some studies have shown a high prevalence of HLA-Bw35. Increased production and secretion of acid polymukosakarida in Graves can accumulate all the heart valves, especially the mitral valve, causing the valve to thicken (myxomatous). MR in hyperthyroidism is said to be a consequence of mitral annulus dilatation due to the left ventricle is dilated. It has been reported also a gernline mutations of thyrotropin receptor gene in Chinese families with thyrotoxicosis and MVP. In hyperthyroid patients is important to explore the patient's cardiovascular condition, including the possibility of valve disorders. [JuKe Unila 2014; 4(8):225-232]

Keywords: heart valve disease, hyperthyroidism, mitral regurgitation

Pendahuluan

Telah lama diketahui bahwa beberapa karakteristik tanda-tanda dan gejala penyakit tiroid yang paling umum adalah mereka merupakan hasil dari efek hormon tiroid pada jantung dan sistem kardiovaskular. Hipertiroidisme dan hipotiroidisme menghasilkan perubahan dalam kontraktilitas jantung, konsumsi oksigen miokard, *cardiac output*, tekanan darah, dan resistensi pembuluh darah sistemik.¹⁻³ Di hampir semua kasus perubahan kardiovaskular biasanya *reversible* ketika gangguan tiroid yang mendasari diketahui dan ditatalaksana.^{1,4}

Peningkatan morbiditas kardiovaskular dan kematian telah

dilaporkan pada pasien dengan hipertiroid yang berat, serta mereka dengan hipertiroidisme sub-klinis. Temuan ini menunjukkan peningkatan risiko atrial fibrilasi, embolik koroner, dan gagal jantung pada pasien hipertiroid, khususnya pada individu lanjut usia.³ Insiden gangguan penyakit jantung katup terutama *mitral valve prolapse* (MVP) juga telah dilaporkan pada pasien-pasien dengan hipertiroid.⁵⁻⁷ Penelitian pertama yang melaporkan tingginya insiden MVP pada pasien hipertiroid dilaporkan pertama kali oleh Channick dkk.⁵ Channick dkk., menemukan insiden yang sangat tinggi

dari MVP pada pasien dengan hipertiroid akibat penyakit Graves (41% dari 39 pasien). Laporan yang lebih terbaru tahun 2005 menemukan insiden penyakit jantung berupa mitral regurgitasi (MR) atau tricuspid regurgitasi (TR) mencapai 23% pada pasien hipertiroid.⁷ Kondisi penyakit jantung katup ini juga memperburuk gangguan kardiovaskuler pada pasien hipertiroid. Mekanisme hubungan penyakit jantung katup pada pasien hipertiroid sendiri belum sepenuhnya dimengerti walau beberapa teori telah dikemukakan.

Pada presentasi kasus ini akan dibahas tentang seorang pasien umur 45 tahun yang didiagnosa mengalami regurgitasi mitral dan *congestive heart failure* (CHF) pada penyakit dasar jantung tiroid. Akan dibahas juga secara spesifik hubungan penyakit jantung katup pada pasien ini dikaitkan dengan kondisi hipertiroidnya.

Kasus

Pasien Laki-laki, 45 tahun, datang dengan keluhan utama sesak nafas yang memberat sejak 1 minggu sebelum masuk rumah sakit (SMRS). Sejak 2 tahun SMRS pasien sering merasakan jantungnya berdebar-debar, sulit tidur sepanjang hari. Pasien juga merasa terkadang sesak ringan jika beraktifitas berat, masih bisa tidur 1 bantal. Pasien juga merasa kaki kadang bengkak ringan. Pasien berobat ke dokter umum, sempat diperiksa darah dan rontgen dada dikatakan gangguan irama jantung dan pembesaran jantung. Pasien diberi obat digoxin tablet, ascardia, serta furosemid. Pasien hanya kontrol ke dokter tersebut selama 2 tahun tanpa berobat ke dokter lain atau RS lain. Saat itu pasien tidak mengeluh

adanya benjolan di leher. Pasien memang mengeluh sering banyak keringat dan kadang gemetar. Pasien tidak ada keluhan penurunan berat badan ataupun banyak makan. Pasien tidak pernah dikatakan ada masalah tiroid saat itu.

Sekitar 5 bulan SMRS, pasien merasa sesak ringan yang terjadi jika bekerja berat semakin sering terjadi. Sejak 1 minggu SMRS, pasien merasa sesak nafas yang semakin memberat. Sesak nafas disertai nyeri dada sebelah kiri yang tidak menjalar. Pasien mengeluh sesak nafas semakin memberat dengan aktifitas, tidur harus memakai 2 bantal, sering terbangun malam hari karena sesak. Pasien mengaku berdebar-debar. Demam ringan hilang timbul. Pasien mengeluh banyak keringat, sering gemetar, tidak tahan panas, sering gelisah, pasien banyak makan namun BB turun, sering mencret 3-4 kali perhari.

Dari pemeriksaan fisik tidak didapatkan eksoftalmus. JVP menunjukkan peningkatan 5+2 cm H₂O. Terlihat dan teraba benjolan di leher diameter ± 5 cm lunak batas tidak tegas, ikut bergerak saat menelan, tidak ada bruit maupun nyeri tekan, tidak ditemukan pembesaran KGB leher, lingkar leher 48 cm. Pemeriksaan paru didapatkan ronkhi basah halus. Iktus kordis terlihat dan teraba di sela iga VI 3 cm lateral garis midclavicularis sinistra, degan *lifting* positif. Batas jantung kanan 2 cm lateral dari garis sternum kanan, Batas jantung kiri 3 cm lateral dari garis midclavicularis sinistra di ICS VI, pinggang jantung menghilang. Pada auskultasi jantung bunyi jantung I & II irreguler dengan *heart rate* (HR) 98 x/menit, murmur sistolik positif di apeks 3/6 menjalar ke lateral. Tidak ditemukan

gallop, opening snap, murmur diastolik ataupun murmur didaerah aorta dan trikuspid. Pemeriksaan ekstremitas tidak didapatkan edema, *fine tremor* positif di kedua ekstremitas atas.

Dari pemeriksaan laboratorium awal T4 bebas: 7.550, TSH sensitif: 0.010. Pemeriksaan rontgen thorax menunjukkan kardiomegali, tidak ada infiltrat, dengan pinggang jantung menghilang. Pemeriksaan *electrocardiography* menunjukkan atrial fibrilasi dengan heart rate 90 x/menit dengan T *inverted* di lead V1-V4.

Sebagai rencana terapi awal diberikan oksigen, digoxin mulai 1x0.25 mg, Furosemid 1x 40 mg titrasi sesuai klinis, propiltiouracil (PTU) 3x100 mg titrasi, parasetamol 3x500 mg kalau perlu. Tiga hari perawatan kondisi CHF mengalami perbaikan secara klinis dan HR sekitar 90x/menit, digoxin dihentikan dan diganti propanolol 3x10 mg. Dilakukan *Echocardiography* dengan hasil: dilatasi LA + LV TAPSE 1.91, AR *moderate*, MR *severe*, Prolaps AML di A2 dan PML, hypokinetik anterior LV di basal dan Mid dengan EF: 62.7%. PTU dinaikkan menjadi 3x200 mg karena gejala hipertiroid masih ada dengan HR 98x/menit. Profil lipid menunjukkan kolesterol total: 131, HDL: 32, LDL: 85, TG: 70 yaitu dengan dislipidemia dan diterapi simvastatin 1x10 mg.

Dilakukan *corangiography* dengan hasil normal koroner. Hasil TEE menunjukkan MR *severe*, AR *moderate*, Prolaps di A2 dan A3, LAA bersih dengan trombus di LAA (-). Hasil USG Throid menunjukkan struma difusa curiga hipertiroid.

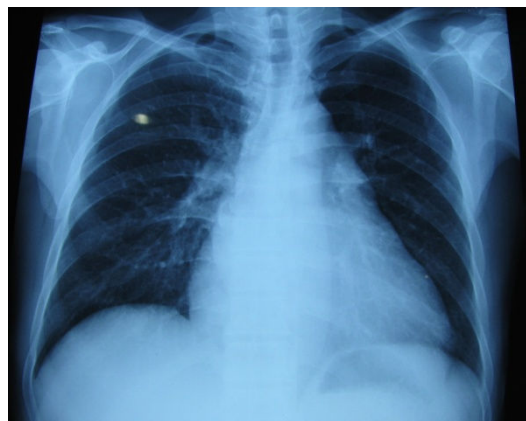
Dilakukan thyroid scan dengan hasil: ukuran tiroid kanan dan kiri membesar, tampak aktifitas di kedua lobus sangat meningkat, tidak tampak

area yang tidak menangkap aktifitas pada kedua lobus throid, tangkapan aktifitas kedua lobus throid merata, thyroid uptake total sangat meningkat: 12.2% (N=1-5%). Kesan: struma difusa bilateral dengan tiroid *uptake* total meningkat. Selama perawatan hasil FT4 turun menjadi 0.540, hasil diskusi dengan divisi endokrin diputuskan PTU dihentikan dan diberikan terapi thyrozol (methimazole) 1x10 mg dan eutirox (T4) 1x50 mg.

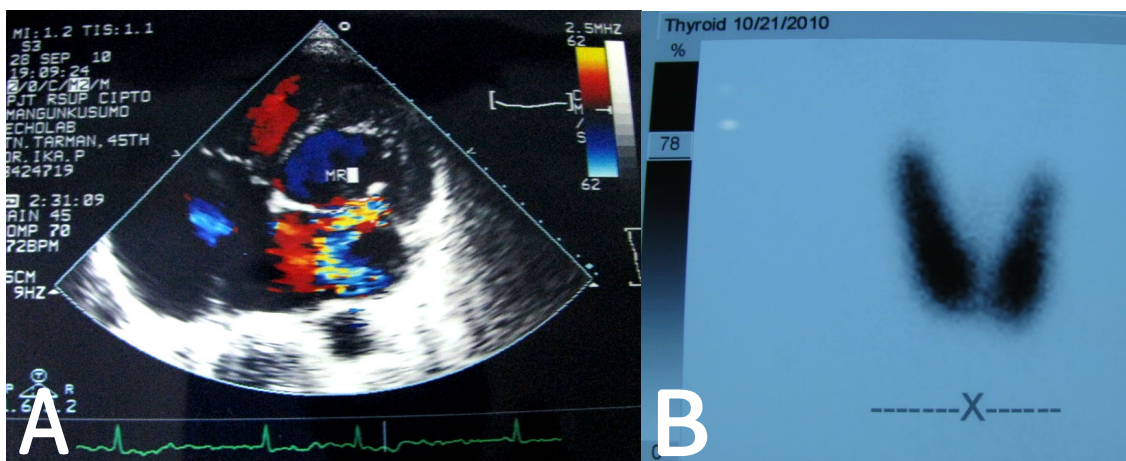
Hasil *cardiac conference* dihadiri *cardiologist* dan dokter bedah thorax dan kardiovaskuler dengan hasil *cardiac conference* yaitu rencana MV *Repair* KIV *Replace* dan AV *Repair* KIV *Replace* dan TEE intraoperasi. Warfarin diberikan 1x2 mg dan dihentikan 3 hari preoperasi dengan cek ulang INR sebelum operasi. Pasien kemudian dilakukan MV *Repair* dan AV *Repair* dan pulang dengan kondisi klinis perbaikan.

Pembahasan

Hormon tiroid memiliki efek yang penting pada otot jantung, sirkulasi perifer, dan sistem saraf simpatik yang mengubah hemodinamik kardiovaskular. Perubahan utama adalah peningkatan denyut jantung, kontraktilitas jantung, curah jantung,



Gambar 1. Rontgen thorax pasien dengan kardiomegali dan pinggang jantung menghilang



Gambar 2. Echocardiografi menunjukkan MR severe (A), thyroid scan yang menunjukkan peningkatan uptake thyroid (B).

relaksasi diastolik, dan konsumsi oksigen miokard, serta penurunan dalam resistensi vaskuler sistemik dan tekanan diastolik.¹⁻³

Koreksi hipertiroidisme yang mendasari merupakan perhatian utama dari tata laksana. Namun hal ini dapat membutuhkan waktu yang lama, dan kontrol yang cepat dari gejala merupakan hal yang sangat penting. Tata laksana hipertiroid dapat dilakukan dalam dua tahap yakni, terapi obat antitiroid dan diikuti ablasi tiroid dengan radioaktif iodine.¹ Ablasi diindikasikan pada pasien dengan kondisi ini karena resiko terjadinya perulangan penyakit jantung ketika tirotoksikosis terjadi lagi, seperti yang biasa terjadi pada pasien yang menerima terapi obat antitiroid jangka panjang. Terapi dapat dimulai dengan suatu obat antitiroid baik metimazole atau PTU, karena terapi obat menghasilkan reduksi yang lebih cepat dari T4 dan T3 serum dibanding terapi radioaktif iodine.^{1,8}

Pada pasien ini awalnya diberikan terapi PTU 3x100 mg untuk menatalaksana kondisi hipertiroidnya. Dosis memang dimulai dengan dosis relatif kecil sambil dilihat respon klinis pasien, kemudian PTU dinaikkan

menjadi 3x200 mg selama perawatan berikut karena gejala hipertiroid belum menunjukkan perbaikan yang signifikan. Selama perawatan pasien dilakukan *thyroid scan* dengan hasil struma difusa bilateral dengan thyroid uptake total meningkat. Pada perawatan fT4 ulang menunjukkan penurunan sehingga diberikan thyrozol (methimazole) 1x10 mg dan eutirox (T4) 1x50 mg, sementara PTU dihentikan.

Seperti halnya dengan pasien yang tidak memiliki tirotoksikosis, manajemen awal gagal jantung kongestif adalah dengan penurunan *volume overload* dengan diuretik loop. Pada pasien ini selama awal perawatan diberikan digoxin 1x0.25 mg dan furosemid 1x 40 mg. Seiring dengan perbaikan kondisi gagal jantung kongestif, digoxin kemudian dihentikan dan diganti dengan suatu β -blocker, yaitu propranolol.^{1,9-10} β -blocker adrenoreseptor, propranolol khususnya, efektif dalam mengurangi gejala dari hipertiroidisme dan juga kontrol HR. Isu kunci dalam gagal jantung tirotoksik yaitu kontribusi dari peningkatan denyut jantung. Jika takikardi ini dinilai menjadi faktor penting, maka penggunaan blokade β -adrenoreseptor

secara hati-hati dibenarkan, meskipun kemungkinan terjadi depresi kontraktilitas miokard.

Pada pasien ini propanolol diberikan setelah perbaikan kondisi kongestif jantung. Dosis yang diberikan mulai dengan 3x10 mg oral. Respon klinis berupa kontrol HR sekitar 90x/menit dan perbaikan klinis secara umum tercapai dengan dosis propanolol 3x10 mg oral sehingga dosis dipertahankan selama perawatan.

Pada pasien ini didapatkan pemeriksaan fisik jantung berupa murmur sistolik di apeks menjalar ke lateral 3/6. Pada pemeriksaan ekokardiografi didapatkan adanya gangguan valvular berupa Aorta Regurgitasi *moderate*, Mitral Regurgitasi Severe, Prolaps AML di A2 dan PML. Kondisi penyakit jantung katup ini memperburuk kondisi gagal jantung pada pasien ini. Pasien kemudian dilakukan MV *Repair* dan AV *Repair*.

Penelitian pertama yang melaporkan tingginya insiden MVP pada pasien hipertiroid dilaporkan pertama kali oleh Channick dkk.⁵ Channick dkk., menemukan insiden yang sangat tinggi dari MVP pada pasien dengan hipertiroid akibat penyakit Graves (41% dari 39 pasien) yang kemudian diikuti beberapa laporan serupa yang menunjukkan kejadian MVP pada hipertiroid.⁵⁻⁷ Kejadian regurgitasi trikuspid pada pasien hipertiroid juga dilaporkan oleh Lozano dkk., walaupun belum sebanyak pelaopran mitral regurgitasi.¹¹ Sampai saat ini, hubungan antara penyakit Graves dan MVP belum diketahui secara pasti.

Penyakit Graves dan MVP memiliki beberapapersamaan. Penyakit Graves lebih umum terjadi pada perempuan. Rasio perempuan terhadap

laki-laki kejadian MVP dalam beberapa seri dilaporkan bervariasi dari 4: 1 dalam satu studi hingga 3: 1.⁶

Autoimunitas merupakan faktor yang telah dikenal dalam penyebab penyakit Graves, dan baru-baru ini telah disebutkan juga dalam etiologi MVP. Sekitar 20 dari total 40 pasien dengan MVP memiliki faktor *antinuclear* yang positif dibandingkan dengan hanya 4% dalam grup kontrol.⁶

Mekanisme patofisiologi menghubungkan MVP dan penyakit tiroid autoimun memang masih belum sepenuhnya dimengerti. Diperkirakan bahwa gen *human leukocyte antigen* (HLA) dapat menjelaskan hubungan antara penyakit Graves dan MVP. Penyakit Graves telah diketahui terkait dengan antigen histocompatibilitas mayor Bw35, dan DRw3. Pada pasien dengan MVP beberapa studi menunjukkan prevalensi yang tinggi dari HLA-Bw35 (73 % vs 39 % pada kontrol), tetapi hanya pada ras kulit hitam Amerika.⁶ Studi lain yang didominasi sampel kulit putih menunjukkan bahwa fenotip A3; Bw35 cukup spesifik untuk katup *mitral prolapse*. Namun demikian, dalam penelitian lain tidak ada hubungan HLA ditemukan pada sampel kulit putih. Hingga kini asosiasi antara alel HLA dan penyakit Graves dilaporkan masih lemah dan tidak spesifik.⁶

Peningkatan produksi dan sekresi asam poli mukosakarida telah diketahui didapatkan dalam jaringan ekstra tiroid dari pasien dengan penyakit Graves. Menurut Biondi mukosakarida hidrofilik ini dapat menumpuk di semua katup jantung, terutama katup mitral, dan menyebabkan katup menjadi menebal (*myxomatous*).³ Sel endotel pengsekresi mukopolisakarida ini dalam katup

jantung berasal dari fibroblast; oleh karena sel-sel ini mampu mengekspresikan reseptor TSH di permukaan mereka, yang dapat dikenali dan kemudian diaktifkan oleh auto antibodi sirkulasi terhadap reseptor TSH. Selain itu, gangguan sintesis kolagen menyebabkan prolaps katup mitral myxomatous ini ke dalam atrium kiri. Prevalensi degenerasi katup myxoid ini meningkat pada pasien dengan penyakit Graves dan/-atau thyroiditis autoimun, tetapi tidak terjadi pada mereka dengan goiter toksik multi nodul.³ Pada pasien ini tidak ditemukan adanya kondisi katup yang menebal (*myxomatous*) pada echocardiography.

Kage dkk., juga melaporkan kejadian valvular regurgitasi secara signifikan lebih tinggi diamati pada pasien dengan Graves dibandingkan pada pasien kontrol yaitu MR dan TR.¹² MR pada hipertiroidisme dikatakan merupakan konsekuensi akibat dilatasi annulus mitral karena ventrikel kiri yang berdilatasi atau karena MVP. Namun, data menunjukkan kemungkinan adanya mekanisme kausatif lain yang terlibat. Kejadian TR juga lebih tinggi pada pasien Grave dan kelainan katup ini dapat menetap selama beberapa tahun walaupun setelah keadaan tirotoksikosis dikendalikan.¹²

Faktor genetik telah diidentifikasi pada penyakit Graves dan juga dalam MVP. Sebuah kejadian MVP dari 50% pada anak kembar monozygot telah dilaporkan. Insiden puncak penyakit Graves terjadi selama dekade ketiga dan keempat walaupun dapat terlihat pada masa kanak-kanak. MVP lebih jelas dalam fase kehidupan orang dewasa, hal ini mungkin karena proses degenerasi progresif myxomatous dari *mitral valve apparatus* sebagai

konsekuensi dari penyakit jantung iskemik, kelainan jaringan ikat, atau trauma.⁶

Kho dkk., melaporkan suatu mutasi germline dari gen reseptor Thyrotropin pada keluarga cina dengan tirotoksikosis dan MVP. Ini merupakan laporan yang pertama yang mengemukakan hubungan antara aktivasi mutasi TSH-R dan MVP. Tidak jelas bagaimana mutasi titik pada gen TSH-R dikaitkan dengan MVP. Empat kemungkinan dikemukakan, 1) mutasi itu sendiri mungkin menyebabkan MVP; 2) mungkin tidak ada hubungan antara dua kondisi, dan kejadian bersamaan dalam keluarga cina tersebut mungkin sepenuhnya *coincidental*; 3) gen TSH-R dan gen MVP dalam keluarga ini mungkin terkait erat; 4) keempat Kho dkk., berpendapat bahwa aktivasi TSH-R mungkin dapat meningkatkan ekspresi klinis MVP dari individu yang memiliki predisposisi genetik.¹³

Pada pasien ini juga didapatkan regurgitasi aorta *moderate* dan telah dilakukan juga tatalaksananya berupa operasi reparasi katup aorta. Aorta regurgitasi pada pasien hipertiroid juga telah dikemukakan walau belum sebanyak laporan mitral regurgitasi pada pasien hipertiroid. Insidennya nampaknya juga tidak sebanyak kejadian pada mitral regurgitasi. Kane dkk., melakukan perbandingan parameter *echocardiography* pada pasien dengan dan tanpa hipertiroid. Mereka mendapatkan valvular regurgitasi yang signifikan pada kelompok dengan hipertiroid, yaitu dari 17 sampel kelompok hipertiroid terdapat 8 kasus mitral regurgitasi, 1 kasus trikuspid regurgitasi dan 1 kasus aorta regurgitasi.¹⁴ Seperti halnya mitral regurgitasi, hubungan aorta regurgitasi

pada pasien hipertiroid belum sepenuhnya diketahui.

Simpulan

Telah dibahas suatu kasus hipertiroid dengan manifestasi kardiovaskulernya meliputi atrial fibrilasi, gagal jantung serta adanya kondisi penyakit jantung katup berupa mitral regurgitasi dan aorta regurgitasi. Tata laksana pasien meliputi terapi kondisi hipertiroid nya dengan pemberian PTU maupun metimazole. Pemberian digoxin untuk tata laksana atrial fibrilasi serta pemberian β blocker yang berperan dalam patogenesis efek hormon tiroid pada kardiovaskuler serta pemberian diuretik pada kondisi kongestif gagal jantung pasien.

Kondisi penyakit jantung katup terutama insiden *mitral valve prolapse* diketahui memang meningkat pada pasien dengan hipertiroidisme walaupun mekanisme hubungan diantara keduanya belum diketahui secara pasti. Beberapa teori meliputi peranan faktor genetik dan mutasi germline pada TSH- reseptor, sekresi mukopolisakarida berlebihan pada katup hingga dilatasi anulus pada ventrikel yang berdilatasi telah dikemukakan.

Pada pasien dengan hipertiroid sangat penting mengeksplorasi kondisi kardiovaskuler pasien, mulai atrial fibrilasi, kemungkinan gagal jantung hingga kemungkinan adanya suatu gangguan katup pada pasien dengan hipertiroid. Kondisi kardiovaskuler pasien dengan hipertiroid dapat sangat bermakna secara klinis pada pasien hingga meningkatkan morbidity dan mortality sehingga perlu dieksplorasi dan ditata laksana dengan baik. Tatalaksana penyakit jantung katup

pada pasien ini akhirnya dilakukan *mitral valve repair* dengan hasil klinis yang membaik.

Daftar Pustaka

1. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation*. 2007;116(15):1725-35.
2. Klein I. Cardiovascular effects of hyperthyroidism [internet]. USA: UpToDate, Inc.; 2013 [disitasi 2014 Ags 17]. Tersedia dari: <http://www.uptodate.com/contents/cardiovascular-effects-of-hyperthyroidism>
3. Biondi B, Kahaly GJ. Cardiovascular involvement in patients with different causes of hyperthyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2010; 6(8):431-43.
4. Iervasi G. Thyroid and heart failure: from pathophysiology to clinics. Italia: Springer; 2009.
5. Channick BJ, Adlin EV, Marks AD, Denenberg BS, McDonough MT, Chakko CS, et al. Hyperthyroidism and mitral-valve prolapse. *N Engl J Med*. 1985; 305(9):497-500.
6. Brauman A, Algom M, Gilboa Y, Ramot Y, Golik A, Stryjer D. Mitral valve prolapse in hyperthyroidism of two different origins. *Br Heart J*. 1985; 53(4):374-7.
7. Merce J, Ferras S, Oltra C, Sanz E, Vendrell J, Simon I, et al. Cardiovascular abnormalities in hyperthyroidism: a prospective doppler echocardiographic study. *Am J Med*. 2005; 118(2):126-31.
8. Seely EW. The heart in endocrine disorders. Dalam: Braunwald E, editor. *Braunwald: heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. Edisi ke-6. New York: Saunders Company; 2001.
9. Toft A. Treatment Options for primary thyroid disease in patients with heart failure. Dalam: Iervasi G, editor. *Thyroid and heart failure: from pathophysiology to clinics*. Italia: Springer; 2009.
10. Choudhury RP, MacDermot J. Heart failure in thyrotoxicosis, an approach to management. *Br J Clin Pharmacol*. 1998; 46(5):421-4.
11. Lozano HF, Sharma CN. Reversible pulmonary hypertension, tricuspid regurgitation and right-sided heart failure associated with hyperthyroidism: case report and review of the literature. *Cardiol Rev*. 2004; 12(6):299-305.

12. Kage K, Kira Y, Sekine I, Okabe F, Nakaoka T, Hashimoto E, et al. High incidence of mitral and tricuspid regurgitation in patients with Graves' disease detected by two-dimensional color Doppler echocardiography. *Intern Med.* 1993; 32(5):374-6.
13. Khoo DH, Parma J, Rajasoorya C, Ho SC, Vassart G. A germline mutation of the thyrotropin receptor gene associated with thyrotoxicosis and mitral valve prolapse in a Chinese family. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 84(4):1459-62.
14. Kane. Echocardiographic parameters in hyperthyroidism with and without cardiothyreosis. *Ann Endocrinol.* 1998; 59(1):14-9.